

**XLVIII
CONGRESSO
NAZIONALE
AMCLI**

2019



**9-12 NOVEMBRE 2019
PALACONGRESSI RIMINI**

Refertazione QuantiFERON PLUS: Consensus Raggiunto?

Lucia Barcellini MD

WHO Collaborating Centre for TB
Laboratory Strengthening
Supranational Reference
Laboratory, Milan

Emerging Bacterial Pathogens Unit,
San Raffaele Scientific Institute,
Milan



Contenuti

- **Background: QFT-GIT vs QFT Plus**
- **Indagine sulla refertazione degli IGRA**
- **Consensus sulla refertazione del QFT-Plus**



Contenuti

- **Background: QFT-GIT vs QFT Plus**
- **Indagine sulla refertazione degli IGRA**
- **Consensus sulla refertazione del QFT-Plus**



QuantiFERON-TB Gold

Peptide length

- ✓ ESAT-6 polypeptides
- ✓ CFP-10 polypeptides
- ✓ TB7.7 polypeptides
- ➔ Long peptides (MHC-class II)

Stimulated cell population

- ✓ Primarily CD4+ T-Lymphocytes)

QuantiFERON-TB Gold Plus

- ✓ ESAT-6 polypeptides
- ✓ CFP-10 polypeptides
- ➔ Long peptides (MHCII)
- ✓ 6 short additional peptides
- ➔ Short peptides (8-10 amino acids) stimulating MHC class I

- ✓ CD4+ T-lymphocytes
- ✓ CD8+ T-cytotoxic lymphocyte



QFT-GIT

- ✓ Antigen tube – Nil >0.35 UI/ml

**Test
positivity**

QFT-Plus

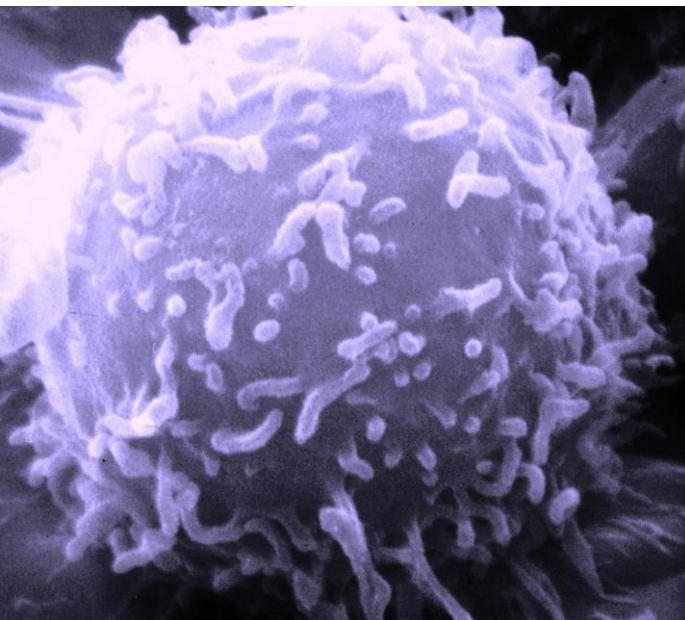
- ✓ TB1–Nil >0.35 UI/ml
- ✓ TB2–Nil >0.35 UI/ml
- ✓ Both TB1–Nil and TB2–Nil >0.35 UI/ml

**Improved
product
performance**

- ✓ Increased sensitivity
- ✓ Application in CD4low population
- ✓ Additional clinical information



CD8+ T-cells and *M. Tuberculosis* infection



MTB-specific CD8+ T cells producing IFN- γ are:

- **More frequently detected in subjects with active TB disease vs. LTBI (1, 2)**
- **Associated with a recent exposure to TB (3)**
- **Detectable in active TB subjects with HIV co-infection and young children (4, 5)**
- **Declining when patients are exposed to anti-tuberculosis treatment (6)**

1. Day, C.L. et al. (2011) *J. Immunol.* **187**, 2222.
2. Rozot, V. et al. (2013) *Eur. J. Immunol.* **43**, 1568.
3. Nikolova, M. et al. (2013) *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **75**, 277.
4. Chicchio, T. et al. (2014) *J. Infect.* doi:10.1016/j.jinf.2014.06.009. Epub
5. Lanicioni, C. et al. (2012) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185**, 206.
6. Nyendak M. Et al. (2014) *PLoS ONE* **8**, e81564. Epub



Sensitivity & Specificity (head to head comparison)

QuantiFERON-TB Gold

Lina Yi Nat Scientific Reports 2016

- SENSITIVITY 93.6 (88.6–96.9)
- SPECIFICITY 98.6 (95.9–99.7)

Siegel et Al. J Clin Microbiol. 2018

- SPECIFICITY (low risk group + NTM)
98.9% (95% CI: 96.7, 99.8%),

Horne DJ Int J Tuberc Lung Dis. 2018

- SENSITIVITY (active TB) 94.3%
(95%CI 89.5-97.4)

QuantiFERON-TB Gold Plus

Lina Yi Nat Scientific Reports 2016

- SENSITIVITY 91.1 (85.5–95.0)
- SPECIFICITY 97.6 (94.6–99.2)

Siegel et Al. J Clin Microbiol. 2018

- SPECIFICITY (low risk group+ NTM)
98.1% (95% CI: 95.6, 99.4%)

Horne DJ Int J Tuberc Lung Dis. 2018

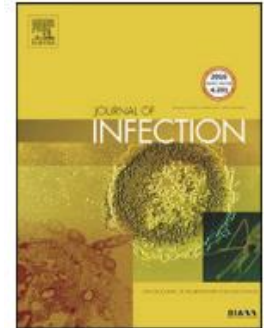
- SENSITIVITY (active TB) 93.02% (95%CI
87.8-96.5%).



Sensitivity & Specificity Metanalysis

QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Giovanni Sotgiu^{a,#,*}, Laura Saderi^{a,#}, Elisa Petruccioli^b, Stefano Aliberti^c, Andrea Piana^a, Linda Petrone^b, Delia Goletti^b

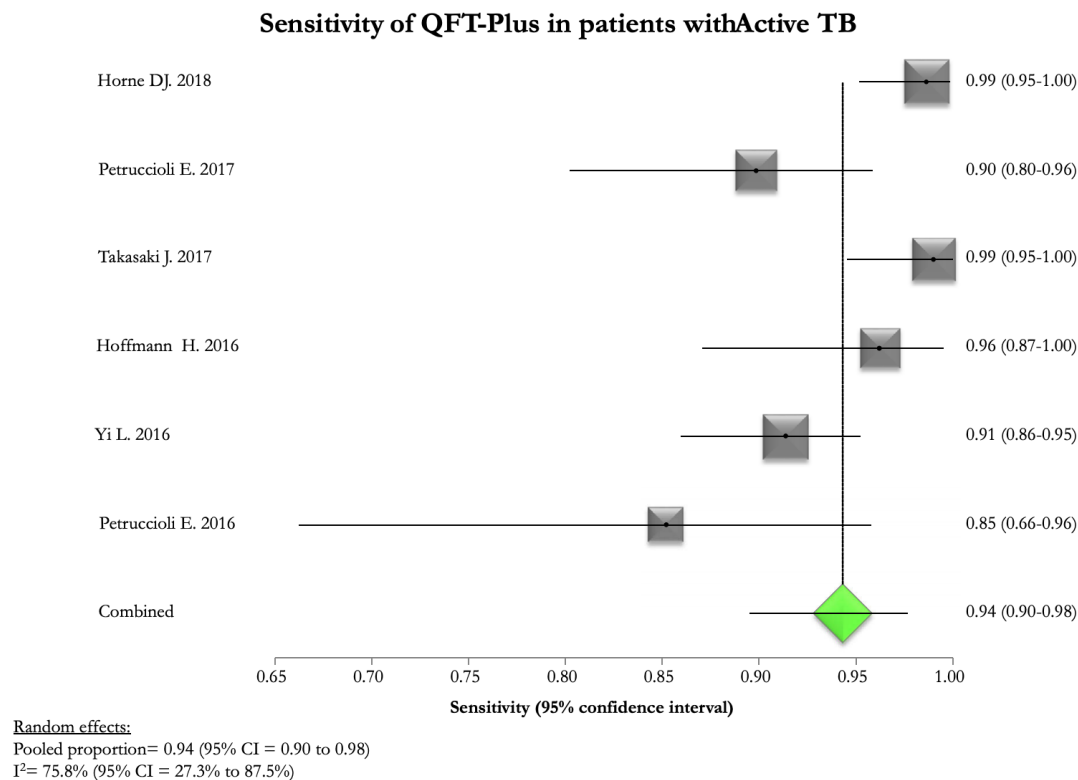


- Data from 2015 to 2018
- 15 studies included
- Studies dealing with the sensitivity and/or specificity of the QFT-Plus vs. QFT-GIT for activeTB and LTBI detection
- Observational and cross-sectional
- Sample size differed in the TB group (27 to 164) compared to LTBI group (29 to 1031).



Sensitivity & Specificity Meta-analysis

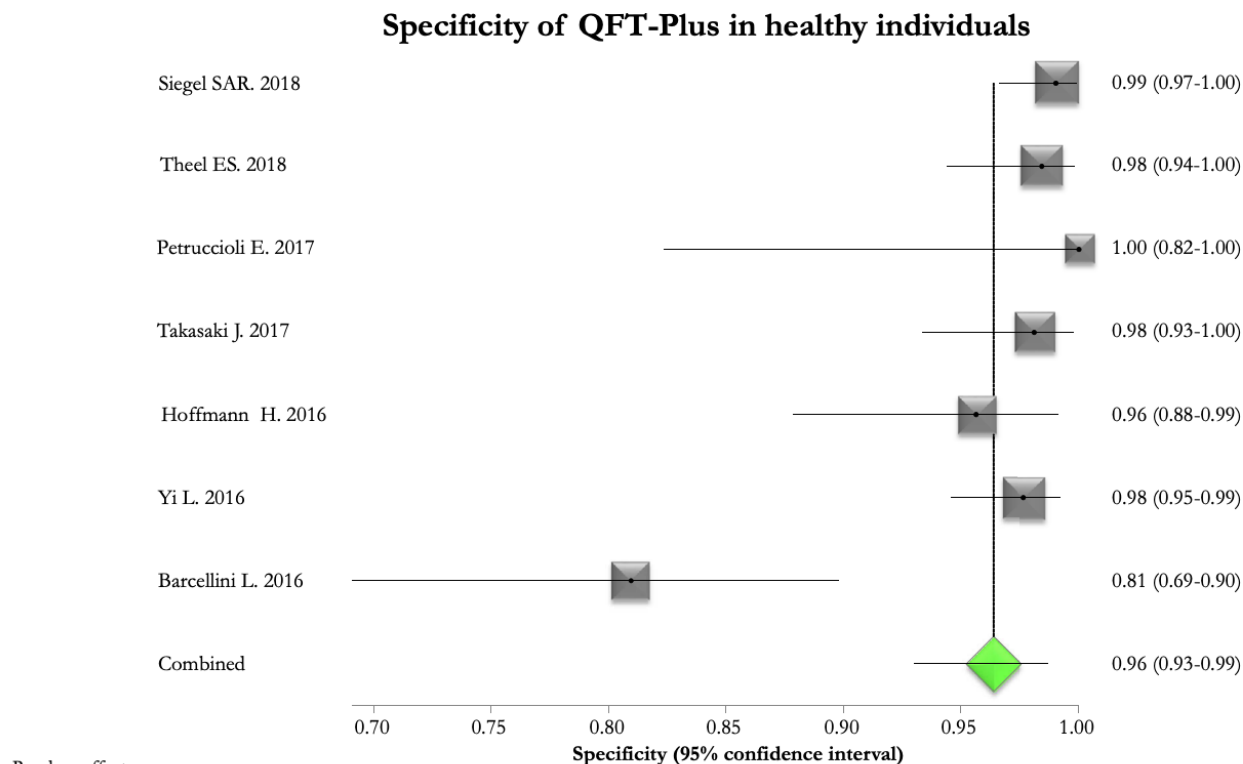
Pooled sensitivity of QFT-Plus for active-TB was 0.94 (0.91 and 0.95 for TB1 and TB2, respectively)





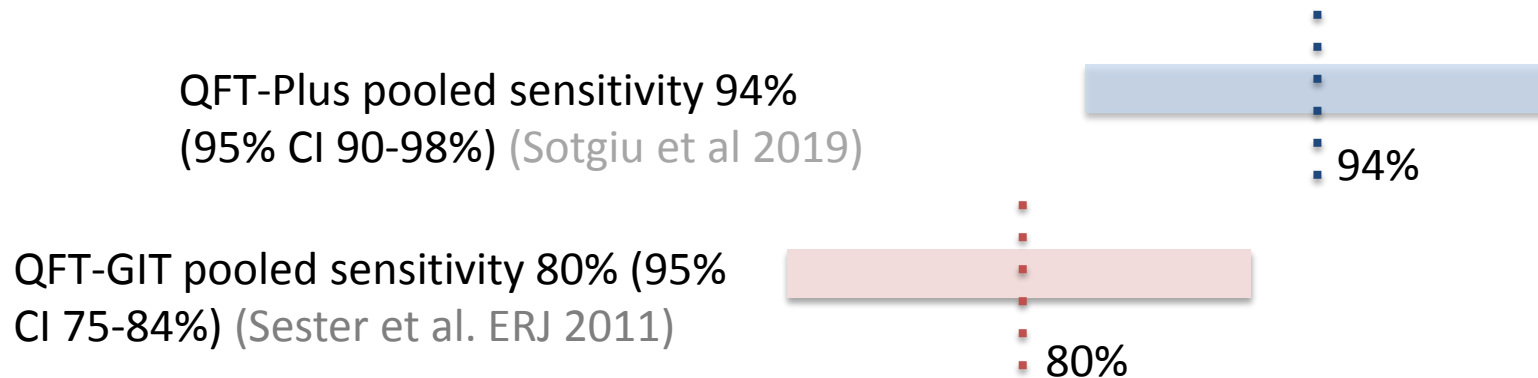
Sensitivity & Specificity Meta-analysis

Pooled specificity for healthy status was 0.96





Sensitivity Meta-analysis



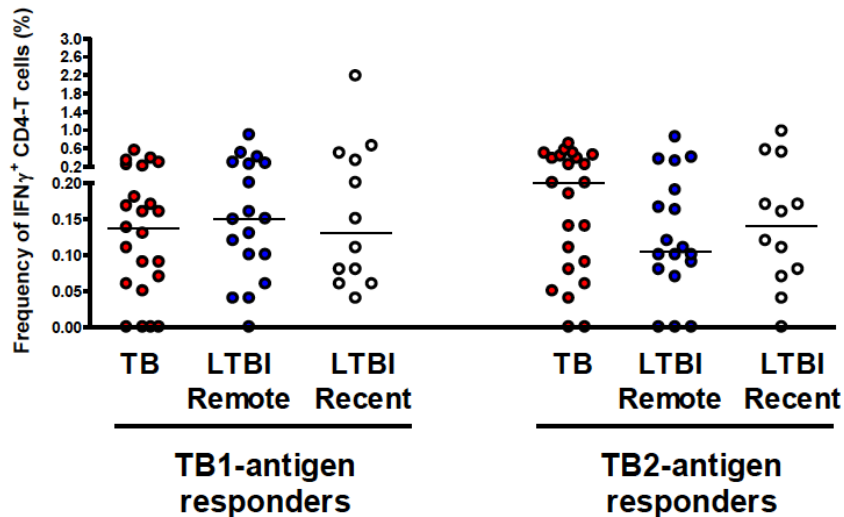
- QFT-Plus pooled sensitivity for active TB diagnosis is higher if compared with that reported by QFT-GIT (Sester et al. ERJ 2011)
- Limited number of scientific studies available, larger studies are needed to confirm these findings.
- the higher sensitivity is due to the responses to TB2 tube containing both CD4 and CD8 peptid



Additional value of TB2 antigen tube

- **TB2 - TB1 was higher in smear-positive vs smear-negative patients**
Barcellini et al. ERJ 2016
- In setting of contacts screening **QFT-Plus shows stronger association with surrogate measures of exposure compared to QFT-GIT** (sleeping proximity to the index case and European origin) *Barcellini et al. ERJ 2017*
- In a multicentre verification study on a large sample **difference in interferon- γ release between the antigen tubes results associated with recent latent tuberculosis infection** (*E.D. Pieterman et al Tuberculosis 2018*)

Characterization of CD4 and CD8 T-cells response to QFT-Plus



TB 1: CD4 response.

TB 2: CD4 response in all groups and CD8 response in active TB

CD4 TB1 N (%)	CD4 TB2 N (%)	(N)
19 (83)	21 (91)	ACTIVE TB (23)
17 (94)	15 (83)	LTBI REMOTE (18)
12 (100)	11 (92)	LTBI RECENT (12)
48 (90.5)	47 (89)	TOTAL (53)

Characterization of CD4 and CD8 T-cells response to QFT-Plus

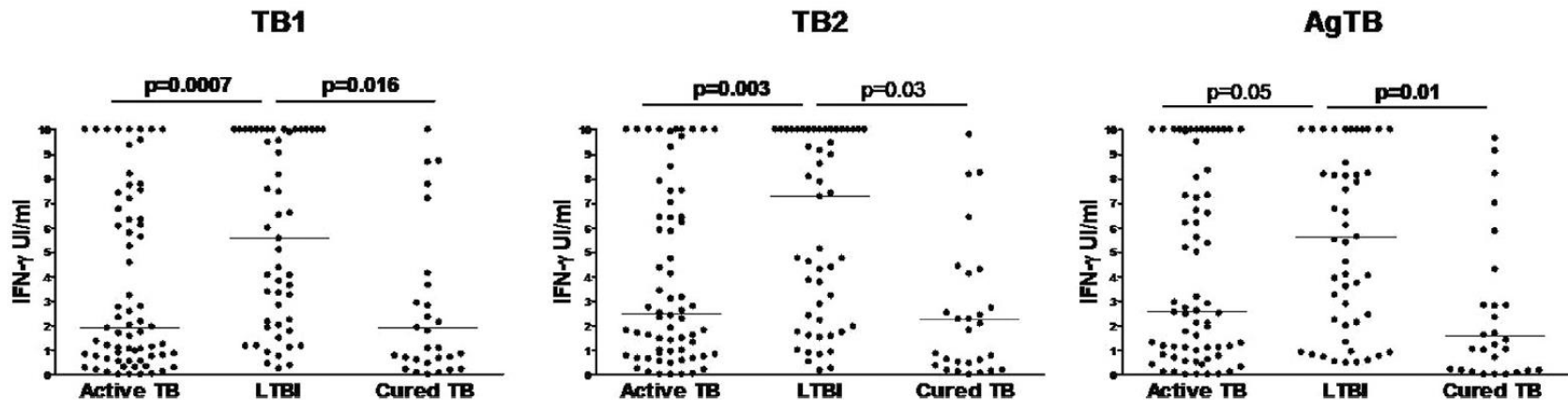


Fig. 1. Quantitative IFN- γ response to stimulation with QFT-Plus antigen TB1 and TB2 and QFT-GIT antigen AgTB. Horizontal lines indicate the median production. A $p \leq 0.016$ was considered significant after Bonferroni correction. The data are presented as IU/ml. Footnotes: IFN: interferon; IU: international unit.

Higher proportion of the LTBI subjects responded concomitantly to TB1 and TB2 compared to those with active TB, whereas a **selective TB2 response associated with active TB**



QFT-Plus in treatment monitoring

TABLE 1 Interferon- γ test quantitative and qualitative results

	0 months	3 months	6 months
Quantitative data			
TB1 (surrogate CD4 ⁺ T-cell response) IU·mL ⁻¹	6.40±8.92	2.56±3.28*	2.33±3.06
TB2 (CD4 and CD8 response) IU·mL ⁻¹	8.98±16.25	4.50±7.53*	3.23±4.95
TB2-TB1 (surrogate CD8 ⁺ T-cell response) IU·mL ⁻¹	2.58±8.45	1.93±5.12	0.91±2.85*
Qualitative data			
TB1 positive/negative/indeterminate	35/2/1	31/7/0	26/11/1
TB2 positive/negative/indeterminate	36/1/1	32/6/0	32/5/1
TB1 or TB2 positive/negative/indeterminate	36/1/1	32/6/0	32/5/1

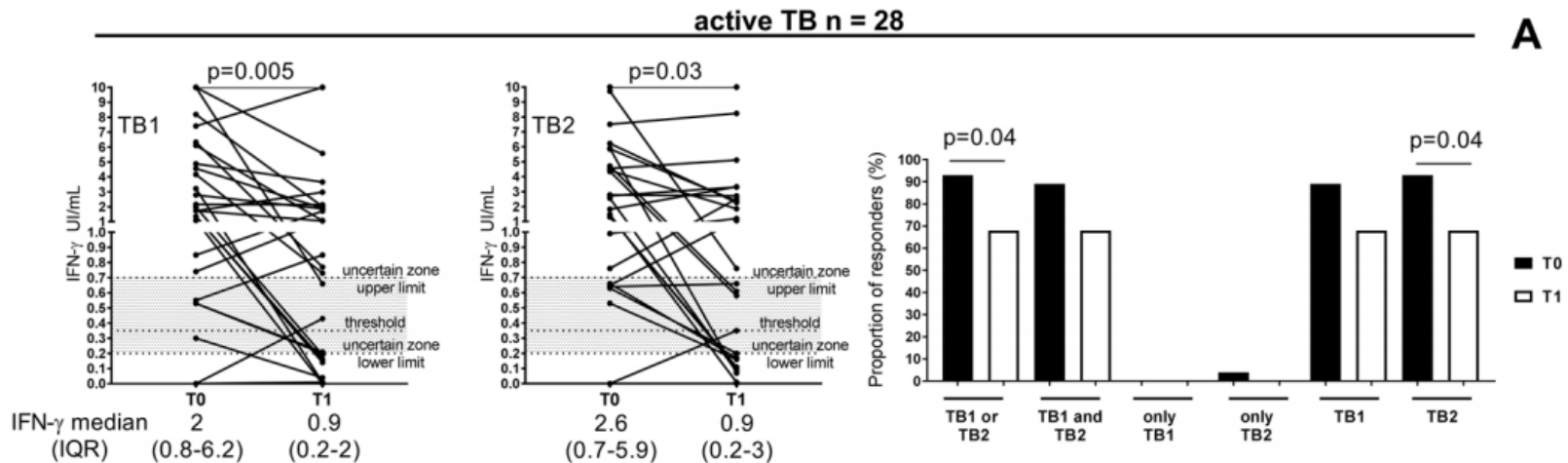
Quantitative data are presented as mean±SD. TB1: QFT-Plus Tube 1; TB2: QFT-Plus Tube 2. *: p<0.05 compared to prior value.

-TB1 and TB2: significant differences ($p<0.05$) in quantitative values were noted from initiation of treatment to 3 months, but not between 3 and 6 months.

-TB2-TB1 non significant decline between 0 and 3 months, and a significant decline between 3 and 6 months.



QFT-Plus in treatment monitoring



Significant decrease of IFN- γ response to antigen present in QFT-Plus test at treatment completion in TB patients

TB2-TB1 no significant difference between baseline and end of treatment



Test precision

Repeatability

The precision of a test when replicated under identical apparent conditions (e.g., same laboratory, operator, apparatus, minimal time interval);

- a measure of the inherent random error associated with a test

► **Borderline zone**

Reproducibility

The precision of a test when replicated under different conditions (e.g., different laboratory, operator, apparatus, unspecified time interval)

► **Serial testing**



Repeatability

- (QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) **ELISA Package Insert**)
 - 20 plasma samples tested in triplicate
 - **QFT CV%= 8.4**
- In clinical practice (Metcalf et al. AJRCCM 2011)
 - 1086 tests performed
 - ± 0.60 IU/ml for all individuals (**CV14%**),
 - ± 0.24 IU/ml (**CV 27%**) for individuals whose initial TB response was 0.25-0.80 IU/ml
- QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) **ELISA Package Insert**
 - 20 plasma tested in triplicate
 - Overall QFT-Plus **CV%= 8.7**
 - The zero IFN- γ plasma showed a **26.1% CV**
- **The addition of the second antigen tube may be valuable in the interpretation of the borderline results especially in the low risk population**



QFT-Plus: Ripetibilità



Evaluation of QuantiFERON-TB Gold-Plus in Health Care Workers in a Low-Incidence Setting

Hee-Won Moon,^{a,c} Rajiv L. Gaur,^a Sara Shu-Hwa Tien,^d Mary Spangler,^d
Madhukar Pai,^e Niaz Banaei^{a,b,f}

- Cross sectional study in low risk Health Care Workers (sample size 989 HCW)
- Comparison between QFT-GIT QFT-Plus
- **QFT-Plus positivity: TB1+/-TB2 Positive (manufacturer recommendation) vs TB1 AND TB2 positive (conservative definition)**



QFT-Plus: Ripetibilità

TABLE 4 Positivity rates with QFT and QFT-Plus in 626 HCWs with no LTBI risk factors and no prior positive tests

Assay	No. of positives	Positivity rate [% (95% CI)]	<i>P</i> value ^a
QFT	13	2.1 (1.0–3.2)	0.24
QFT-Plus	19	3.0 (1.7–4.3)	
QFT-Plus TB1	10	1.6 (0.6–2.6)	
QFT-Plus TB2	15	2.4 (1.2–3.6)	
QFT-Plus-C ^b	6	1.0 (0.2–1.7)	

^aCompared with QFT using McNemar's test.

^b*P* value of 0.0002 compared with that of QFT-Plus.

- High agreement between QFT-GIT and QFT-Plus. Discordant results fall mostly in the borderline zone 0.2-0.7 IU/ml
- A conservative interpretation (double positive antigen test) of QFT-Plus significantly reduce the positivity rate in risk free population
- 11 HCW with discordant TB1 and TB2 results showed negative result in a follow-up testing

Conservative interpretation of QFT- Plus may be a useful strategy for increasing IGRA specificity in low-risk setting



Contenuti

- Background: QFT-GIT vs QFT Plus
- **Indagine sulla refertazione degli IGRA**
- Consensus sulla refertazione del QFT-Plus



Refertazione QFT-Plus

- Indagine sulle modalità di refertazione in tutta Italia
- Risultati presentati nel congresso AMCLI 2018
- Discussione coordinata dal gruppo GLaMic sulla refertazione del QFT (APPROCCI CLINICI, MICROBIOLOGICI E DIAGNOSTICI ALLA TB LATENTE)

Obiettivo: aggiornamento del percorso diagnostico sulla diagnosi di infezione tubercolare latente



Risultati

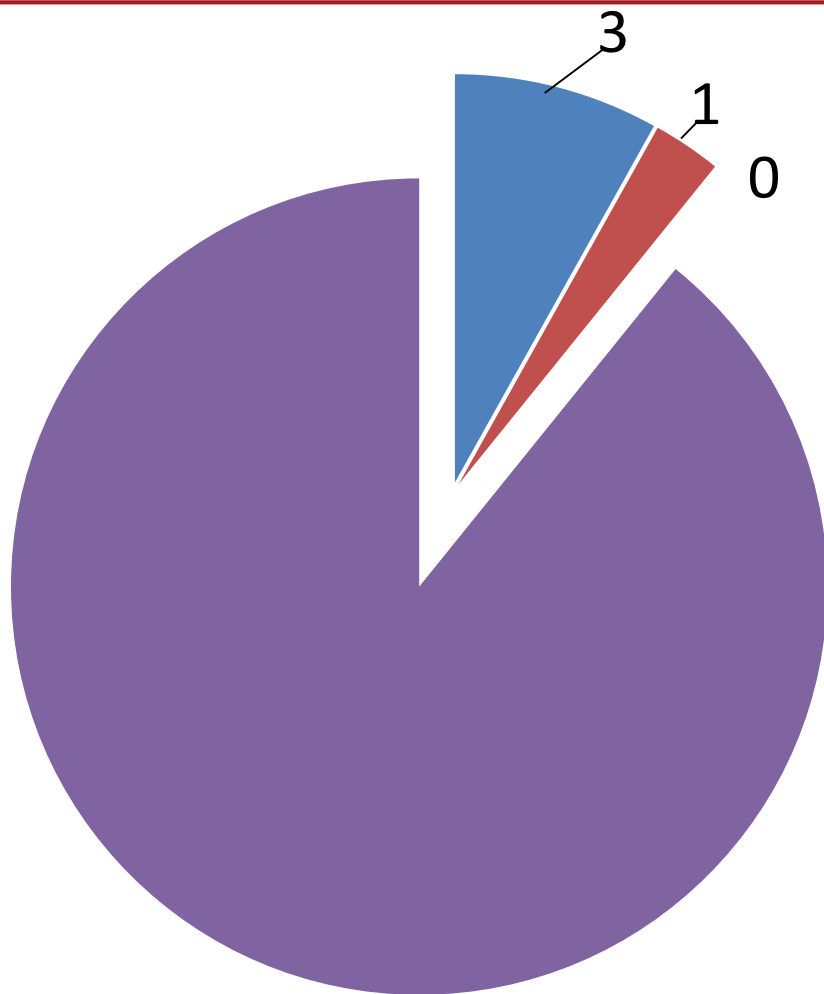
Distribuzione di un
questionario sulle modalità
di refertazione dei test
IGRA ai laboratori Italiani

- 37 laboratori da
15 regioni italiane
- Test QFT-anno
136900





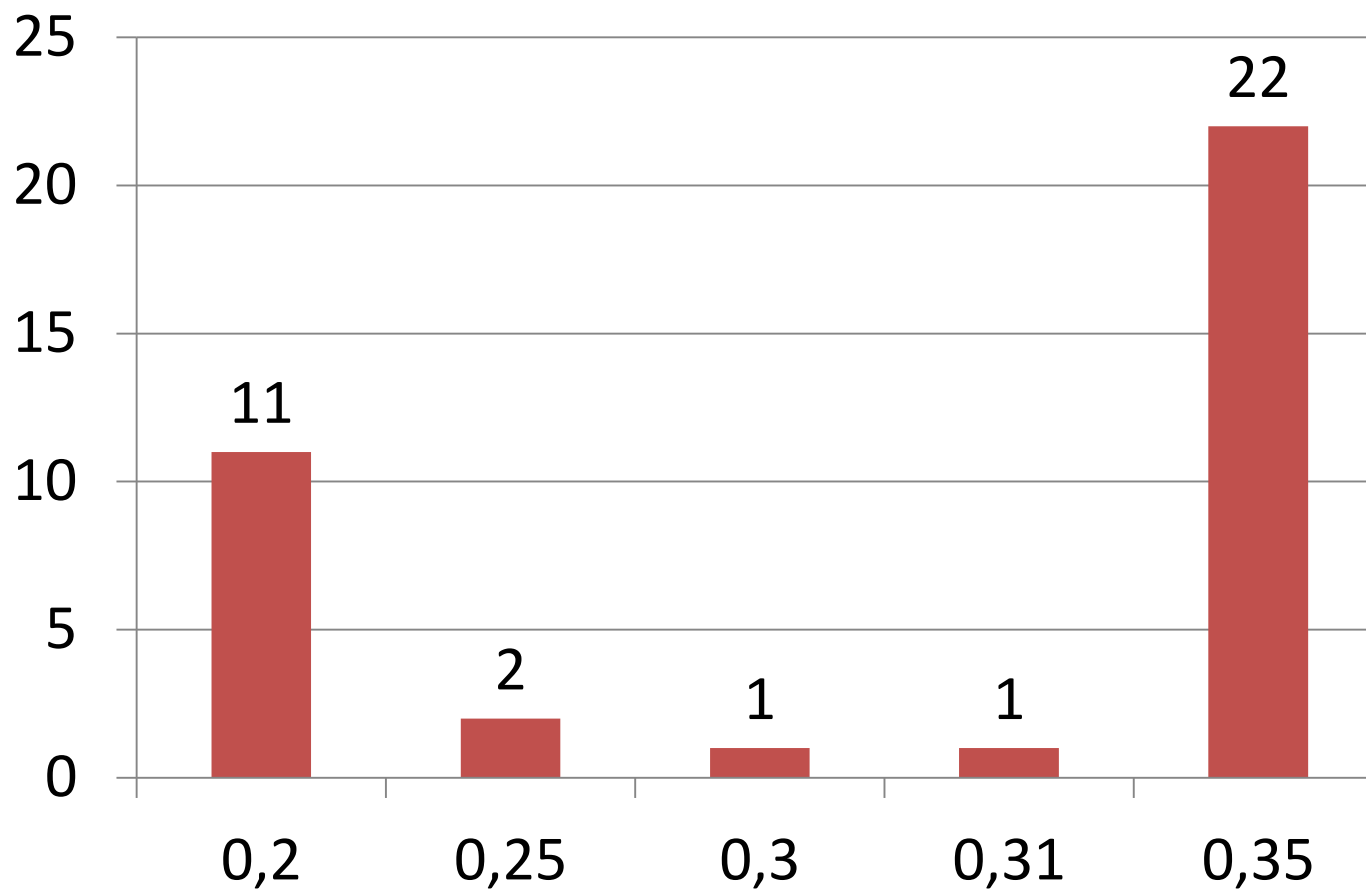
1. Tipo di refertazione



- Qualitativa (pos/neg)
- Qualitativa (pos/neg/dubbio)
- Quantitativa (solo numerico)
- Quantitativa (numerico + interpretazione)



2. Cut-off negativo



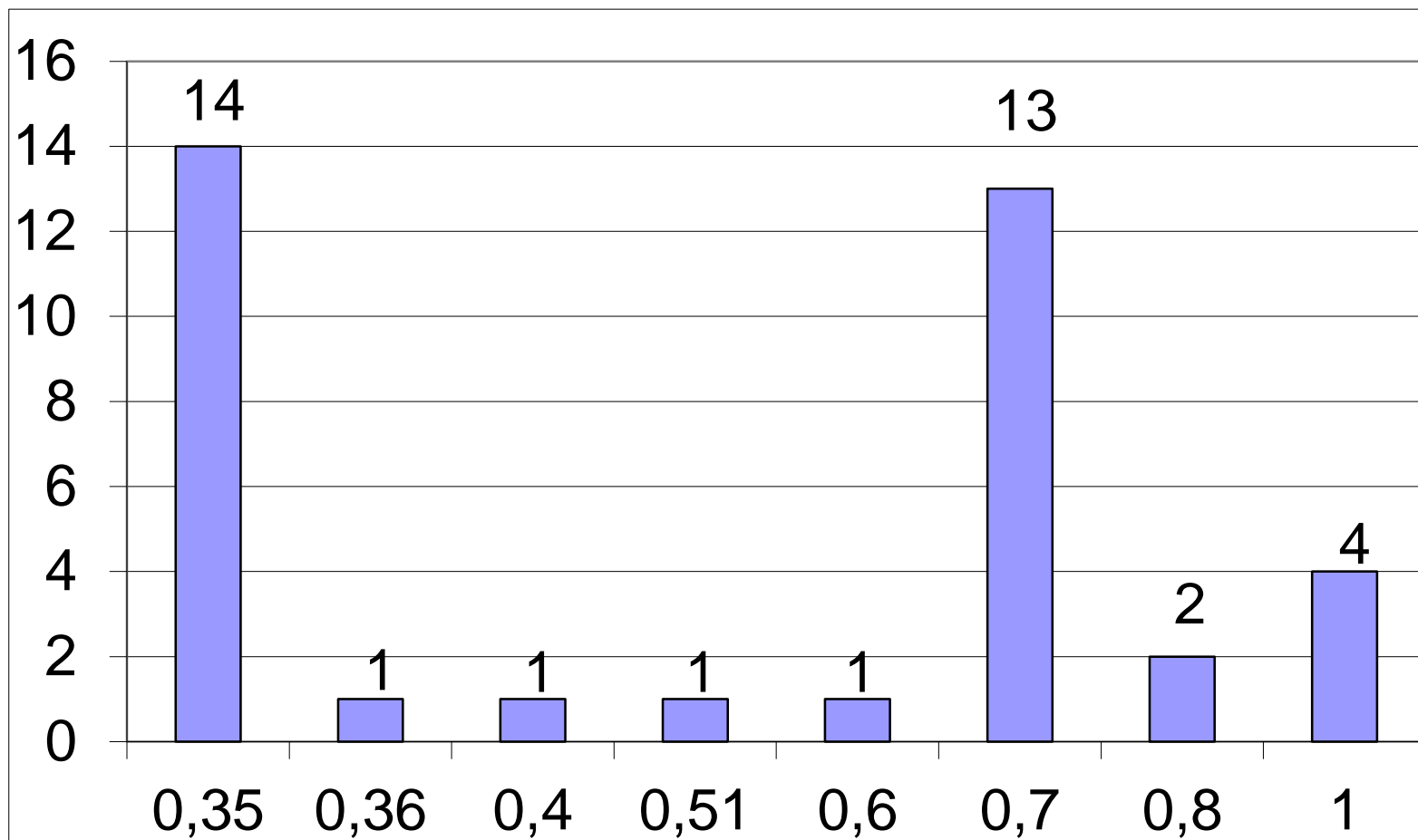


Test Negativo - Commento

- *Assenza di reazione immunitaria (cellulo-mediata) agli antigeni specifici*
- *I valori del test vanno interpretati alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente, specie se ai limiti della soglia di reattività*
- *Il test misura la produzione di IFN-gamma dei linfociti T antigene-specifici per MTB*
- *il risultato del test è NEGATIVO e depone per l'assenza di attivazione immunologica nei confronti di M. tuberculosis*
- *Infezione da M.tuberculosis non probabile*
- *Infezione latente improbabile*
- *Per valori prossimi al CUT-OFF (0.35) si consiglia di ripetere il test dopo 2-3 mesi*
- *Risultato ai limiti della soglia del cut-off. Si consiglia prelievo di controllo tra circa 1-2 mesi*



2. Cut-off positivo



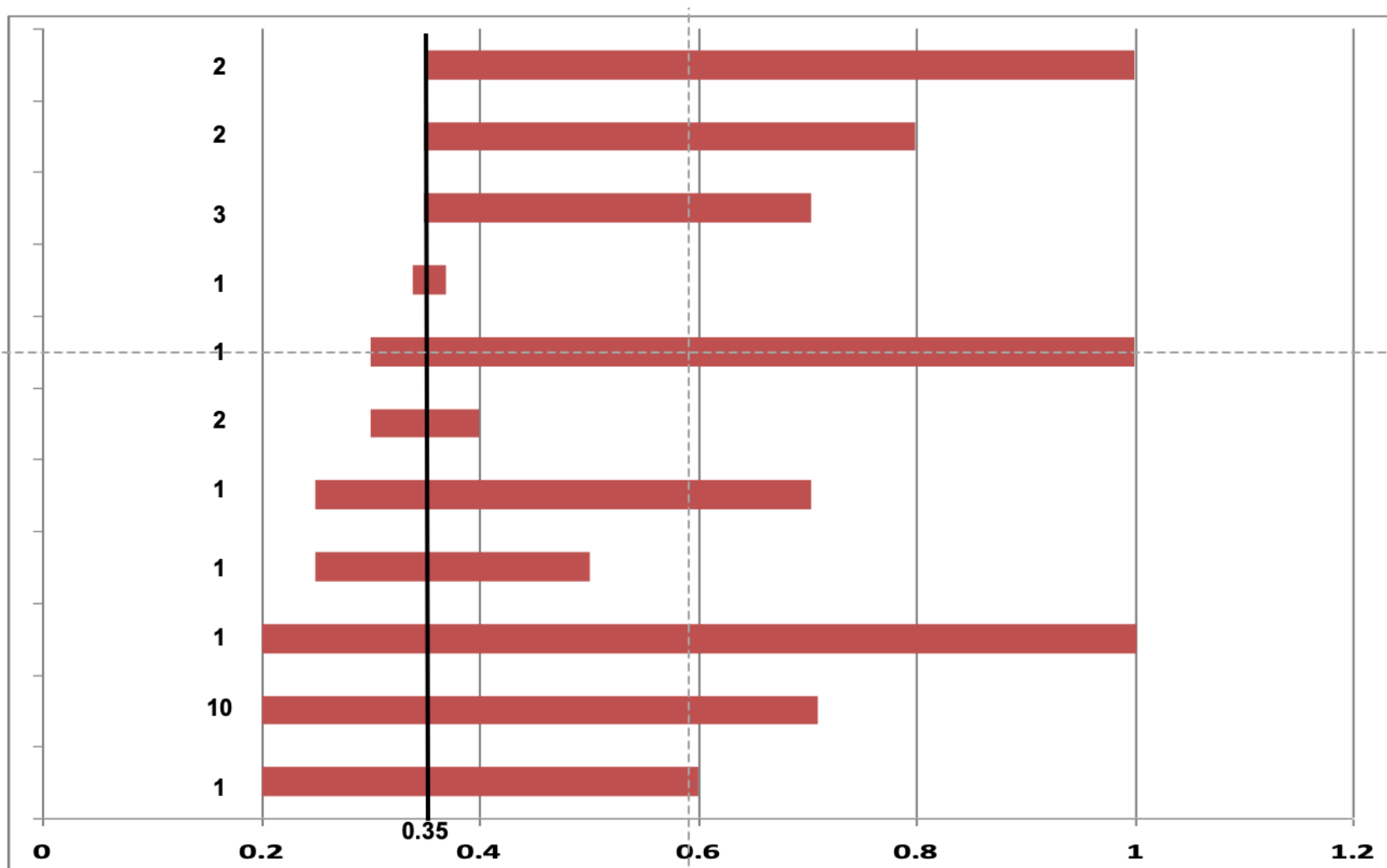


2. Test Positivo - Commento

- *Positivo/Reattivo*
- *Il test è positivo e compatibile con infezione tubercolare latente o attiva*
- *Infezione da M. tuberculosis PROBABILE*
- *Presenza di risposta immunitaria cellulo-mediata a ESAT-6/CFP-10 di M.tuberculosis*
- *il risultato del test è POSITIVO e depone per un'attivazione immunologica in atto nei confronti di M. tuberculosis. Il risultato deve essere valutato alla luce dei quadri clinico ed epidemiologico.*
- *I valori del test vanno interpretati alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente, specie se ai limiti della soglia di reattività*
- *Il test non discrimina fra infezione e malattia tubercolare (attiva/contagiosa): è unicamente indicativo della risposta immunitaria. Valutare il risultato in relazione al quadro clinico*
- *Il dosaggio dell'Interferone gamma misurato in risposta agli antigeni non può essere correlato con lo stadio od il grado di infezione, con il livello della risposta immunitaria o probabilità di progressione verso la malattia attiva*



3. Range Dubbio (25 centri)





2. Range dubbio - Commento

- *Valore borderline/Dubbio/Gray-zone*
- *Il risultato è al cut-off*
- *Minimo segnale di reattività*
- *Positivo presenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli Ag ESAT-6/CFP-10 di M.tuberculosis*
- *valori di TB1 e TB2 compresi tra 0,25 e 0,70 UI/ml indicano una risposta immune dubbia*
- *zona grigia: negativo fino a 0,35, positivo superiore a 0,35UI/ml*



2. Range dubbio - Commento

RIPETERE?

....Dopo quanto tempo?

- 3 settimane
- Non prima di 30 giorni
- Circa un mese
- 40 giorni
- 4-6 settimane
- 1-2 mesi
- Almeno 6 settimane
- 2 mesi
- Almeno 2 mesi
- 8-10 settimane
- 2-3 mesi
- 3 mesi
- 3-4 mesi



3. QFT-Plus- Discrepanza TB1/TB2

QFT-Plus:

COMMENTO sui risultati discrepanti fra TB1 e TB2?

- NO: 26 centri
- SI': 11 centri



3. QFT-Plus- Discrepanza TB1/TB2

- *A conferma della positività del TB1 **si richiede nuovo prelievo.***
- *In caso di discordanze correlate ad errori preanalitici (es: volume del campione non idoneo)*
- *Note: rilevati bassi livelli di produzione di interferone gamma; si consiglia **eventuale ripetizione.***
- ***ripetere l'esame tra un mese***
- ***Si consiglia di ripetere***
- ***Si consiglia di ripetere l'esame su un nuovo campione per valutare la risposta immunitaria***
- *Si consiglia un **controllo tra quaranta giorni.***
- *si inserisce un documento esplicativo, associato a tutti i referti per Quantiferon*
- *Valori non coerenti del TB1 e TB2. Si consiglia **ripetere prelievo.***



Contenuti

- **Background: QFT-GIT vs QFT Plus**
- **Indagine sulla refertazione degli IGRA**
- **Consensus sulla refertazione del QFT-Plus**



Refertazione QFT-Plus

In occasione della sessione GLAMIC del XLVII Congresso AMCLI (NUOVI APPROCCI CLINICI, MICROBIOLOGICI E DIAGNOSTICI ALLA TB LATENTE) sono stati discussi i punti chiave sulla refertazione del QFT-Plus

1. Risultato qualitativo/quantitativo?
2. Commento?
3. Range dubbio?
4. Segnalare le eventuali discrepanze TB1 vs TB2



Refertazione QFT-Plus

**Il 2 aprile 2019
disponibile per
consultazione sul
Sito AMCLI nella
sezione consensus
<http://www.amcli.it/documenti/consensus/>**



Associazione Microbiologi Clinici Italiani

Via C. Farini 81 – 20159 Milano

Tel.: 02.66801190 –

segreteriaamcli@amcli.it

REFERTAZIONE QUANTIFERON-PLUS: CONSIDERAZIONI EMERSE DURANTE LA TAVOLA ROTONDA “NUOVI APPROCCI CLINICI, MICROBIOLOGICI E DIAGNOSTICI ALLA TB LATENTE” – XLVII CONGRESSO AMCLI

A cura del GLaMic, Gruppo di Lavoro Micobatteri (Enrico Tortoli, Anna Camaggi, Daniela Cirillo, Danila Costa, Lanfranco Fattorini, Eliana Frizzera, Daniela Marchetti, Monica Pecorari, Federica Piana, Claudio Piersimoni, Claudio Scarparo)

1. Secondo le diverse linee guida e documenti internazionali, è opportuno refertare il valore numerico ottenuto dalle provette TB1 e TB2, accanto all'interpretazione (Positivo/Negativo).
2. Il cut-off è quello segnalato da scheda tecnica (≥ 0.35 : Positivo; < 0.35 : Negativo). Il commento da inserire è: "Il risultato del test va interpretato alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente".

Quando i valori ottenuti sono compresi tra 0.20 e 0.70, e' necessario segnalare il fatto che i risultati ricadono in un range dubbio e l'invito al clinico di contestualizzare il dato in funzione del caso clinico inserendo il seguente commento: "I valori rientrano nel range 0.20-0.70, intervallo in cui si osservano conversioni e reversioni. Il risultato del test va interpretato alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del paziente; in mancanza di informazioni adeguate può essere utile ripetere il test."

Il tempo che deve trascorrere prima dell'eventuale esecuzione di un nuovo prelievo non deve essere suggerito nel referto, ma il clinico deciderà se e quando ripetere il test.

3. Quando si ottiene un valore per TB1 ≥ 0.70 mentre la provetta TB2 < 0.20 , è necessario ripetere l'analisi sulle stesse provette, per escludere un errore analitico.

Se la ripetizione conferma tali risultati, è necessario segnalare la discrepanza nel referto richiedendo la ripetizione del prelievo.



Risultato qualitativo o quantitativo?

Come deve essere interpretato un risultato positivo ai test IGRA?

....il dato quantitativo?

“...quantitative results from IGRAs have not been shown to have prognostic value and, therefore, should not be used for that purpose...” Herrera V, CID 2011

“...quantitative results are useful for predicting the likelihood for reversion or conversion when the IFN- γ signal is close to the assay cutoff.” Herrera V, CID 2011



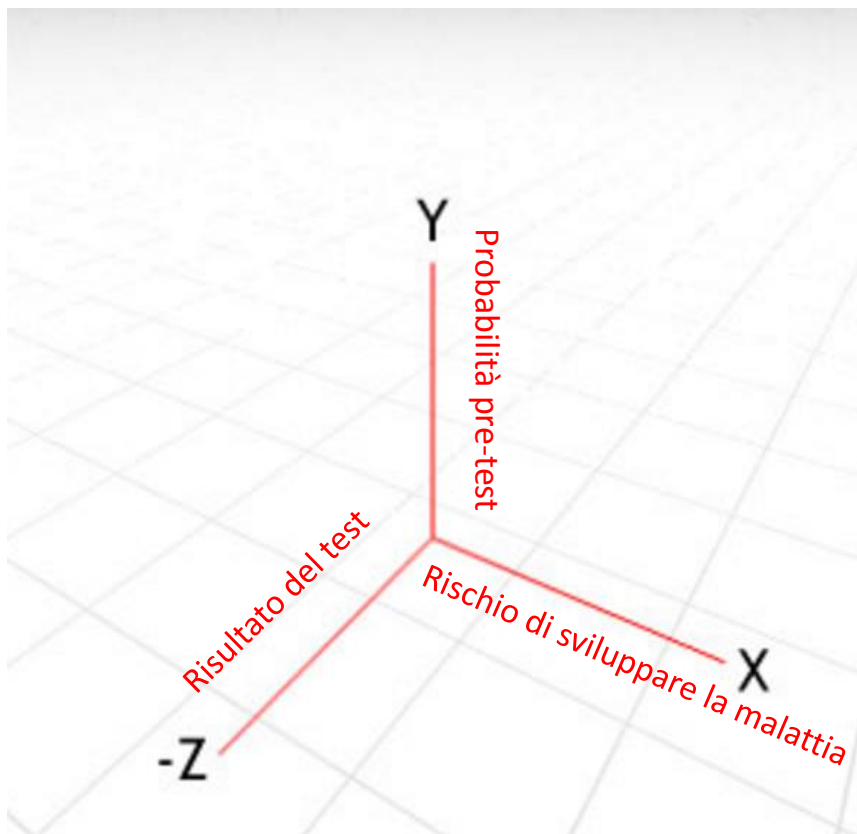
Risultato qualitativo-quantitativo?

Linee guida attuali

CDC 2014	"Laboratories should provide both the qualitative and quantitative results. " (Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers)
Australian National Tuberculosis Advisory Committee 2017	the laboratory report the numeric IFN-γ result (IU/ml) as well as the "positive" or "negative" interpretation (Position statement on interferon- γ release assays for the detection of latent tuberculosis infection).
Canadian Tuberculosis Standards 2014	There is currently no consensus on the exact borderline zone that should be used, [...] it appears that IFN-g values of 0.20-1.00 IU/mL for QFT should be interpreted cautiously, [...] . If results do fall in this borderline zone, care providers could choose to repeat the test, depending on the clinical context and other information available (e.g. on risk factors). To facilitate the interpretation of such values, laboratories should provide quantitative results in addition to the dichotomous (positive/negative) results.
ECDC 2016	Each QFT-G result and its interpretation should be considered in conjunction with other epidemiological, historical, physical, and diagnostic findings. The magnitude of the measured IFN- γ level cannot be correlated to stage or degree of infection, level of immune responsiveness, or likelihood for progression to active disease. Actual test data should not be reported. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union



Interpretazione IGRA



... the TST should be considered according to three dimensions: size of induration (for the current test as well as in relation to the induration on a previous test, if done), pre-test probability of infection, and risk of disease if the person were truly infected (Menzies et al Int J Tuberc Lung Dis. 2008).

**Online TST/IGRA Interpreter
(version 3.0; www.tstin3d.com)**



Risultato qualitativo-quantitativo!

1. Secondo le diverse linee guida e documenti internazionali, è opportuno refertare il valore numerico ottenuto dalle provette TB1 e TB2, accanto all'interpretazione (Positivo/Negativo).

Il cut-off è quello segnalato da scheda tecnica (≥ 0.35 : Positivo; < 0.35 : Negativo).

I commento da inserire è: "Il risultato del test va interpretato alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente"



Range dubbio?

Intervalli considerati negli studi

QuantiFERON-TB Gold

Grey zone

0.35 – 0.69 IU/mL

Pai et al;
Marder et al

0.25 – 0.45 IU/mL

Graviss et al

0.2 – 0.7 IU/mL

Metcalfe et al,
Nemes E et Al,
Hee-Won Moon et Al

QuantiFERON-TB Gold Plus

0.2-0.7 IU/ml

Koenig Walles J, e Coll. Plosone
2018

Petruccioli E et al..Sci Rep. 2018 Oct

0.36-0.66 IU/ml

Theel ES, et Al JCM 2018



Risultato qualitativo-quantitativo?

Linee guida attuali

Australian National Tuberculosis Advisory Committee 2017	Il position statement australiano segnala come dubbio un risultato compreso tra 0.25- 1.0 IU/ml , con la possibilità (lasciata al clinico) di richiedere la ripetizione del prelievo, senza suggerire quanto tempo deve intercorrere tra i due prelievi. Daley CL, Reves RR, Beard MA, et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cut point in serial interferon- γ release assay testing. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 625-30..
Canadian Tuberculosis Standards 2014	it is recommended that IFN-g values of 0.20-1.00 IU/mL for QFT be interpreted cautiously, as nonspecific variation can result in false conversions and reversions if the initial value falls within this borderline zone



Range dubbio 0,20-0.70!

2. Quando i valori ottenuti sono compresi tra **0.20 e 0.70**, e' necessario segnalare il fatto che i risultati ricadono in un range dubbio e l'invito al clinico di contestualizzare il dato in funzione del caso clinico inserendo il seguente commento: **“I valori rientrano nel range 0.20-0.70, intervallo in cui si osservano conversioni e reversioni. Il risultato del test va interpretato alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del paziente; in mancanza di informazioni adeguate può essere utile ripetere il test.”**



Quando ripetere: decide il Clinico!

Il tempo che deve trascorrere prima dell'eventuale esecuzione di un nuovo prelievo non deve essere suggerito nel referto, ma il clinico deciderà se e quando ripetere il test.

Sì segnalare la discrepanza fra TB1e TB2!

. 3. Quando si ottiene un valore per **TB1 ≥ 0.70** mentre la provetta TB2 **< 0.20** , è necessario ripetere l'analisi sulle stesse provette, per escludere un errore analitico.

Se la ripetizione conferma tali risultati, è necessario segnalare la discrepanza nel referto richiedendo la ripetizione del prelievo



Ringraziamenti

GLaMic, Gruppo di Lavoro Micobatteri

Enrico Tortoli, Anna Camaggi, Daniela Cirillo, Danila Costa, Lanfranco Fattorini, Eliana Frizzera, Daniela Marchetti, Monica Pecorari, Federica Piana, Claudio Piersimoni, Claudio Scarparo

Dr.ssa Daniela Maria Cirillo, Emerging Bacterial pathogen Unit, HSR Milan, WHO Collaborating Centre for TB Laboratory Strengthening Supranational Reference Laboratory

Dr.ssa F. Piana Microbiologia ASO S. Croce e Carle- Cuneo

Grazie per l'attenzione

