



LE CRITICITÀ DELLA TERAPIA BIOLOGICA

29 Novembre 2008, Firenze

Lo screening della tubercolosi per le terapie con anti-TNF

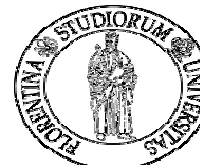
Alessandro Bartoloni

Clinica Malattie Infettive

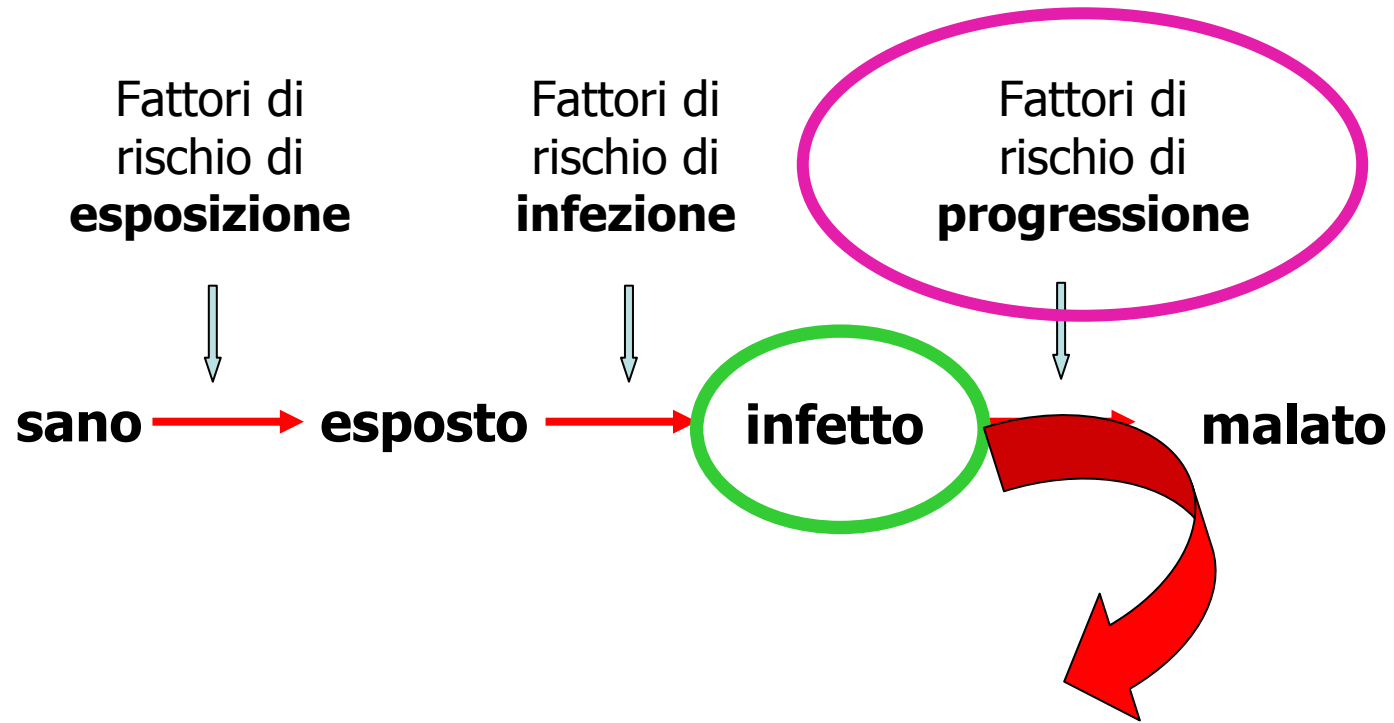
Dipartimento Area Critica Medico Chirurgica - Università degli Studi di Firenze

SOD Malattie Infettive e Tropicali

Dipartimento Specialità Medico Chirurgiche – AOU-Careggi



Storia naturale della tubercolosi



Infezione Tubercolare Latente (ITL) - *Latent Tuberculosis Infection (LTBI)*

condizione nella quale *Mycobacterium tuberculosis* si è insediato nell'organismo:

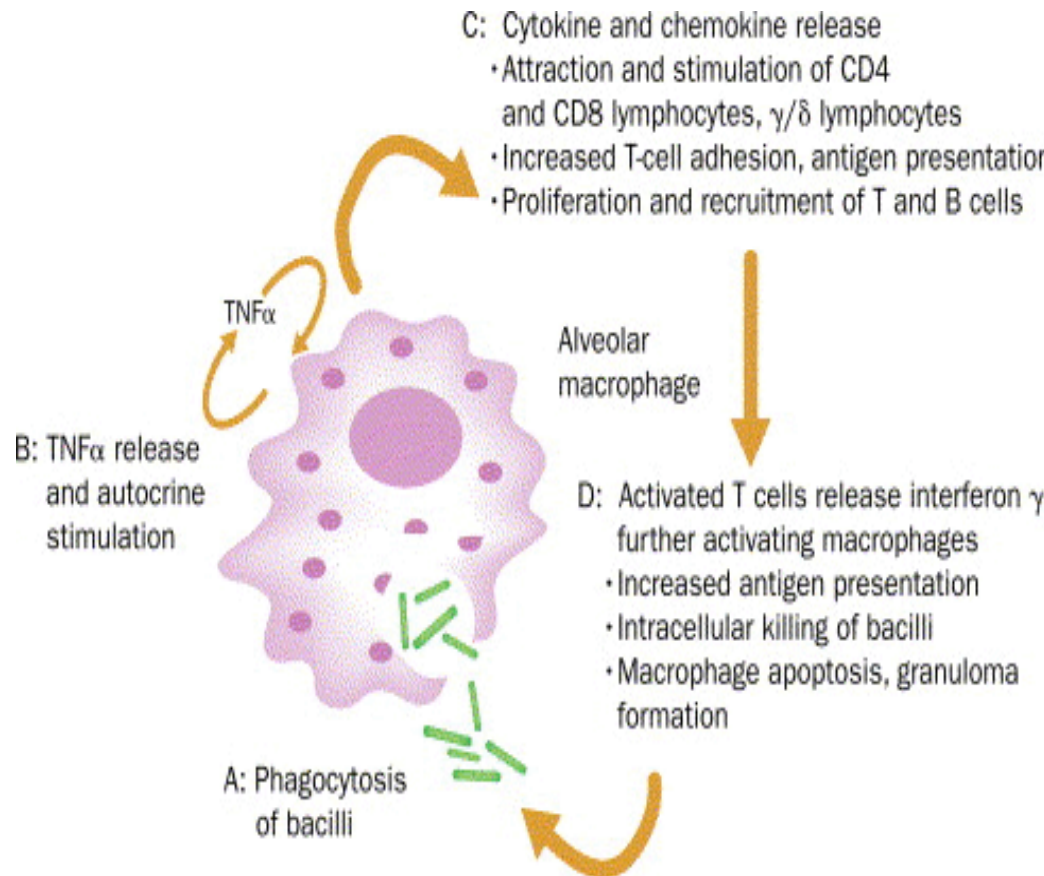
- senza sintomi clinici
- senza anomalie radiografiche compatibili con TB attiva
- con reperti batteriologici negativi

Fattori di Rischio di Progressione

- **HIV**
- **Abuso di ss**
- **Infezione recente**
- **Immagini radiologiche toraciche suggestive di TB pregressa**
- **Diabete mellito**
- **Silicosi**
- **Terapia corticosteroidea prolungata (4 sett prednisone 15 mg/die)**
- **Altra terapia immunosoppressiva (anti-TNF- α , metotrexato, etc)**
- **Neoplasie**
- **Trapianto di midollo**
- **Trapianto di organo solido**
- **Malattie ematologiche e del sistema reticoloendoteliale**
- **Insufficienza renale cronica/emodialisi**
- **Bypass intestinale o gastrectomia**
- **Sindrome da malassorbimento cronico**
- **Basso peso corporeo ($\leq 10\%$ del peso ideale)**

Ruolo chiave del TNF α nella risposta immunitaria cellulo-mediata verso *M. tuberculosis*

- Attiva i macrofagi infettati (azione sinergica con IFN- γ)
- Induce l'apoptosi dei macrofagi cronicamente infetti
- Stimola la produzione di nuovi macrofagi da parte del midollo
- Recluta nuovi macrofagi nel sito d'infezione

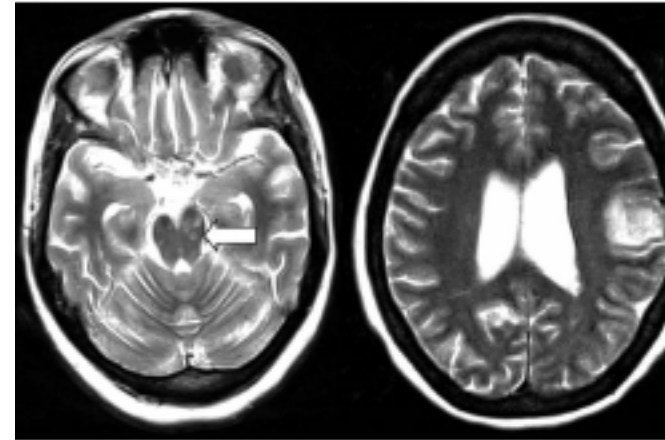


- Il TNF è necessario per mantenere l'integrità di un granuloma esistente

Therapeutic Use of Infliximab in Tuberculosis to Control Severe Paradoxical Reaction of the Brain and Lymph Nodes

Timothy K. Blackmore,¹ Laurens Manning,¹ William J. Taylor,² and Robert S. Wallis^{2a}

¹Capital and Coast District Health Board and ²Hutt Valley District Health Board, Wellington, New Zealand; and ^{2a}FPD, Washington DC



Paradoxical reactions are immune-mediated exacerbations of disease triggered by tuberculosis treatment. Paradoxical reactions involving the central nervous system may be life threatening. Infliximab (tumor necrosis factor antibody) profoundly inhibits cellular immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. We describe a case in which infliximab was used to control steroid-resistant tuberculosis paradoxical reaction involving the central nervous system.

Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists

S. Wallis,¹ M. S. Broder,² J. Y. Wong,² M. E. Hanson,² and D. O. Beenhouwer³

Clinical Infectious Diseases 2004;38:1261-5

> 233.000 pz trattati con infliximab

> 113.000 pz trattati con etanercept

1998-2002

Infliximab vs Etanercept

**Rischio di sviluppare TB
2 volte maggiore**

	Infliximab	Etanercept	I:E	p value*
Aspergillosis	8.63 (17)	6.19 (7)	1.39:1	0.243
Candidiasis	10.15 (20)	5.31 (6)	1.91:1	0.061
Bartonellosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Coccidioidomycosis	5.58 (11)	0.88 (1)	6.34:1	0.013
Cryptococcosis	5.08 (10)	7.08 (8)	0.72:1	0.179
Histoplasmosis	18.78 (37)	2.65 (3)	7.09:1	<0.0001
Legionellosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Leprosy	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Listeriosis	8.63 (17)	0.88 (1)	9.81:1	0.0006
Non-tuberculosis mycobacterioses	11.17 (22)	6.19 (7)	1.80:1	0.066
Nocardiosis	3.55 (7)	0.88 (1)	4.03:1	0.090
Pneumocystosis	0.51 (1)	0 (0)	n/a	0.563
Salmonellosis	0 (0)	1.77 (2)	n/a	0.031
Toxoplasmosis	2.03 (4)	0 (0)	n/a	0.101
Tuberculosis	53.81 (106)	28.32 (32)	1.90:1	<0.0001

n/a=not applicable. Data are case rate per 100 000 treated patients (number of cases). Case rates per 100 000 treated patients were calculated on the basis of 197 000 patients treated with infliximab and 113 000 treated with etanercept, as reported by the manufacturer. I:E indicates crude case rate ratio (infliximab to etanercept). *Significance was determined by Poisson analysis. Adapted from reference 53. Copyright 2004 by University of Chicago Press.

Table 1: Granulomatous infections in US patients treated with infliximab or etanercept

Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis

Paul Brassard,^{1,2,3} Abbas Kezouh,³ and Samy Suissa^{1,2,3}

Departments of ¹Medicine and ²Epidemiology and Biostatistics, McGill University, and ³Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

Clinical Infectious Diseases 2006; 43:717–22

- ❑ Coorte di 112.300 pazienti con AR (1998-2003)
- ❑ 386 casi TB – 38.600 controlli (nested case-control study)
- ❑ Esposizione farmacologica nell'anno precedente il caso TB:
 - **DMARD biologici** (*infliximab, etanercept, anakinra*)
 - **DMARD tradizionali** (*metotrexato, idroxiclorochina, leflunomide, ciclosporina, penicillamina, sulfasalazina*)
 - Farmaci **non-DMARD** (*corticosteroidi, FANS, inibitori -COX-2*)

Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis

Paul Brassard,^{1,2,3} Abbas Kezouh,³ and Samy Suissa^{1,2,3}

Departments of ¹Medicine and ²Epidemiology and Biostatistics, McGill University, and ³Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

Clinical Infectious Diseases 2006; 43:717–22

Rischio TB globale
219/100.000 persone-anno
(95% CI, 197-241)

Rischio TB pz trattati con anti-TNF
257/100.000 persone-anno
(95% CI, 189-326)

Table 3. Crude and adjusted rate ratio (RR) of developing TB, according to antirheumatoid arthritis (RA) medication use.

	No. of case patients	No. of control subjects	Crude RR	Adjusted RR (95% CI)
No. of subjects	386	38,600
Use of biological DMARDs	67	4558	1.5	1.5 (1.1–1.9)
Infliximab	19	1074	1.7	1.6 (1.0–2.6)
Etanercept	32	2349	1.4	1.2 (0.9–1.8)
Anakinra	19	1395	1.5	1.3 (0.8–2.1)
Use of traditional DMARDs	196	17,036	1.3	1.2 (1.0–1.5)
Use of NSAIDs	168	17,758	0.9	0.9 (0.8–1.1)
Use of COX-2 inhibitors	53	5971	0.9	0.9 (0.7–1.2)
Use of corticosteroids	73	4421	1.8	1.7 (1.3–2.2)

Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks

Robert S Wallis

Lancet Infect Dis 2008;
8: 601-11

Studi che esaminano il rischio di TB in pazienti con AR trattati con anti-TNF

	Case rate per 1000 patient-years (number of cases)			I:A:E ratio
	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	
USA (FDA AERS, 1998-02) ⁵³	0.5* (106)	..	0.3* (32)	1.9:n/a:1
USA (Pharmetrics, 1998-03) ⁵⁵	3.1 (19)	..	2.3 (32)	1.3:n/a:1
USA (NDB, 1998-99) ⁵⁷	0.7 (4)	..	0 (0)	n/a
UK (BSRBR, 2001-05) ⁵⁸	1.5 (7)	0.9 (1)	0.5 (2)	3.0:1.8:1
Sweden (ARTIS, 1999-04) ⁵⁹	1.5 (9)	..	0.8 (4)	1.8:n/a:1
Germany (RABBIT, 2001-03) ⁶⁰	3.1 (1)	..	0 (0)	n/a
Spain (BIOBADASER, 2000-01) ^{61,62}	15.0 (17)	0 (0)	0 (0)	n/a
Spain (BIOBADASER, 2002-04) ⁶³	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)	n/a
Portugal (1999-05) ⁶⁴	17.5* (8)	23.0* (4)	3.0* (1)	5.8:7.7:1
France (RATIO, 2004-06) ^{65,66†}	.. (18)	.. (17)	.. (2)	5.9:14.6:1

Tempo di esordio della TB dopo inizio della terapia con anti-TNF

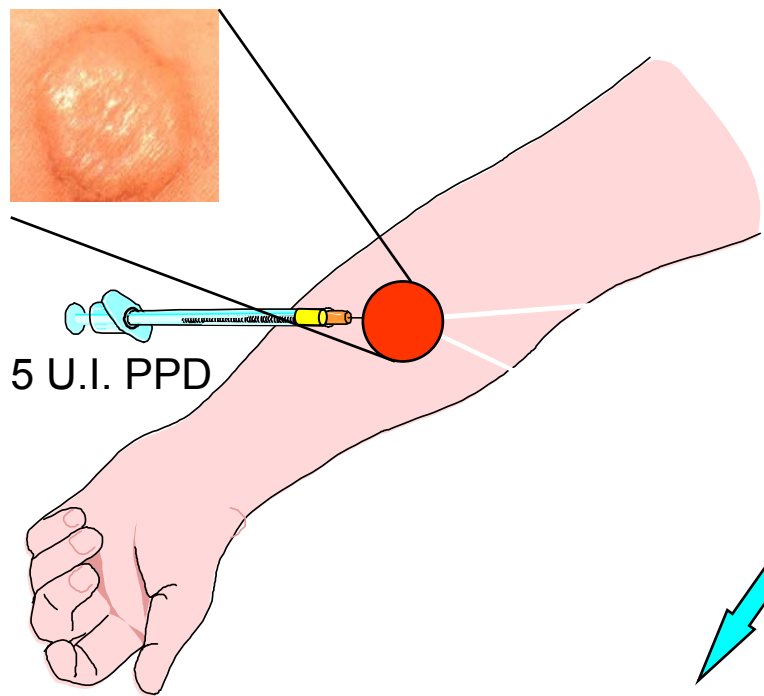
	Infliximab	Etanercept	I:E
Wallis et al (AERS) ^{52,53}	17 weeks (248)	48 weeks (39)	1:2.8
Wolfe et al (NDB) ⁵⁷	21 weeks (4)	..	n/a
Keane et al (AERS) ⁶⁷	12 weeks (70)	..	n/a
Askling et al (ARTIS) ⁵⁹	19 weeks (11)	32 weeks (6)	1:1.7
Brassard et al (PharMetrics) ⁵⁵	17 weeks (19)	79 weeks (32)	1:4.6
Total (weighted mean)	16.2 weeks	59.6 weeks	1:3.7

Data are median time to onset (number of cases). Patients treated for any indication are included. AERS=Adverse Event Reporting System (US Food and Drug Administration). ARTIS=Anti-Rheumatic Treatment in Sweden. I:E=infliximab to etanercept ratio. NDB=National Databank for Rheumatic Diseases. RATIO=Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes.

Tutti i soggetti candidati a terapia con anti TNF- α dovrebbero essere screening per identificare e trattare i soggetti con TB o LTB

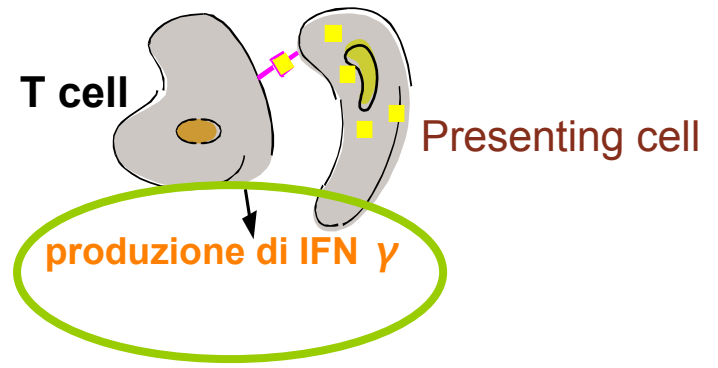
- Raccolta anamnesi clinica e farmacologica
- Tuberculin skin test (**TST**)
- Interferon- γ release assays (**IGRA**):
 - QuantiFERON TB-Gold
 - T SPOT-TB
- **Rx torace** (lesioni attive o pregresse)

Tuberculin skin test (TST) o Mantoux



5 U.I. PPD

Reclutamento cellulare
e
attivazione



Turgore e reazione
infiammatoria nel sito di inoculo

Interpretazione del TST

0-4 mm: immuno depressione (da anti TNF e + altri farmaci immunosoppressori) + rischio addizionale di progressione (lesioni fibronodulari all'Rx torace, contatto domestico recente con TB attiva,)

5-9 mm:

- Soggetti HIV positivi
- Contatti recenti di pazienti con TB attiva
- Soggetti con radiografia del torace suggestiva di pregressa TB non trattata
- Soggetti sottoposti a trapianto d'organo
- Soggetti provenienti da Paesi endemici
- Rischio occupazionale
- Altre immunodepressioni: terapie corticosteroidi equivalenti a >15mg/die di prednisone per 1 mese, o con 4 mg/die per più di 3 mesi , terapie con anti TNF

10 mm: Tutti i pazienti candidati a terapie con anti-TNF



Punti di forza del TST

- Utile per predire la TB attiva
- Basso costo
- Non richiede l'intervento del laboratorio

Limiti del TST

- **Falsi positivi**
 - 5-60% dei vaccinati
 - Tempo trascorso dalla vaccinazione
 - Numero di vaccinazioni
 - Età al momento della vaccinazione
 - Esposizione a micobatteri non tubercolari (NTM)
 - Effetto *booster*
 - Anergia (soggetti immunodepressi, malnutriti, con tubercolosi avanzata)
- **Falsi negativi**
 - Errori di inoculo
 - Errori di lettura (soggettività, inaccuratezza della misurazione)
- **Problemi di ordine pratico**
 - Doppia presentazione del paziente
 - Mancata lettura

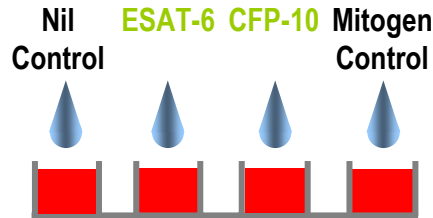
QuantiFERON[®]-TB Gold Test Method



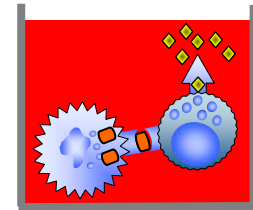
Stage 1 Whole Blood Culture



Heparinised whole blood

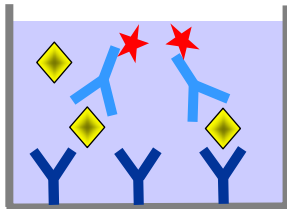


Transfer undiluted whole blood into wells of a culture plate and add antigens

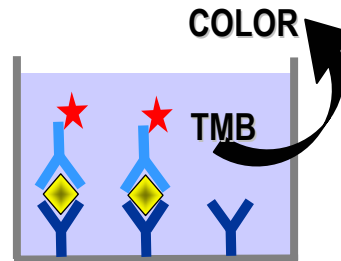


Culture overnight at 37°C
TB infected individuals respond by secreting IFN- γ

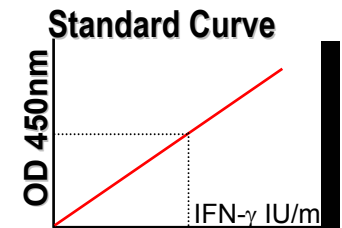
Stage 2 IFN-gamma ELISA



Harvest Plasma from above settled cells and incubate 120 min in 'Sandwich' ELISA

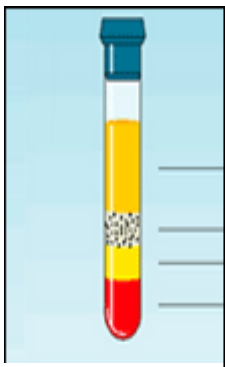


Wash, add Substrate, incubate 30 min then stop reaction



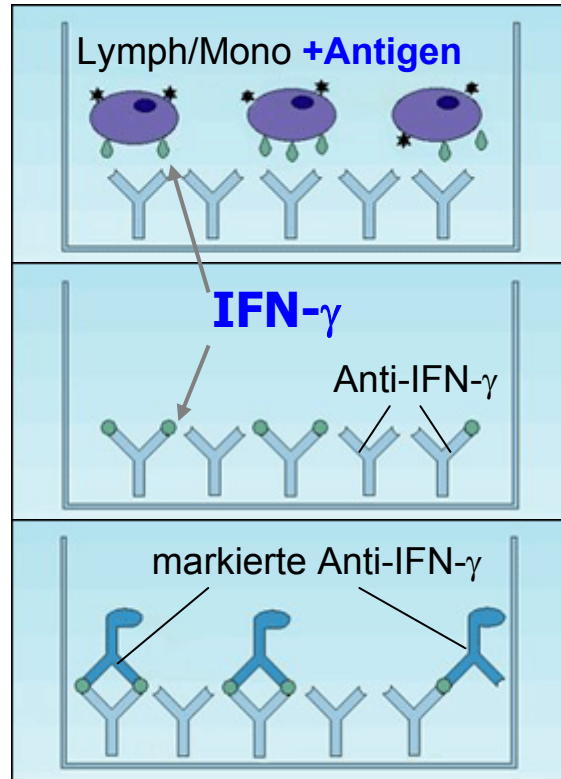
Measure OD and determine IFN- γ levels

T SPOT-TB[®]



Plasma
Lymph/Mono
Gel
Ec+Granulo

Oxford Immunotec launches
T SPOT-TB tuberculosis blood test



Lineeguida screening LTBI in pazienti candidati a anti-TNF

**French
Guidelines**

**British
Guidelines**

**Swiss
Guidelines**

**Spanish
Guidelines**

**Portoguese
Guidelines**

**Italian
Guidelines**



French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers



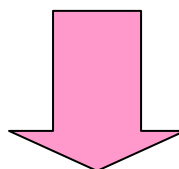
K Mariette, D Salmon and Group RATIO

Ann Rheum Dis 2003;62:791-
doi:10.1136/ard.62.8.791

A multidisciplinary French cooperative group termed RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes), including specialists in infectious diseases, pneumology, gastroenterology, and rheumatology

DIAGNOSI DI LTBI

- **Storia di pregressa TB antecedente al 1970 trattata per meno di 2 mesi o di TB non trattata**
- **TST positivo se ≥ 10 mm**
- **Lesioni radiografiche suggestive di pregressa TB > 1 mm in soggetti con storia di incerta terapia eradicante**



TRATTAMENTO LTBI



- **Esame clinico**
- **Anamnesi accurata: ricerca di fattori di rischio** di esposizione, infezione e progressione
- **Rx torace: lesioni suggestive di pregressa TB**
- **TST positivo: no vaccinazione con BCG \geq 6 mm**
sì vaccinazione con BCG \geq 15 mm

**VALUTAZIONE di uno “SPECIALISTA IN TUBERCOLOSI”
PER EVENTUALE TRATTAMENTO LTBI**

Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection

JUAN J. GÓMEZ-REINO,¹ LORETO CARMONA,² AND MIGUEL ÁNGEL DESCALZO,² FOR THE BIOBADASER GROUP



Table 2. Recommendations of the Spanish Health Authorities and the Spanish Society of Rheumatology regarding the management of TB risk in RA patients who are to undergo treatment with tumor necrosis factor inhibitors*

Patients in any of the following categories should be treated for 9 months with 5 mg/kg body weight (up to a maximum of 300 mg) of isoniazid daily:

History of untreated or partially treated TB, or exposure to an active case of TB

Chest radiograph showing residual changes indicative of prior TB infection

Reaction of >5 mm in diameter on PPD skin testing or on 2-step testing procedure (when initial PPD result is <5 mm in diameter), with an interval of 7–10 days between steps

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS
IN INFLAMMATORY JOINT DISEASES CANDIDATES
FOR THERAPY WITH TUMOR NECROSIS FACTOR
ALPHA INHIBITORS – MARCH 2008 UPDATE



João Eurico Fonseca,* Helena Lucas,** Helena Canhão,* Raquel Duarte,**
Maria José Santos,* Miguel Villar,** Augusto Faustino,* Elena Raymundo**

The Portuguese Society of Rheumatology and the
Portuguese Society of Pulmonology

➤ **Storia clinica** : - Fattori di rischio
- Sintomi di TB attiva

➤ **Rx torace**

➤ **TST positivo se ≥ 5 mm**

(da considerare **negativo** solo se anche la Mantoux two-step a 1-2 settimane è risultata negativa)

**VALUTAZIONE di uno SPECIALISTA IN TUBERCOLOSI
PER EVENTUALE TRATTAMENTO LTBI**

screening for tuberculosis
infection before initiation
of anti-TNF- α therapy



Uso del TST NON raccomandato

Paese ad alta prevalenza di vaccinazione BCG

*Christoph Beglinger^a, Jean Dudler^b,
Christian Mottet^c, Laurent Nicod^d,
Frank Seibold^e, Peter M. Villiger^f,
Jean-Pierre Zellweger^g*

A group of experts in rheumatology,
gastroenterology and pneumology

➤ **Anamnesi accurata**

- Storia di esposizione o di precedenti trattamenti per TB
- Rischio associato a luogo di provenienza o di lavoro

➤ **Rx torace**

- Lesioni suggestive di una TB passata o presente

➤ **Test IGRAs**

Non esistono linee guida italiane per lo screening per LTBI nei soggetti sottoposti a terapie con anti-TNF- α

Recommendations for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy.

Valesini G, Montecucco C, Cutolo M.

Clin Exp Rheumatol. 2006 Jul-Aug;24(4):413-23

An increased susceptibility to tuberculosis (TB) or re-activation of latent TB should be considered a class characteristic of TNF-blocking agents and causes the greatest concern in RA treated patients.

TNF blocking agents should not be started or should be discontinued when serious infections and/or opportunistic infections occur, including septic arthritis, infected prostheses, acute abscess, osteomyelitis, sepsis, systemic fungal infections. Treatment in such patients should only be resumed if the infections have been treated adequately.

Comparison of an Interferon- γ Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population

DARIO PONCE de LEON, EDUARDO ACEVEDO-VASQUEZ, SERGIO ALVIZURI, CESAR GUTIERREZ, MARIANO CUCHO, JOSE ALFARO, RISTO PERICH, ALFREDO SANCHEZ-TORRES, CESAR PASTOR, CESAR SANCHEZ-SCHWARTZ, MARIELA MEDINA, ROCIO GAMBOA, and MANUEL UGARTE

101 pazienti con AR

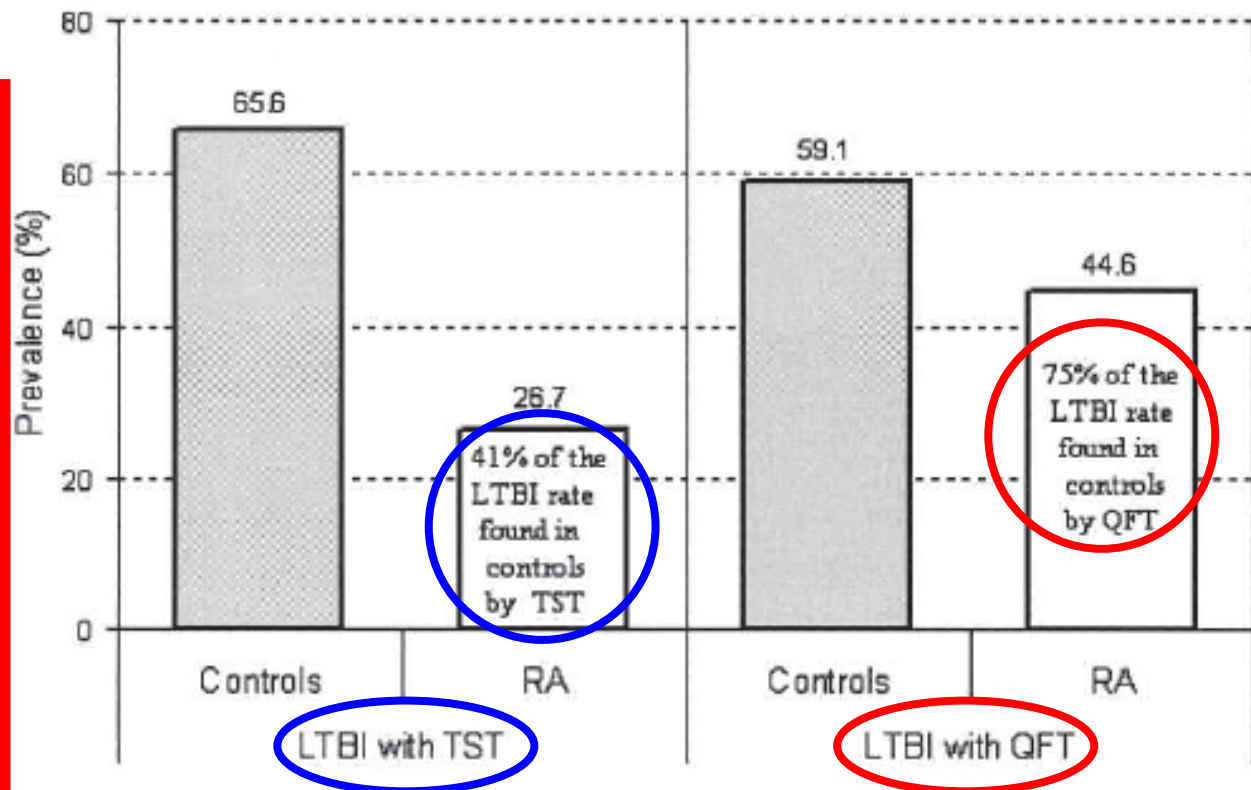
93 controlli (accoppiati per sesso, età, vaccinazione con BCG, storia o contatto di TB)

Test IGRA utilizzato:
QFT-TB Gold

TST positivo:

≥ 5 mm nei pz con AR

≥ 10 mm nei controlli



Sensibilità ridotta di entrambi i test rispetto ai controlli. Il QFT-G risulta però più sensibile del TST

***SERVIZIO CENTRALIZZATO PER LA VALUTAZIONE
DEL RISCHIO INFETTIVO IN PAZIENTI
SOTTOPOSTI A TERAPIA BIOLOGICA***

Safety Team

SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze

Filippo Bartalesi, Annalisa Cavallo, **Alessandro Bartoloni**

SOD Medicina Interna I Divisione di Reumatologia, AOU Careggi, Firenze

Ginevra Fiori, Melchiorre Daniela, **Marco Matucci Cerinic**

U.O.S. Reumatologia, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

Maurizio Benucci, Francesca Li Gobbi, **Gabriella Marin**

Ottobre 2007: U.O. Cluster Clinica Dermatologica II, Dipartimento di

Scienze Dermatologiche, Università degli Studi di Firenze

Francesca Prignano, **Torello Lotti**

Inizio dell'attività ambulatoriale Maggio 2006

***Interpretazione del TST**

0-4mm: immuno depressione (da anti TNF e + altri farmaci immunosoppressori) + rischio addizionale di progressione (lesioni fibronodulari all’Rx torace, contatto domestico recente con TB attiva,)

5-9 mm:

- Soggetti HIV positivi
- Contatti recenti di pazienti con TB attiva
- Soggetti con radiografia del torace suggestiva di pregressa TB non trattata
- Soggetti sottoposti a trapianto d’organo
- Soggetti provenienti da Paesi endemici
- Rischio occupazionale
- Altre immunodepressioni: terapie corticosteroidi equivalenti a >15mg/die di prednisone per 1 mese, o con 4 mg/die per più di 3 mesi , terapie con anti TNF

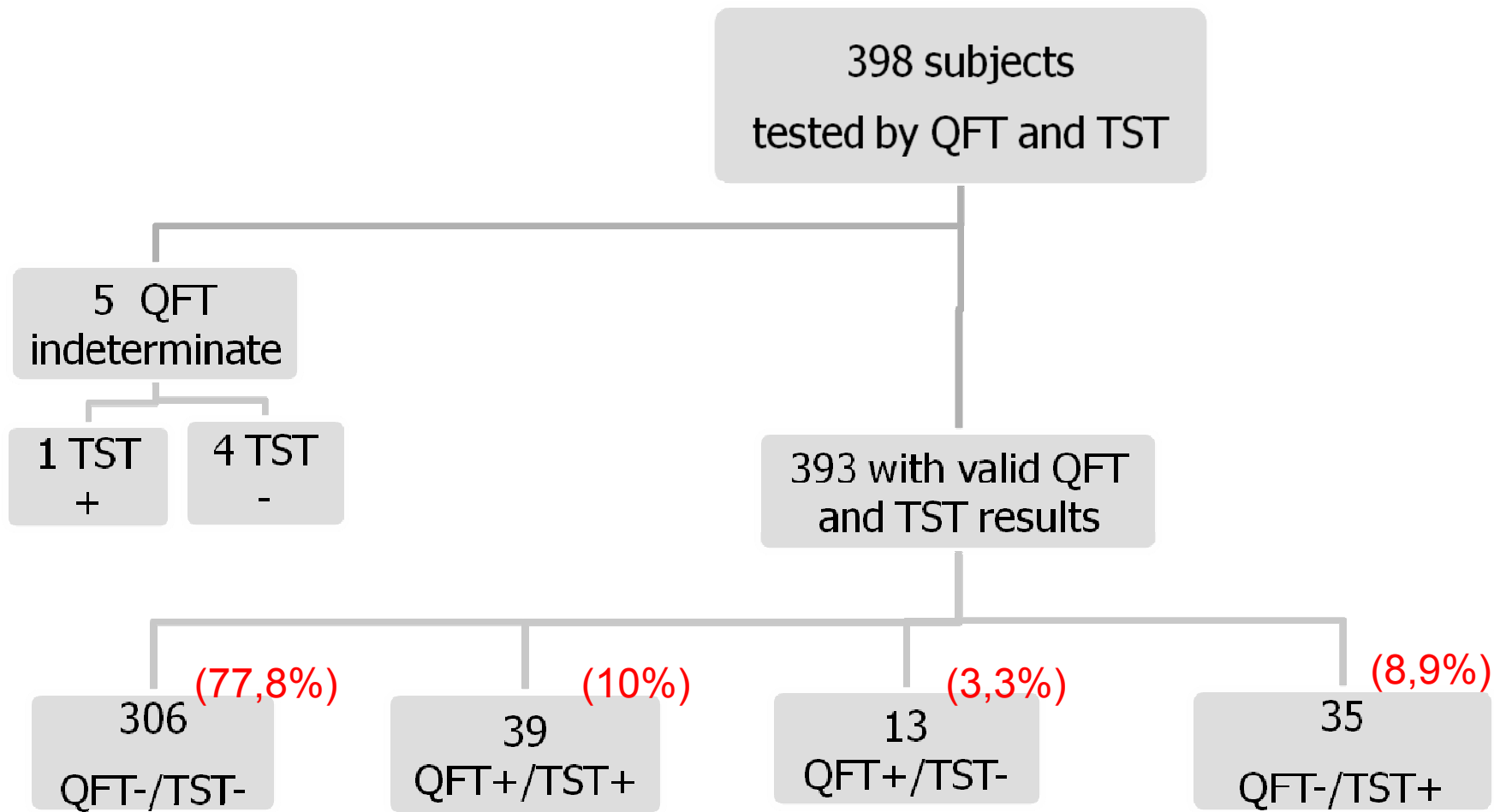
10 mm: Tutti i pazienti candidati a terapie con anti-TNF

Adapted from *Lancet Infect Dis* 2003;3(3):148-55

Dati preliminari relativi a soggetti screenati da Maggio 2006 a Dicembre 2007

➤ Number of subjects	393
➤ Male/Female	137/256
➤ BCG vaccinated	16 (4.1%)
➤ Median age	54 years
➤ Lesion of past TB (Chest X-ray)	41 (10.5%)
➤ Close contacts of TB cases	7 (1.8%)
➤ Diagnosis	
➤ Rheumatoid arthritis	201 (51.1%)
➤ Psoriatic arthritis	94 (23.9%)
➤ Ankilosing spondylitis	58 (14.8%)
➤ Others	40 (10.2%)
➤ Therapy	
➤ No therapy	83 (21.1%)
➤ Therapy including TNFa inhibitors	95 (24.2%)
➤ Therapy DMARDs and/or Steroids	215 (54.7%)

RISULTATI



Concordance between TST and QFT 87,5%

	QFT-positive		TST-positive	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Male	2.1 (1.1-4.2)	0.01	1.65 (0.9-2.9)	0.08
BCG vaccinated	NA*	NA*	3.8 (1.0-13.9)	0.04
Age in years				
>29	reference		reference	
30-49	2.8 (0.3-23.4)	0.3	8.6 (1.0-69.7)	0.04
50-69	6.8 (0.8-53.0)	0.06	14.7 (1.8-117.2)	0.01
>70	15.9 (1.9-132.0)	0.01	13.2 (1.5-112.7)	0.01
Chest X-ray patterns				
No lesions of past TB	reference		reference	
Lesions of past TB	1.3 (0.5-3.2)	0.5	3.0 (1.3-6.8)	0.005
Other patterns	0.4 (0.1-1.2)	0.1	1.6 (0.7-3.4)	0.1
Immunosuppressive therapy including				
Steroids	0.4 (0.2-0.9)	0.03	0.3 (0.2-0.6)	0.002
DMARD	1.1 (0.5-2.3)	0.7	1.7 (0.9-3.4)	0.09
TNF α inhibitors	0.9 (0.4-2)	0.8	0.3 (0.1-0.6)	0.004
Close contacts of patients with sputum positive TB	5.3 (1-28)	0.04	6.5 (1.1-36.9)	0.03
Birth/residence in countries at high prevalence of TB	1.1 (0.2-5.8)	0.8	3.7 (1.1-12.3)	0.03

RISULTATI

Association between number of risk factors for TB infection and QFT- and TST-positivity

Number of risk factors*	QFT-positive		TST-positive		P value [†]
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value	
0	1		1		
1	3.30 (1.48 – 7.39)	0.004	2.57 (1.35-4.90)	0.004	0.730
≥ 2	5.71 (2.13-15.31)	0.001	5.35 (2.34-12.20)	<0.001	

* Age ≥ 50 years; Chest X-ray suggestive of a past TB; Close contact of patients with sputum positive TB; Birth/residence in a country with high incidence of TB.

RISULTATI

Prevalenza LTBI usando differenti approcci diagnostici

Test considered	Estimated rate (95% CI)
Only TST +	18.8% (14.9-22.7)
Only QFT +	13.2% (9.8-16.5)
QFT+ and TST+	9.9% (6.9-12.8)
QFT+ among TST+	9.9% (6.9-12.8)
At least one test +	22.1% (18-26.2)

Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection

JUAN J. GÓMEZ-REINO,¹ LORETO CARMONA,² AND MIGUEL ÁNGEL DESCALZO,² FOR THE BIOBADASER GROUP

- **5198** pazienti trattati con anti-TNF dopo Marzo 2002
- **15 casi di TB** attiva dopo Marzo 2002 **vs 41 casi** prima dell'introduzione delle pratiche di screening per LTBI
- Lineeguida seguite **correttamente in 2655 trattamenti**
- Rischio di sviluppare TB attiva è risultato **7 volte maggiore** nei soggetti in cui lo screening per LTBI era stato eseguito con **scarsa aderenza alle lineeguida:**
 - 13 casi su 15 scarsa compliance alle lineeguida**

Terapia LTBI

✓ Tutti i pazienti con QTF + e/o Mantoux +

✓ Regime terapeutico di preferenza:

Rifampicina 10 mg/kg/die (max 600 mg/die)
+
Isoniazide 5-10 mg/kg/die (max 300 mg/die)

per 3 mes

✓ **Follow up:**

- Valutazione funzionalità epatica ogni 15-20 giorni
- QTF fine terapia e a sei mesi dalla fine terapia

CONCLUSIONI

- ✓ I farmaci anti-TNF α , e non solo (metotrexato, steroidi, etc..), rappresentano un fattore di rischio indipendente per la riattivazione di LTBI
 - ✓ Chi si occupa di TB, deve ampliare gli orizzonti epidemiologici, conoscere nuovi farmaci, saper gestire pazienti sempre più complessi
 - ✓ L'impiego combinato di TST e QFT-G, in una popolazione a bassa prevalenza di vaccinazione con BCG, sembra essere l'approccio migliore per massimizzare la sensibilità diagnostica di LTBI
 - ✓ Necessità di proseguire la ricerca di nuove metodiche diagnostiche che permettano di migliorare la sensibilità della diagnosi di LTBI
 - ✓ Necessità di linee guida italiane (europee?) per definizione di protocolli standardizzati per lo screening di LTBI
 - ✓ Standardizzazione e validazione dei regimi terapeutici per LTBI in grossi studi di coorte
- 