



REGIONE DEL VENETO

L'Infezione Tubercolare Latente Protocolli diagnostici e terapeutici.

Padova -16 aprile 2012

OBIETTIVI DEL MODULO

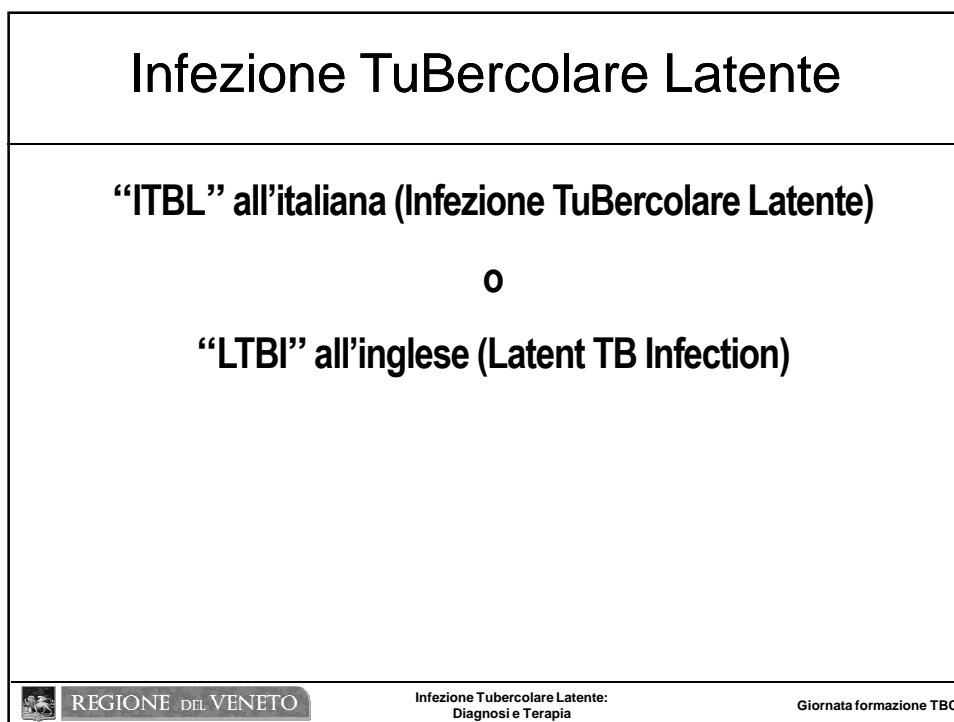
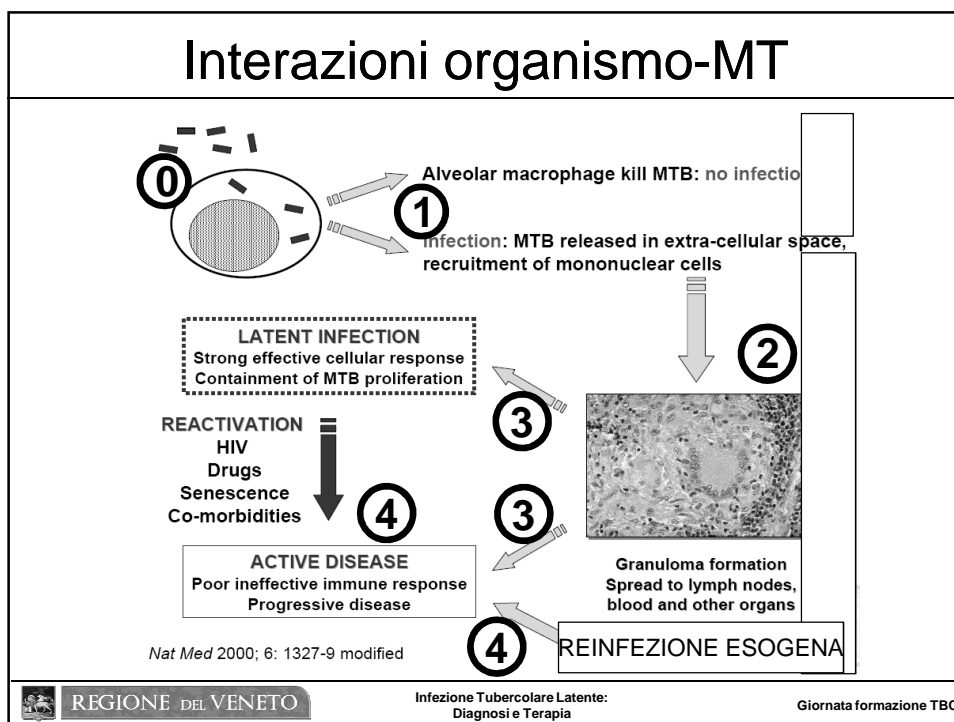
Fornire conoscenze sull'Infezione Tubercolare Latente, con particolare riferimento alle tecniche diagnostiche e ai principi di terapia.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC



Nell'Infezione Tubercolare Latente:

1. La risposta macrofagica mantiene i micobatteri in condizione di ipovirulenza:
 - > l'infezione non progredisce,
 - > il granuloma si riassorbe o si calcifica.
2. Rimane la modifica dello stato immunitario dell'organismo, che ora riconosce il bacillo di Koch: MANTOUX o QUANTIFERON POSITIVI.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Infezione TuBercolare Latente

Condizione per la quale il *Mycobacterium Tuberculosis (MT)* si è insediato nell'organismo

- senza sintomi clinici,
- senza anomalie radiografiche e
- con reperti batteriologici negativi.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Infezione TuBercolare Latente

I soggetti infetti:

- Non sono malati.
- Non sono contagiosi.
- Possono sviluppare la malattia in futuro (se non assumono farmaci preventivi e se il sistema immunitario non controlla il microrganismo).



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Infezione TuBercolare Latente

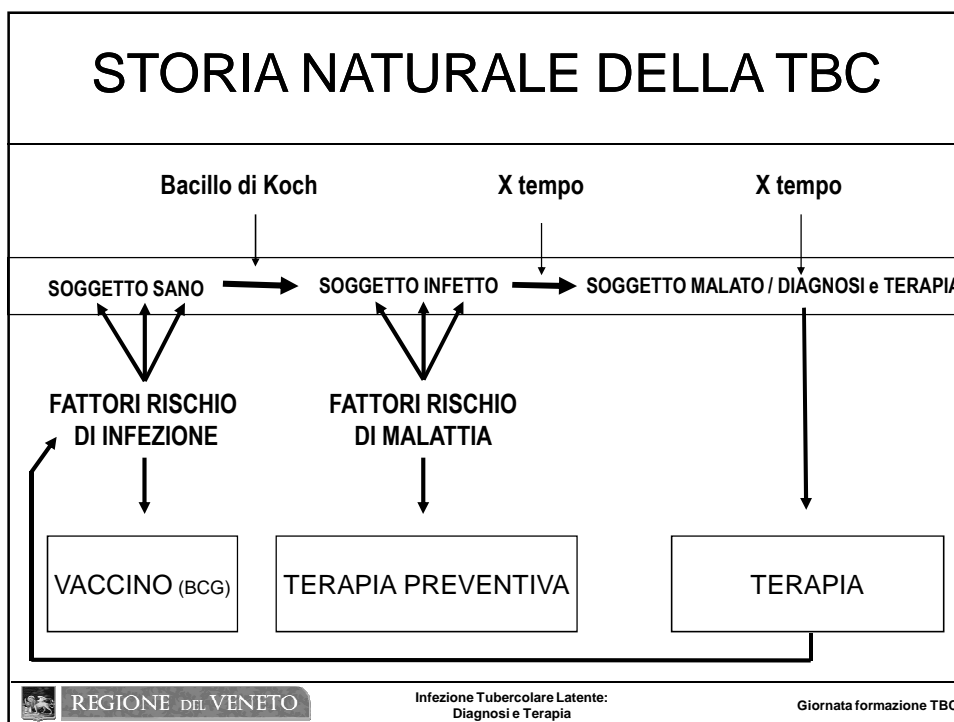
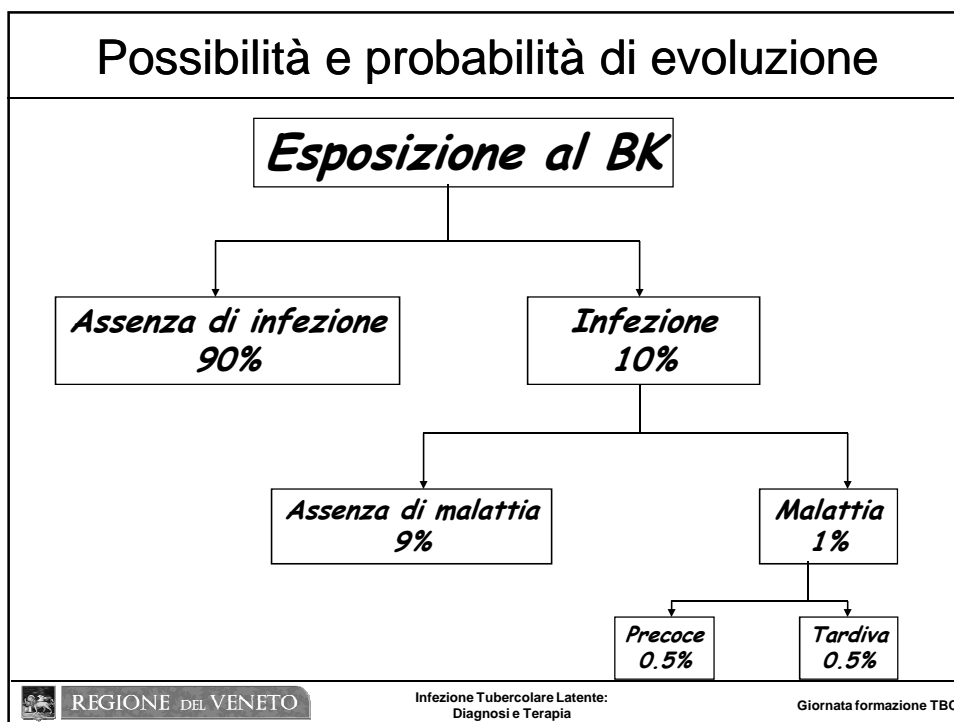
Il *Mycobacterium tuberculosis* è quindi presente nell'organismo, senza segni o sintomi clinici di malattia.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC



AZIONI per il controllo della TBC

1 – Diagnosi e trattamento dei casi di malattia attiva, in particolare dei casi polmonari bacilliferi

**E' IL PROVVEDIMENTO PIU'
IMPORTANTE IN ASSOLUTO**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

AZIONI per il controllo della TBC

2 – Vaccinazione con BCG

a) Efficacia limitata e variabile

b) solo per alcune categorie di individui



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

AZIONI per il controllo della TBC

3 – Identificazione delle persone con infezione tubercolare latente e trattamento preventivo.

Perché?

Un caso contagioso lasciato a sè infetta altre 10 persone all'anno, delle quali a sua volta una si ammalerà di TBC.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Nel mondo:

2 miliardi di persone infette, da cui deriveranno
8 milioni di nuovi casi all'anno



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

**I nuovi casi di tubercolosi derivano dal
“serbatoio” rappresentato dalle persone
con infezione latente.**

**Se vogliamo ridurre i casi di tubercolosi
attiva, dobbiamo incidere sul “serbatoio”
di infezione.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics

Laith J. Abu-Raddad^{a,1}, Lorenzo Sabatelli^a, Jerusha T. Achterberg^{a,b,c}, Jonathan D. Sugimoto^{a,b}, Ira M. Longini, Jr.^{a,d}, Christopher Dye^e, and M. Elizabeth Halloran^{a,d,2}

^aVaccine and Infectious Disease Institute, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98109; Departments of ^bEpidemiology, ^cAnthropology, and ^dBiostatistics, University of Washington, Seattle, WA 98195; and ^eOffice of HIV/AIDS, Tuberculosis, Malaria, and Neglected Tropical Diseases, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland

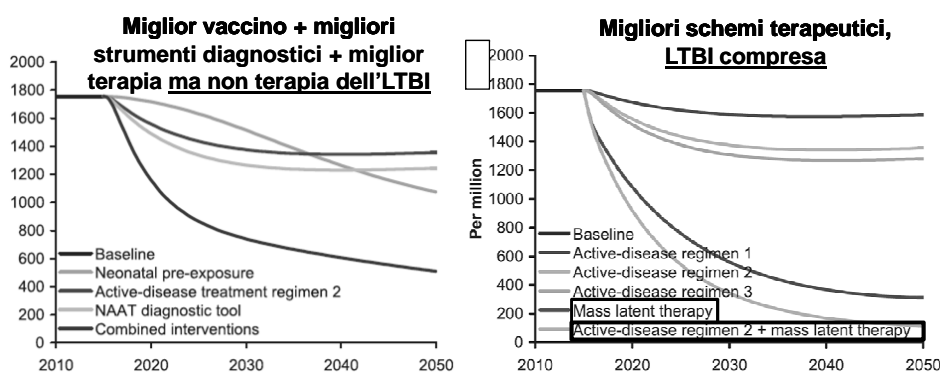
**Risultati potenzialmente ottenibili con i mezzi a
disposizione e con quelli in via di sviluppo, in base ad
un modello matematico di previsione dell'andamento
della TB che tenga conto dell'epidemiologia e dell'età
della popolazione:**

PNAS 2009; 106: 13980

Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics

Laith J. Abu-Raddad^{a,1}, Lorenzo Sabatelli^a, Jerusha T. Achterberg^{a,b,c}, Jonathan D. Sugimoto^{a,b}, Ira M. Longini, Jr.^{a,d}, Christopher Dye^e, and M. Elizabeth Halloran^{a,d,2}

^aVaccine and Infectious Disease Institute, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98109; Departments of ^bEpidemiology, ^cAnthropology, and ^dBiostatistics, University of Washington, Seattle, WA 98195; and ^eOffice of HIV/AIDS, Tuberculosis, Malaria, and Neglected Tropical Diseases, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland



Infezione tubercolare latente

La consapevolezza della presenza di *Mycobacterium tuberculosis* nell'organismo si basa sulla positività:

- della prova tubercolinica cutanea (Mantoux)
oppure
- di un test immunologico in vitro che stimoli il rilascio di Interferon-Gamma specifico (avente significato analogo alla Mantoux).

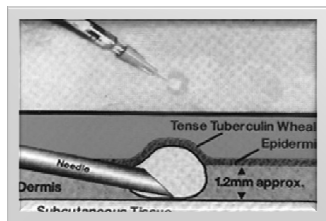


REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Intradermoreazione secondo Mantoux



C. Mantoux:
Intradermo-réaction de la tuberculine.

Comptes rendus de l'Académie des Sciences.
Paris, 1908; 147: 355-357.



La Mantoux

L'intradermoreazione secondo Mantoux è ancora il test diagnostico standard della Infezione Tubercolare Latente.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Presupposti della Mantoux

- Si basa sulla reazione di ipersensibilità ritardata alla tubercolina, che l'organismo di un soggetto venuto a contatto con una fonte bacillifera è in grado di manifestare, quando in esso siano già presenti macrofagi sensibilizzati e linfociti attivati.
- Perché questa reazione si verifichi, devono essere passate almeno 4 - 6 settimane dal contatto con il bacillo tubercolare.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

La Mantoux nella pratica

1. iniettare intradermo 5 UI di tubercolina nella superficie volare dell'avambraccio;
2. leggere la risposta cutanea, in termini di infiltrazione cutanea e non di eritema, dopo 48-72 ore dall'iniezione.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Positività tubercolinica

Il criterio appropriato per definire come positivo un test tubercolinico dipende dalla probabilità di infezione tubercolare e dal rischio di TBC.

Se la probabilità di infezione recente o il rischio di malattia sono bassi, si può elevare la soglia di positività.

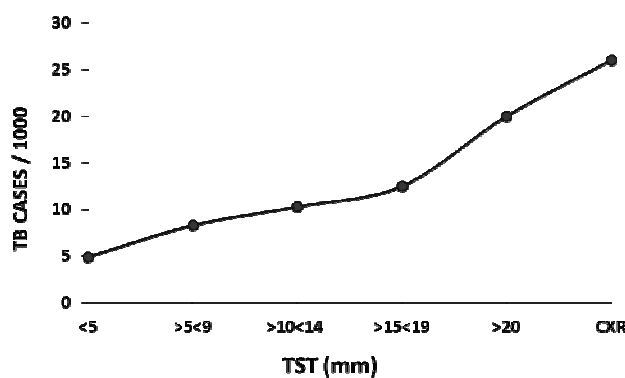


REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

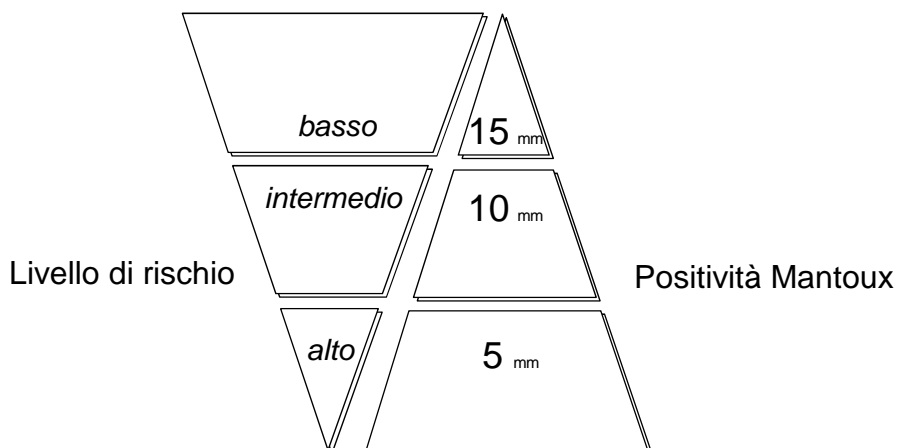
Giornata formazione TBC

RISCHIO DI CONTRARRE LA TBC TRA I CONTATTI STRETTI NEL PRIMO ANNO POPOLAZIONE NON TRATTATA



S Ferebee et al *Am Rev Respir Dis* 1962

Valore soglia per la positività in base al rischio di progressione



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Cut-off della Mantoux nello screening dei soggetti a rischio: Adulti 1

CUT OFF	GRUPPO A RISCHIO	QUANDO ESEGUIRE LA MANTOUX
	Infezione da HIV	All'atto della diagnosi; Annualmente se presenti altri fattori di rischio per TB Con l'immunoricostruzione *
	Contatti recenti di TB attiva	Basale e, se negativo, 8-10 settimane dopo il termine dell'esposizione.
	Esiti radiologici di TB.	In occasione dell'Rx torace.
	Persone immunodepresse (trapiantati d'organo o in terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o basse dosi per ≥ 6 mesi).	Eseguire un test a due fasi prima del trapianto o dell'inizio della terapia immunosoppressiva.
	Persone in trattamento con farmaci anti-TNF alfa (p.e. infliximab, etanercept, adalimumab, ecc)	Eseguire un test a due fasi prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva.

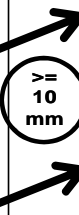


REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Cut-off della Mantoux nello screening dei soggetti a rischio: Adulti 2

CUT OFF	GRUPPO A RISCHIO	QUANDO ESEGUIRE LA MANTOUX
 >= 10 mm	Immigrati da paesi ad alta endemia nei primi 5 anni di soggiorno in Italia	All'arrivo in Italia
	Tossicodipendenti per via e.v.	Annualmente
	Ospiti di strutture assistenziali	Test a due fasi al momento dell'ingresso.
	Soggetti reclusi in istituti di correzione e pena	All'ingresso e ogni anno
	Soggetti senza fissa dimora	Testare solo se sufficienti garanzie di completamento della terapia per l'ITBL
	Soggetti esposti a rischio professionale **: <ul style="list-style-type: none"> • personale istituti di pena • operatori ospedalieri • operatori case di riposo • personale case di accoglienza dei senza tetto • personale del laboratorio di microbiologia e/o micobatteriologia 	Test a due fasi inizialmente; in seguito con periodicità da stabilire in base alla valutazione del rischio (di solito annualmente).





REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Cut-off della Mantoux nello screening dei soggetti a rischio: Adulti 3

CUT OFF	GRUPPO A RISCHIO	QUANDO ESEGUIRE LA MANTOUX
 >= 10 mm	Soggetti con condizioni cliniche favorevoli la TB: <ul style="list-style-type: none"> • Silicosi • Diabete mellito • Insufficienza renale cronica • Leucemia, linfomi, cancro della testa e collo o polmone • Malnutrizione/calor ponderale > 10% del peso corporeo ideale • Gastrectomia o by-pass digiuno-ileale 	Al momento della diagnosi
 >= 15 mm	Adulti a basso rischio	Non consigliato



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Soglia di positività tubercolinica

- **Positività 5 mm:**
 - Soggetti HIV.
 - Contatti.
 - Soggetti in trattamento con TNA-α
 - Lesioni fibrotiche suggestive alla radiografia.
- **Positività 10 mm:**
 - Persone con altri fattori di rischio.
- **Positività 15 mm:**
 - Soggetti senza fattori di rischio noti.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Difficoltà nell'interpretazione della Mantoux

(1)

La Mantoux è lo strumento fondamentale per riconoscere l'avvenuta **infezione** tubercolare. Ma:

- Può risultare positiva anche nei vaccinati con BCG.
- Non necessariamente la sua negatività esclude l'avvenuta infezione.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Difficoltà nell'interpretazione della Mantoux

(2)

- **Necessità di nuova visita per la lettura del risultato**
- **Soggettività della lettura stessa**
- **Risultato non costante nel tempo**
- **Variabilità a seconda della modalità di somministrazione**
- **Possibile effetto “booster” in test ripetuti**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

False risposte negative al test tubercolinico

1. Fattori correlati al soggetto sottoposto a test

1. Infezioni
2. Alterazioni metaboliche
3. Malattie sistemiche
4. Farmaci
5. Età

2. Tipo di tubercolina usata

1. Conservazione impropria
2. Diluizione
3. Denaturazione
4. Adsorbimento

3. Metodo di somministrazione

1. Iniezione di scarsa quantità di antigene
2. Iniezione troppo profonda
3. Somministrazione ritardata dopo l'aspirazione nella siringa

4. Lettura e trascrizione dei risultati



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Effetti collaterali e reazioni indesiderate alla Mantoux

Tipo di reazione	Manifestazioni
Locale	Vescicole, ulcerazioni, necrosi, linfangite
Generale	Brividi, febbre, artralgie
Focale	Reazione acuta a livello di lesioni tubercolari
Anafilattoide	



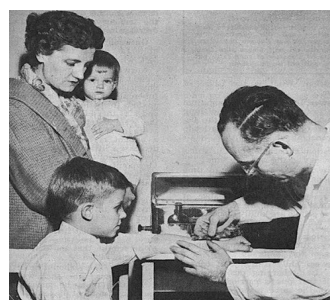
REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Limiti della Mantoux

- **cross-reattività con BCG e micobatteri atipici**
- **Scarsa sensibilità negli immunodepressi**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Comunque, la Mantoux...

- **È ancora il test più diffuso per la diagnosi di TB latente**
- **È a basso costo e non richiede attrezzatura di laboratorio.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

IGRA e Quantiferon[®]-TB Gold

**Il termine “IGRA” è l’acronimo inglese di
“Interferon-Gamma Release Assay”,
ed indica l’intera classe dei test immunologici che
saggiano il rilascio di Interferon-Gamma specifico.**

**“Quantiferon[®]-TB Gold”
è il nome commerciale del test IGRA
in questo momento più utilizzato.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

IGRA commercialmente disponibili

- **QuantiFERON®-TB Gold (2G) (Cellestis AUS)**
CE marketed, FDA approved: CDC (US) and NICE (UK) guidelines
 - 96 wells plate
 - 2 MTB-specific antigens (ESAT-6 and CFP10) in 2 separate wells
 - single cut-off at 0.35 IU IFN- γ (any antigen)
- **QuantiFERON®-TB Gold *In Tube* (3G) (Cellestis AUS)**
CE marketed, FDA approved: CDC (US) guidelines
 - 2 (or 3) tubes
 - 3 antigens MTB-specific (ESAT-6, CFP10 and TB 7.7) in one tube
 - single cut-off at 0.35 IU IFN- γ (antigens tube)
- **T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec UK)**
CE marketed, FDA approved: NICE (UK) guideline, CDC (US) guidelines
 - 96 wells plate
 - 2 antigens MTB-specific (ESAT-6 and CFP10) in 2 separate wells
 - single cut-off at 6 SFC (any antigen)

QuantiFERON® TB Gold ⁽¹⁾

Il Test QuantiFERON®- TB Gold (QFT-TB) è un test diagnostico in vitro su sangue venoso che permette di rilevare la risposta immune cellulo-mediata specifica per *Mycobacterium tuberculosis*.

Ciò avviene attraverso la misurazione della quantità di Interferon-Gamma rilasciato da linfociti-T specificatamente sensibilizzati, dopo incubazione con antigeni MTB-specifici e con antigeni di controllo.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

QuantiFERON® TB Gold ⁽²⁾

Rileva le infezioni solo da parte del complesso MTB (i.e. *M. tuberculosis*, *bovis*, *africanum*, *microti*, *canettii*).



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

QuantiFERON® TB Gold ⁽³⁾

Il test Quantiferon si caratterizza per:

- **assenza delle false positività da vaccinazione con BCG o da infezioni con Micobatteri atipici,**
- **assenza di variabilità e soggettività associate alla lettura della Mantoux.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

QFT-TB gold: l'interpretazione

TABLE 4. QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) test results and interpretation

Laboratory interpretation	Clinical interpretation
Positive QFT-G test	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection likely; medical evaluation indicated
Negative QFT-G test	<i>M. tuberculosis</i> infection unlikely but cannot be excluded, especially when illness is consistent with tuberculosis (TB) disease and likelihood of progression to TB disease is increased
Indeterminate QFT-G test	Not possible to determine likelihood of <i>M. tuberculosis</i> infection from blood sample supplied



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

I risultati indeterminati: Quando?

0-0,3% soggetti immunocompetenti (per presenza di Ac eterofili)

○ Condizioni di immunosoppressione

- 21,4% soggetti in trattamento antineoplastico
- 5,5% trattamento con anti-TNF-α
- 3,7% soggetti HIV+ con CD4 <100/ml

○ Errori tecnici

- mancato rispetto delle procedure operative
- inadeguato tempo intercorso tra prelievo ed incubazione



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

QuantiFERON® TB Gold ⁽⁴⁾

Elementi a favore:

- 1) Prevede la stimolazione con diversi antigeni
- 2) È sensibile e specifico in modo almeno comparabile al test cutaneo
- 3) Non necessita di visita di ritorno per la lettura del test
- 4) Ha minore variabilità nell'esecuzione e nella lettura dei risultati
- 5) È completamente standardizzato per quanto riguarda i reagenti
- 6) non comporta rischi di possibili effetti collaterali sistemici
- 7) Non è influenzato da effetti di potenziamento(booster) e quindi ha ridotta incidenza di risultati falsamente positivi.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

QuantiFERON® TB Gold ⁽⁵⁾

Elementi meno a favore:

- 1) Il campione di sangue deve essere processato entro 12 ore dal prelievo
- 2) limitata esperienza (almeno allo stato attuale) laboratoristica e clinica
- 3) non ancora valutata la capacità del test di predire il rischio di progressione a tubercolosi attiva
- 4) sono comunque necessari esami aggiuntivi per escludere la presenza di malattia attiva.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

DIFFERENZE TRA IGRA E TST

	T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB	Tuberculin skin test
Antigene impiegato	ESAT-6 + CFP10	ESAT-6 + CFP10 (TB7.7)	PPD
Controllo Positivo interno	Sì	Sì	No
Uniformità di metodi e di reagenti	Sì	Sì	No
Potenziale effetto booster, in caso di ripetizione	No	No	Sì
Necessità di ritorno per la lettura del risultato	No	No	Sì
Tempo necessario per conoscere l'esito	16-20 ore	16-24 ore	48-72 ore
Test setting	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Interpretazione del test	Oggettiva (basata sul dato letto dallo strumento)	Oggettiva (basata sul dato letto dallo strumento)	Soggettiva (operatore-dipendente)

Am J Respir Crit Care Med 2006

Mantoux vs IFN- γ test

Situazione clinica	Mantoux	IFN- γ
TB trattata	Pos	Neg
Vaccinazione BCG	Pos/Neg	Neg
NTM	Pos	Neg
TB attiva	Pos	Pos
LTBI	Pos	Pos

← ??



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Predictive Value of a Whole Blood IFN- γ Assay for the Development of Active Tuberculosis Disease after Recent Infection with *Mycobacterium tuberculosis*

Roland Diel¹, Robert Loddenkemper², Karen Meywald-Walter³, Stefan Niemann⁴, and Albert Nienhaus⁵

Diel R et al, *AJRCCM* 2008;177:1164-70

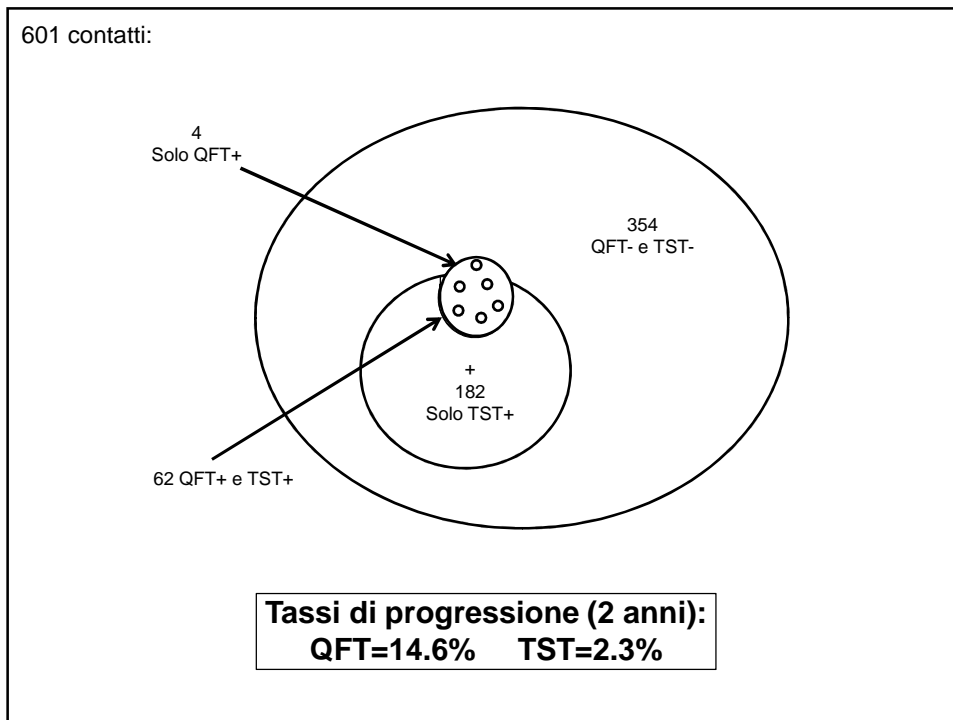
- **601** contatti stretti di malati TBC sottoposti sia a Mantoux che a QFT
(28% nati all'estero, 46% vaccinati con BCG).
- **40%** Mantoux + (soglia 5 mm) vs **11%** QFT +

Predictive Value of a Whole Blood IFN- γ Assay for the Development of Active Tuberculosis Disease after Recent Infection with *Mycobacterium tuberculosis*

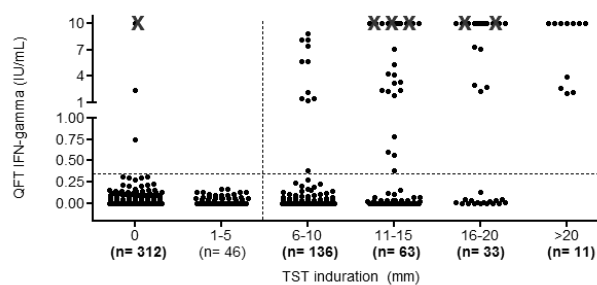
Roland Diel¹, Robert Loddenkemper², Karen Meywald-Walter³, Stefan Niemann⁴, and Albert Nienhaus⁵

Diel R et al, *AJRCCM* 2008;177:1164-70

- **601** contatti stretti di malati TBC sottoposti sia a Mantoux che a QFT
- Il 38% dei QFT + accettò il trattamento con INH proposto.
- **6** contatti (non trattati) andarono incontro alla malattia attiva.

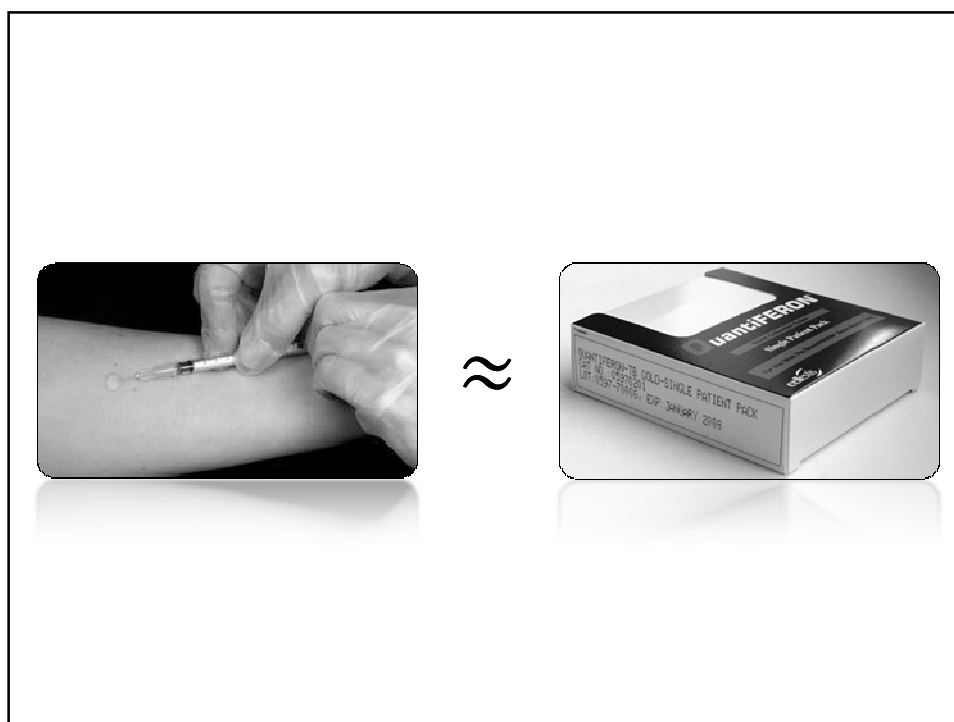


CONFRONTO TRA LIVELLI DI RISPOSTA DI QFT E MANTOUX



I sei soggetti che progredirono verso la TB attiva sono indicati con la X

Diel R et al. *AJRCCM* 2008



LINEE GUIDA SULL'USO DEGLI IGRA



IGRA
 “al posto di”
TST





IGRA
 “a conferma di”
TST



Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ? ¹

Secondo le linee guida CDC 2005:

**il QuantiFERON®-TB può essere impiegato
in tutte le situazioni in cui si usa la Mantoux**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ? ¹

Secondo le linee guida CDC 2010:


**il QuantiFERON®-TB è il test da preferire per
l'identificazione dell'Infezione Tubercolare
Latente**




REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC






Morbidity and Mortality Weekly Report

www.cdc.gov/mmwr

Recommendations and Reports
June 25, 2010 / Vol. 59 / No. RR-5

Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection – United States, 2010

An IGRA may be used in place of (but not in addition to) a TST in all situations in which CDC recommends tuberculin skin testing as an aid in diagnosing *M. tuberculosis* infection, with preferences and special considerations noted below. Despite the indication of a preference in these instances, use of the alternative test (FDA-approved IGRA or TST) is acceptable medical and public health practice.



REGIONE DEL VENETO


Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ? 2a

Secondo le linee guida NICE 2006:

la scelta tra Mantoux e QuantiFERON® –TB deve tenere conto della prevalenza di positività nella popolazione in studio.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ?^{2b}

Secondo NICE 2006:

Prevalenza	Strategia di indagine
< 10 %	Nessuna strategia ha rapporto costo-efficacia favorevole che la giustifichi
10 – 40 %	Iniziare con la Mantoux e sottoporre a QuantiFERON®-TB i soggetti risultati positivi
> 40%	Il QuantiFERON®-TB rappresenta la scelta con rapporto costo-efficacia più favorevole



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ?³

Secondo le linee guida del Veneto 2007, trova particolare indicazione nei seguenti casi:

- Immunodepressi noti o presunti tali
- Operatori Sanitari ad alto rischio d'infezione
- Soggetti vaccinati con BCG
- Sospetta infezione da NTM
- Soggetti clinicamente dubbi, negativi al TST
- Pregressa reazione avversa al TST
- Soggetti esposti con TST positivo noto



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

TERAPIA DELL'ITBL

Questa dizione ha sostituito a livello internazionale il termine “**chemioprolifassi**” usato in precedenza.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

TERAPIA DELL'ITBL

Agisce diminuendo o eradicando la popolazione batterica in lesioni cicatrizzate o radiologicamente non visibili.

In assenza di reinfezione, la protezione fornita dalla terapia preventiva può persistere per tutta la vita.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Considerazioni sulla diagnostica dell'Infezione Tubercolare Latente ⁽¹⁾

La ricerca dell'ITBL va limitata alle persone ad alto rischio di sviluppare una TB attiva.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Quali soggetti indagare per l'ITBL?

**Contatti di caso indice;
Immigrati recenti da Paesi ad elevata prevalenza;
Altri gruppi ad elevato rischio.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Incidenza di TBC in soggetti Mantoux positivi con fattori di rischio (casi/1.000 soggetti)

Fattore di rischio	Incidenza
RECENTE INFEZIONE TUBERCOLARE:	
meno di 1 anno	12.9
tra 1 e 7 anni	1.6
HIV POSITIVITA'	35 - 162
USO DI DROGHE:	
e sieropositività	76.0
e sieronegatività o non noto	10.0
SILICOSI	38
SEGNI RADIOLOGICI DI PREGRESSA TB NON TRATTATA	2.0-13.6
DEVIATIONE DAL PESO STANDARD:	
Sottopeso < 15%	2.6
Sottopeso 10-14%	2.0
Sottopeso 5-9%	2.2
Peso entro 5% dello standard	1.1
Sovrappeso > 5%	0.7



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Rischio Relativo (RR) di sviluppare TBC in alcune condizioni cliniche

PATOLOGIA	Rischio Relativo
Silicosi	30
Diabete mellito	2 – 4
Insufficienza renale cronica	10 – 25
Gastrectomia	2 – 5
By-pass digiuno-ileale	27 – 63
Trapianti di organi solidi:	
rene	37
cuore	20 – 74
Tumore testa-collo	16



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Considerazioni sulla diagnostica dell'Infezione Tubercolare Latente ⁽²⁾

Se esistono controindicazioni al trattamento dell'ITBL, oppure se è poco probabile che il paziente possa completare il ciclo di cura proposto, è inutile ricercare l'ITBL (se non addirittura controproducente).



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Considerazioni sulla diagnostica dell'Infezione Tubercolare Latente ⁽³⁾

Nel caso dell'ITBL, la decisione di testare deve quindi presupporre l'intenzione di trattare, altrimenti non solo è fonte di spesa inutile, ma anche crea ansia e/o confusione non necessarie.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

TERAPIA DELL'ITBL

Prima di iniziare il trattamento per l'ITBL, deve essere stata esclusa la presenza di una TBC attiva, mediante esecuzione contemporanea di:

- **anamnesi mirata e attenta,**
- **radiografia al torace,**
- **qualsiasi altro esame utile, sulla base dei dati anamnestici, clinici e radiologici disponibili, ad escludere/accertare la presenza di una forma attiva di TB.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Dati clinico-anamnestici di rilievo

- **Ricerca di sintomi e segni di malattia tubercolare polmonare ed extrapolmonare;**
- **Contatti con persone infette;**
- **Precedenti infezioni tubercolari personali o in familiari;**
- **Pregressa terapia antitubercolare;**
- **Esiti di precedenti test tubercolinici;**
- **Precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive.**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Indicazione al trattamento dell'ITBL in base all'esito della Mantoux

CATEGORIE DI PERSONE TESTATE	ESITO TST			
	< 5 mm	≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Contatti recenti stretti bambini di età < 5 anni ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare	trattare
Contatti recenti stretti HIV positivi; trattati con anti-TNF-α o in terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo ^{a)}	trattare ^{a2)}	trattare	trattare	trattare
Contatti recenti stretti immunodepressi per altra causa ^{a)}	trattare ^{a3)}	trattare	trattare	trattare
Altri contatti recenti ^{a)}	non trattare	trattare	trattare	trattare
HIV positivi	non trattare	trattare	trattare	trattare
Immunodepressi o trapiantati d'organo	non trattare	trattare	trattare	trattare
Rx torace suggestiva di pregressa TB mai trattata	non trattare	trattare	trattare	trattare
Stranieri provenienti da Paesi ad alta prevalenza ^{b)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Permanenze prolungate in Paesi ad alta prevalenza	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Tossicodipendenti per via iniettiva	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Residenti/lavoratori in ambienti ad alto rischio; operatori sanitari ^{c)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Personale del laboratorio di microbiologia ^{c)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Condizioni cliniche ad alto rischio ^{d)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Assenza di fattori di rischio (test non consigliato)	non trattare	non trattare	non trattare	trattare
Gravidanza: dovrebbero essere trattate solo le donne HIV -positive o recentemente infette.				

Tabella tratta dalle LG "TB Prevention and Control Program" MDH, Giugno 2006, modificata



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Indicazione al trattamento dell'ITBL in base all'esito dell'IGRA

CATEGORIE DI PERSONE TESTATE	ESITO IGRA		
	NEGATIVO	POSITIVO	INDETERMINATO CP negativo
Contatti recenti stretti Bambini di età < 5 anni ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare ^{a3)}
Contatti recenti stretti HIV positivi; trattati con anti-TNF-α o in terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo ^{a)}	trattare ^{a2)}	trattare	trattare ^{a5)}
Contatti recenti stretti immunodepressi per altra causa ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare ^{a3)}
Altri contatti recenti ^{a)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{a4)}
HIV positivi	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Immunodepressi o trapiantati d'organo	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Rx torace suggestiva di pregressa TB mai trattata	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Stranieri provenienti da Paesi ad alta prevalenza ^{c)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Permanenze prolungate in Paesi ad alta prevalenza	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Tossicodipendenti per via iniettiva	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Residenti / lavoratori in ambienti ad alto rischio; operatori sanitari	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Personale del laboratorio di microbiologia	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Condizioni cliniche ad alto rischio ^{d)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Assenza di fattori di rischio (test non consigliato)	non trattare	trattare	non trattare
Gravidanza: andrebbero trattate solo le donne con IGRA positivo, HIV positive o recentemente infette			



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

TERAPIA DELL'ITBL

Si propone di prevenire:

- L'infezione tubercolare (nei soggetti tubercolino negativi)
- La progressione da infezione a malattia tubercolare (nei soggetti tubercolino positivi).



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

IL CONSENSO ⁽¹⁾

Il trattamento dell'ITBL è facoltativo e non è privo di rischi.

Obbligatoriamente il soggetto deve essere adeguatamente messo in grado di conoscere:

- **Motivazioni della proposta terapeutica**
- **Modalità di conduzione del trattamento**
- **Rischi e benefici derivanti dall'opzione trattamento**
- **Quali altre strategie possono essere messe in atto nel suo caso**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

IL CONSENSO ⁽²⁾

Solo attraverso il colloquio per il consenso si possono valutare l'ipotetica compliance del soggetto e le conseguenti chances di successo..

Un colloquio preliminare ben condotto può influenzare in modo determinante l'esito del trattamento.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

TERAPIA DELL'ITBL

Per le sue caratteristiche di efficacia, maneggevolezza, tollerabilità ed economicità, il farmaco d'elezione, e più largamente impiegato, è l'Isoniazide.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL

1) ISONIAZIDE PER 9 MESI

Somministrazione	Adulti	Bambini	Livello evidenza in HIV negativi	Livello evidenza in HIV positivi	Osservazioni
Giornaliera	5 mg/kg Max 300 mg	10-15 mg/kg Max 300 mg	A/II	A/II	Schema di prima scelta
Bi-settimanale	900 mg	20-30 mg/kg Max 900 mg	B/II	B/II	preferibilmente con DOT



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL

2) ISONIAZIDE PER 6 MESI

Somministrazione	Adulti	Bambini	Livello evidenza in HIV negativi	Livello evidenza in HIV positivi	Osservazioni
Giornaliera	5 mg/kg Max 300 mg	N.A.	B/I	C/I	Schema alternativo, valido per HIV-
Bi-settimanale	900 mg	N.A.	B/II	C/I	preferibilmente con DOT




REGIONE DEL VENETO


Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL 3) RIFAMPICINA PER 4 MESI					
Somministrazione	Adulti	Bambini	Livello evidenza in HIV negativi	Livello evidenza in HIV positivi	Osservazioni
Giornaliera	10 mg/kg Max 600 mg	10-20 mg/kg Max 600 mg	B/II	B/III	Da riservare a contatti di pazienti INH resistenti


REGIONE DEL VENETO
Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia
Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL 4) RIFAPENTINA + INH per 3 mesi					
Somministrazione	Adulti	Bambini	Livello evidenza in HIV negativi	Livello evidenza in HIV positivi	Osservazioni
settimanale	INH = 15 mg/kg (max 900 mg) RPT = peso 32-50 kg - > 750 mg; peso > 50 kg -> 900 mg	Non approvat o sotto i 12 anni	B/II	B/III	Va fatta sotto diretta osservazione.


REGIONE DEL VENETO
Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia
Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL

4) RIFAPENTINA + INH per ③ mesi

Somministrazione	Adulti	Bambini	Livello evidenza in HIV negativi	Livello evidenza in HIV positivi	Osservazioni
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; display: inline-block;">settimanale</div> 	INH = 15 mg/kg (max 900 mg) RPT = peso 32-50 kg - > 750 mg; peso > 50 kg -> 900 mg	Non approvato sotto i 12 anni	B/II	B/III	Va fatta sotto diretta osservazione.

E' la grande novità: Solo una volta alla settimana per 3 mesi
 Solo 12 compresse contro 180 o 270..

REGIONE DEL VENETO
 Infezione Tubercolare Latente: Diagnosi e Terapia
Giornata formazione TBC

Schemi di terapia dell'ITBL

DA EVITARE ASSOLUTAMENTE:

Rifampicina e Pirazinamide per 2 mesi

REGIONE DEL VENETO
 Infezione Tubercolare Latente: Diagnosi e Terapia
Giornata formazione TBC

Controindicazioni assolute alla terapia preventiva

- Gravidanza
- Grave epatopatia
- Valori di transaminasi tre volte superiori alla norma.
- Assunzione di farmaci epatotossici
- Pregresse reazioni da ipersensibilità a INH o RFM
- Trombocitopenia se lo schema prevede l'impiego della RFM



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Controindicazioni relative alla terapia preventiva

Condizione	Motivo
Età superiore a 35 anni	Aumentato rischio di epatite fulminante da INH
Elevata assunzione di alcoolici	Aumentato rischio di epatite fulminante da INH Aumentato rischio di neuropatia periferica
Pregressa epatopatia	Aumentato rischio di epatite fulminante da INH
Uso di farmaci potenzialmente epatotossici	Aumentato rischio di epatite fulminante da INH
Terapia con anticonvulsivanti, benzodiazepine, anticoagulanti orali, Vitamina D, ac. Valproico	Interferenze con il metabolismo dell'INH
Malnutrizione	Aumentato rischio di neuropatia periferica
Diabete e Insufficienza renale cronica	Aumentato rischio di neuropatia periferica



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Jatrogenicità da Isoniazide nell'ITBL ⁽¹⁾

L'incidenza di epatite da INH è stimata tra 1 e 3 /1000 persone trattate. Più frequente è il movimento asintomatico degli enzimi epatici.

Il principale cofattore per lo sviluppo dell'epatite da INH è il consumo di alcool. Seguono età, sesso e razza (età oltre 35 anni, sesso femminile, razza negra).



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Jatrogenicità da Isoniazide nell'ITBL ⁽²⁾

Possibile anche uno sviluppo di neurotossicità da INH, per la cui prevenzione, nelle persone predisposte si può impiegare la piridossina al dosaggio di 25-50 mg/die.

Predisposti alla neuropatia da INH sono le donne in gravidanza e i soggetti con diabete, uremia, malnutrizione, HIV+, epilessia.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Esami per il follow up

Momento	Esami
Prima di iniziare	Transaminasi e Bilirubina HIV Test Test di gravidanza
Dopo le prime due settimane	Transaminasi e Bilirubina
Dopo le prime quattro settimane	Transaminasi e Bilirubina
Mesi successivi	Transaminasi e Bilirubina solo se valori precedenti alterati o insorgenza di segni sospetti per sofferenza epatica



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Interruzione immediata del trattamento

Riscontro di epatite acuta, indipendentemente dai valori delle transaminasi

Anche in assenza di clinica, valori di transaminasi 5 volte superiori alla norma



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Sospensione e ripresa del trattamento

Per aumenti delle transaminasi inferiori a 5 volte, si può sospendere il trattamento e attendere la loro normalizzazione.

La valutazione per un'eventuale ripresa del trattamento sarà fatta caso per caso, dopo ampio colloquio con il paziente e con il suo consenso.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Cartella clinica / Cartellino d'archivio

Permette di visualizzare rapidamente:

- Il gruppo a rischio di appartenenza
- Elementi identificativi del caso indice se si tratta di un contatto
- Risultati degli accertamenti preliminari, in particolare esito e data di TST/IGRA e dell'Rx torace
- Schema adottato
- Analisi di routine
- Data e quantità di farmaci consegnati
- Esito finale del trattamento



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Efficacia del trattamento dell'ITBL

Globalmente varia dal 25% al 92%, a seconda degli studi.

Quando però l'analisi si limita alle sole persone complianti, l'effetto protettivo si aggira attorno al 90%.



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Efficacia della terapia preventiva con Isoniazide

	<i>Placebo</i>	<i>INH 12 settimane</i>	<i>INH 24 settimane</i>	<i>INH 52 settimane</i>
<i>Tutti i partecipanti</i>	14.3	11.3	5.0	3.6
<i>Partecipanti aderenti</i>	15	9.4	4.7	1.1
<i>Lesioni fibr. < 2 cm²</i>	11.6	9.2	4.0	4.2
<i>Lesioni fibr. > 2 cm²</i>	21.3	16.2	7.0	2.4



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tuberculare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC

Trattamento non effettuato

Per scelta del paziente (rifiuto) e per controindicazioni, il trattamento può non essere effettuato. In questo caso, il soggetto dovrebbe rimanere in follow up per due anni con controlli:

- a) Ogni 4 mesi, se contatto di caso MDR**
- b) Ogni 6 mesi in tutti gli altri casi**



REGIONE DEL VENETO

Infezione Tubercolare Latente:
Diagnosi e Terapia

Giornata formazione TBC



REGIONE DEL VENETO

Grazie per l'attenzione