



**Μέθοδοι ανίχνευσης ιντερφερόνης- γ (IGRAs) στη διάγνωση της
λανθάνουσας φυματίωσης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα:
*Ποιό το επιπλέον όφελος σε σύγκριση με την αντίδραση φυματίνης
(TST/Mantoux);***

Κώστας Θωμάς
Παθολόγος-Εξειδικευόμενος Λοιμωξιολογίας
Ακαδημαϊκός Υπότροφος

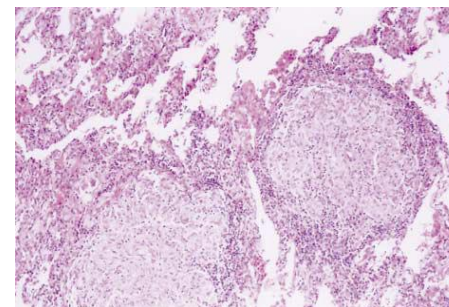
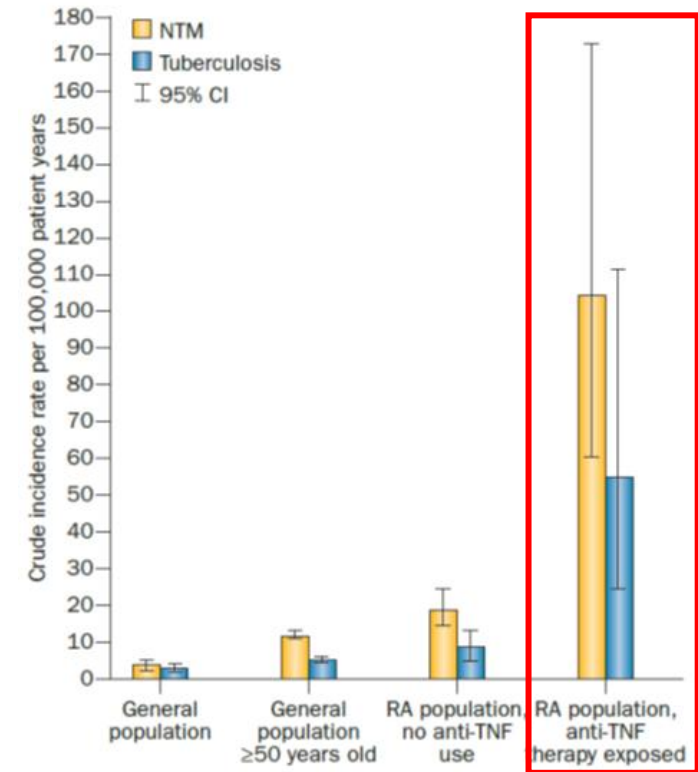
*Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ*

Περίγραμμα

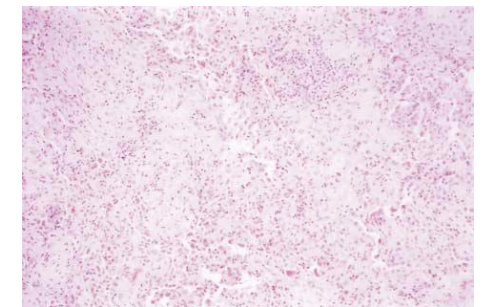
- **Επιδημιολογία** λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI) και TB σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις
- **Μέθοδοι διάγνωσης** (TST, IGRA) και **αποτελεσματικότητα** του screening για LTBI
- **Στρατηγικές screening** (TST vs IGRA, συνδυασμός)
- Ο ρόλος του **τακτικού επανελέγχου**

Λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης

- ~1/4 του παγκόσμιου πληθυσμού
- Συχνή η έκθεση σε ρευματικούς ασθενείς [Ελλάδα (ΡΑ): **14,5%**]
- ↑ κινδύνου ~**x5** για M.Tb. και NTM σε ασθενείς υπό anti-TNF σε σχέση με csDMARDs (mAb >> διαλυτός υποδοχέας)
- ***Mycobacterium tuberculosis***
 - αναζωπύρωση συχνότερα (αλλά όχι πάντα) εντός 12 mo
 - συχνές οι εξωπνευμονικές εντοπίσεις



Infliximab (-)



Infliximab (+)

Keane et al, NEJM 2011

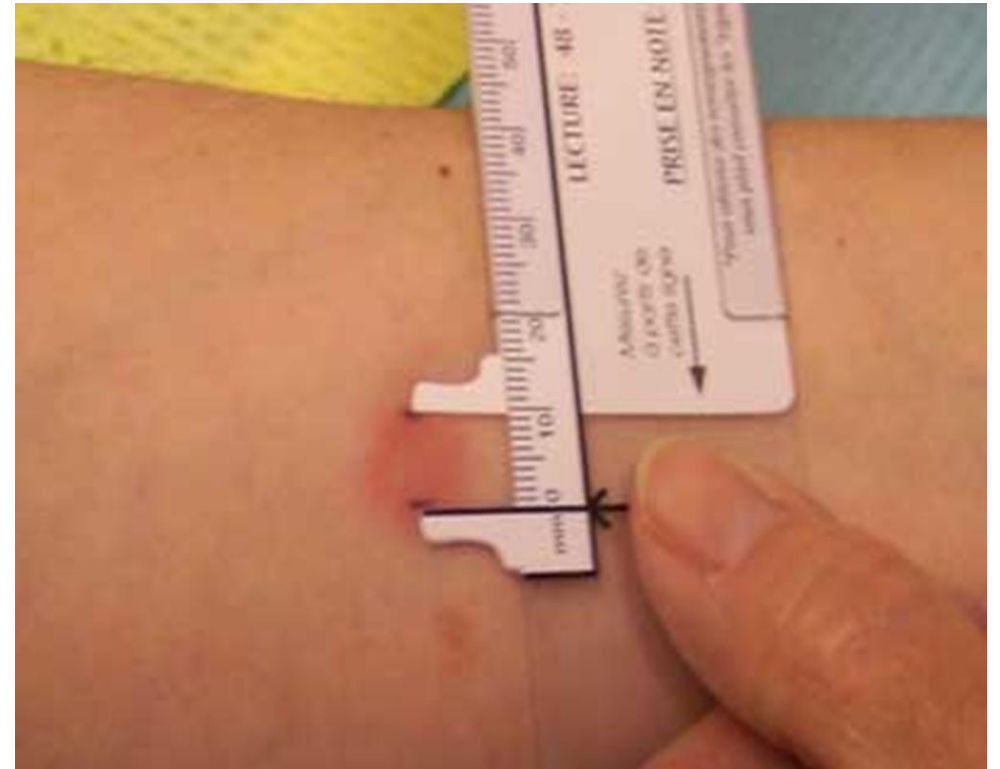
Winthrop et al, Nat Rev Rheumatol. 2013

Thomas K et al. MJR 2018

Δερμοαντίδραση φυματίνης (TST)



Ενδοδερμική χορήγηση 0,1 ml PPD
στη μεσότητα του αντιβραχίου



Μέτρηση της κάθετης διαμέτρου της σκληρίας
(όχι της ερυθρότητας) 48-72 h αργότερα

Δερμοαντίδραση φυματίνης (TST)

Ψευδώς θετική TST

- Λοίμωξη με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια
- Ιστορικό BCG
- Λανθασμένη χορήγηση φυματίνης ή ανάγνωση αποτελέσματος

Ψευδώς αρνητική TST

- Δερματική ανέργια
- Πρόσφατη (8-10 wks) ή πολύ παλιά έκθεση
- Σοβαρή TB (εκτεταμένη νόσος)
- Βρέφη και νεογνά
- Πρόσφατος εμβολιασμός με ζων εξασθενημένο εμβόλιο ή ιογενείς λοιμώξεις
- Λανθασμένη χορήγηση φυματίνης (δόση, sq ένεση)
- Λανθασμένη ανάγνωση



ΜΟΝΑΔΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ - ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Δ/ΝΤΗΣ: Καθηγητής Σπυρίδων Ντουράκης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑΣ: Καθηγητής Δημήτριος Α. Βασιλόπουλος

ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ

Αγαπητέ/ή συνάδελφε,

Ο/Η κ. πάσχει από και παρακολουθείται στη Μονάδα μας. Στα πλαίσια ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση προ της έναρξης ανοσοκατασταλτικής/ανοσοτροποποιητικής αγωγής, υποβλήθηκε σε δερμοαντίδραση Mantoux στις/...../..... Θα παρακαλούσαμε αφού μετρήσετε τη διάμετρο της σκληρίας στις/...../....., να συμπληρώσετε την ακριβή τιμή αυτής στο παρακάτω πεδίο και να επιστρέψετε το παραπεμπτικό στον/στην ασθενή.

Διάμετρος σκληρίας:.....mm

Σας ευχαριστούμε για τη συνεργασία.

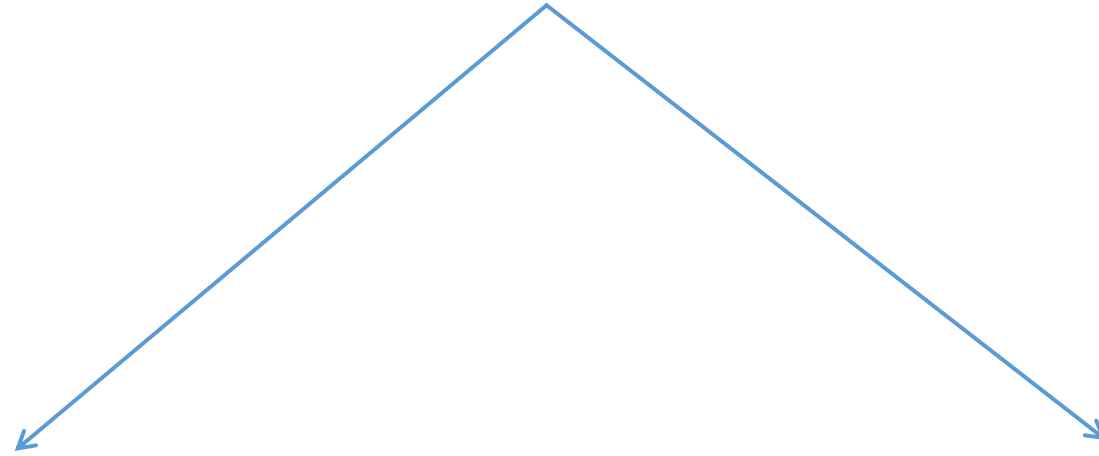
Δ. Βασιλόπουλος

Καθ/της

Παθολογίας-Ρευματολογίας

(+) TST σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν βιολογικούς παράγοντες: >5 mm

Interferon-gamma Release Assays - IGRAs

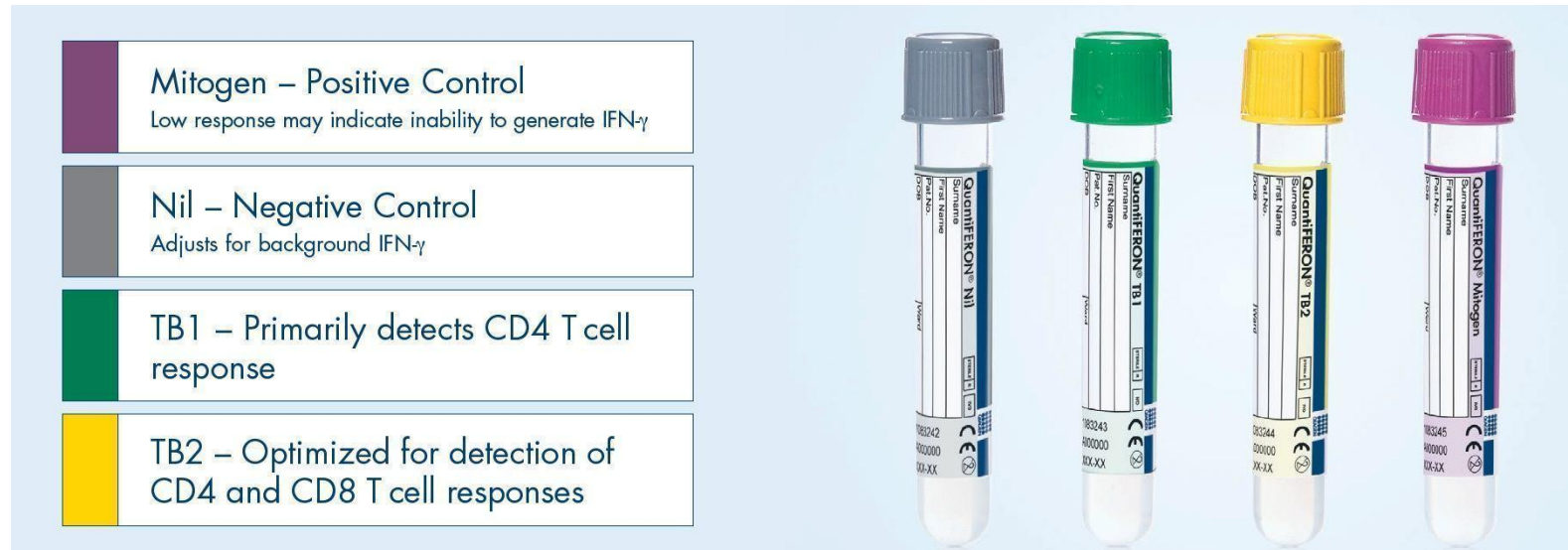


Quantiferon TB Gold Plus

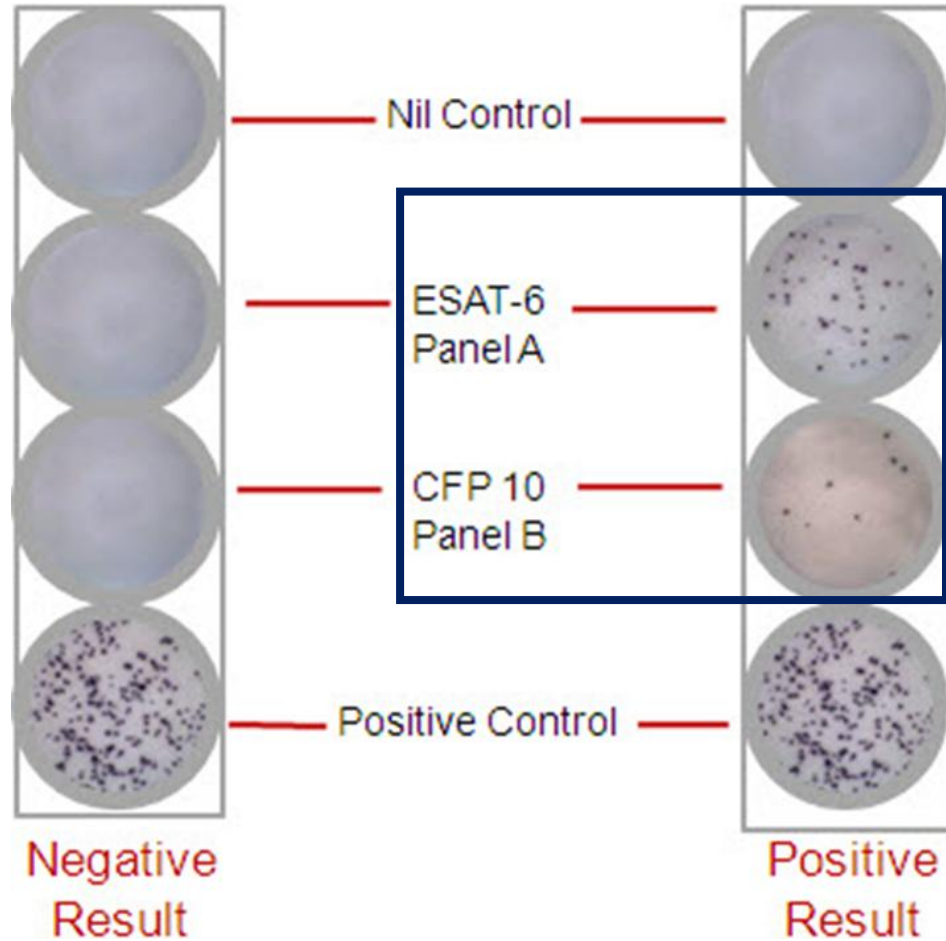
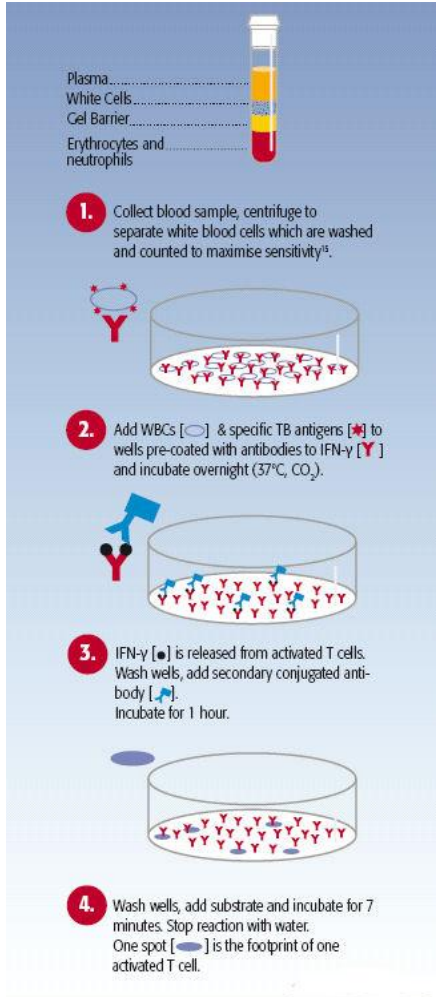
T-SPOT.TB

IGRAs – Quantiferon TB Gold Plus

- Εξέταση ολικού αίματος
- Προσδιορισμός παραγόμενης **IFN- γ** με ELISA μετά από διέγερση με ειδικά **M. Tb** αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10) που ανιχνεύουν:
 - **CD4** (TB1 φιαλίδιο) και
 - **CD4+CD8** (TB2 φιαλίδιο) λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις
- **Θετικό: IFN- γ > 0.35 IU/mL**



IGRAs – T-SPOT.TB



- Απομόνωση **PBMCs** από ολικό αίμα
- Διέγερση με ειδικά **M. Tb** αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10)
- Προσδιορισμός ειδικών **T λεμφοκυττάρων** που παράγουν **IFN-γ** (/100.000)
- **Θετικό: ≥ 8 κύτταρα IFN-γ+/100.000**

Σύγκριση δοκιμασιών για τη διάγνωση της LTBI

Δοκιμασία	TST	Quantiferon TB-Gold	T-Spot TB
# επισκέψεων	2	1	1
Τεχνική	Ενδοδερμική ένεση	Αιμοληψία	Αιμοληψία
Μετρήσιμο μέγεθος	Διάμετρος σκληρίας	Συγκέντρωση IFN-γ	n κυττάρων που παράγουν IFN-γ
Διασταυρούμενη αντίδραση με BCG	Ναι	Όχι	Όχι
Διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα μυκοβακτηρίδια	Ναι	Σπάνια	Σπάνια
Χρόνος λήψης αποτελέσματος	48-72 h	24 h	24 h
Δυσχέρεια στην εκτέλεση	Μέτρια	Μέτρια	Υψηλή
Ανάγκη εργαστηρίου	Όχι	Ναι	Ναι
Ευαισθησία	70-80%	70-80%	70-90%
Ειδικότητα	~80%	>95%	>95%
Επίδραση αντιρευματικής αγωγής	Ναι	Ναι	Ναι

Αποτελεσματικότητα του screening

	Patient-years of exposure to TNF antagonists	No. of active TB cases	Active TB rate per 100,000 (95% CI)	IRR versus background (95% CI)	IRR versus EMECAR (95% CI)†
All TB cases					
Pre-OR	6,126	32	522 (369–738)	20.9 (12.0–36.8)	–
Post-OR	1,699	2	117 (29–470)	4.7 (0.5–18.9)	–
IRR _{recommendations} ‡	–	–	0.22 (0.03–0.88)	–	–
TB cases with RA only					
Pre-OR	4,780	27	564 (387–823)	22.6 (12.6–40.6)	6.2 (2.6–16.9)
Post-OR	1,049	1	95 (13–676)	3.8 (0.1–23.3)	1.0 (0.02–8.2)
IRR _{recommendations} ‡			0.17 (0.004–1.02)	–	–

↓ επίπτωσης TB 78-83%

Καμία νοσηλεία ή θάνατος σχετιζόμενα με την INH

Διάγνωση LTBI TST vs. IGRA

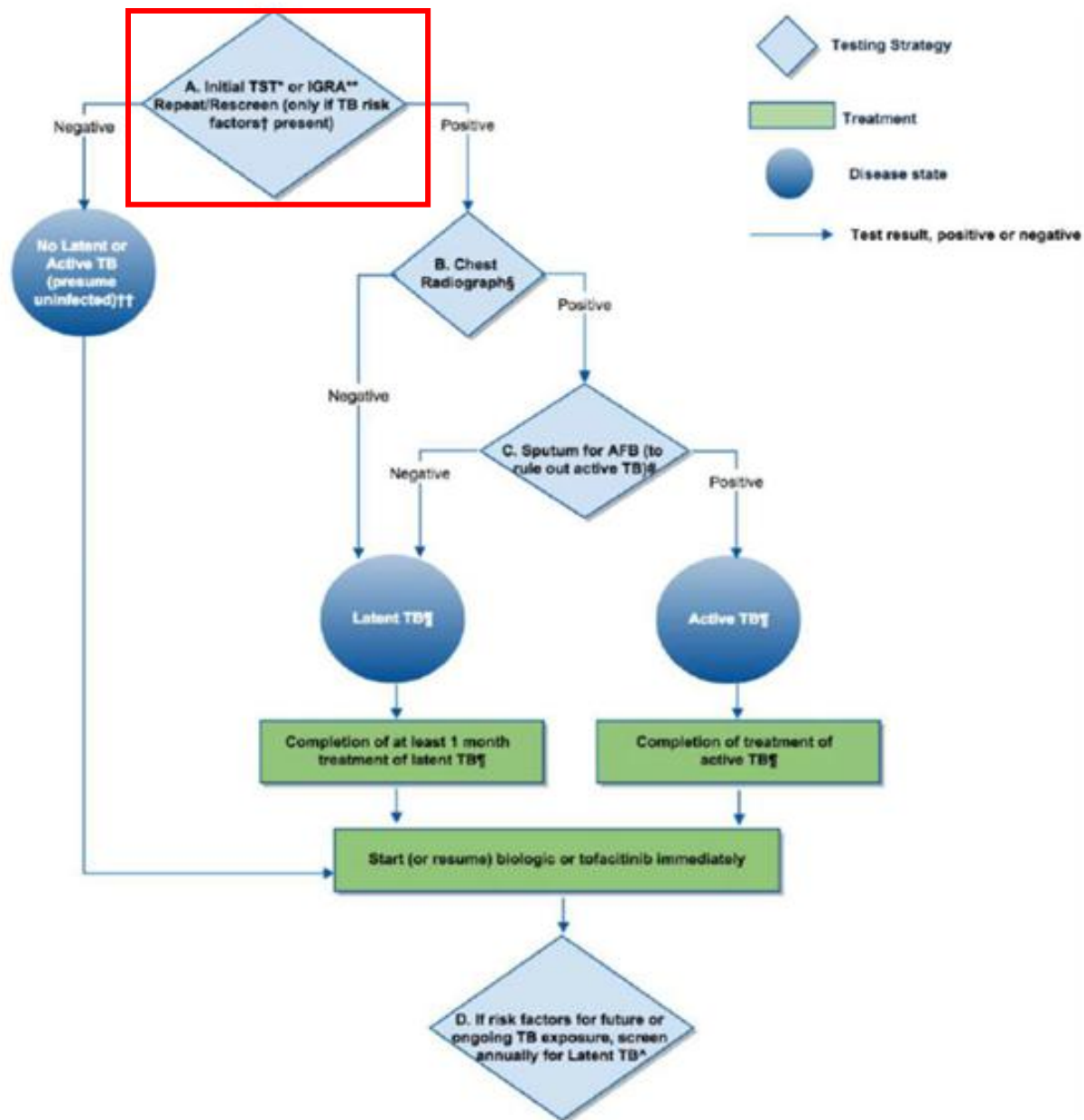
Χαμηλός-μέσος κίνδυνος

We recommend performing an interferon- γ release assay (IGRA) rather than a tuberculin skin test (TST) in individuals 5 years or older who meet the following criteria: (1) are likely to be infected with *Mtb*, (2) have a low or intermediate risk of disease progression, (3) it has been decided that testing for LTBI is warranted, and (4) either have a history of BCG vaccination or are unlikely to return to have their TST read (*strong recommendation, moderate-quality evidence*). Remarks: A TST

Υψηλός κίνδυνος

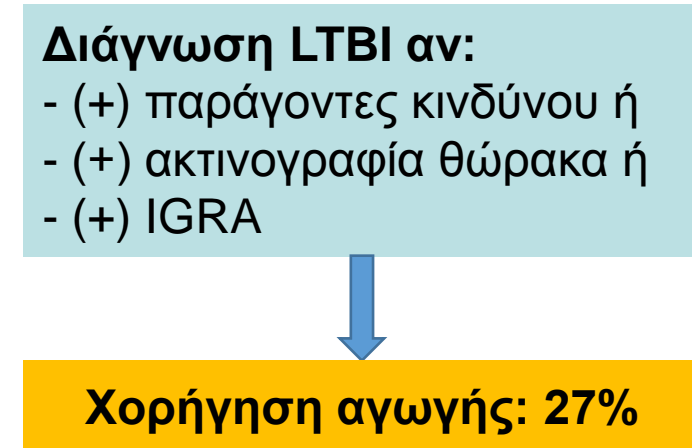
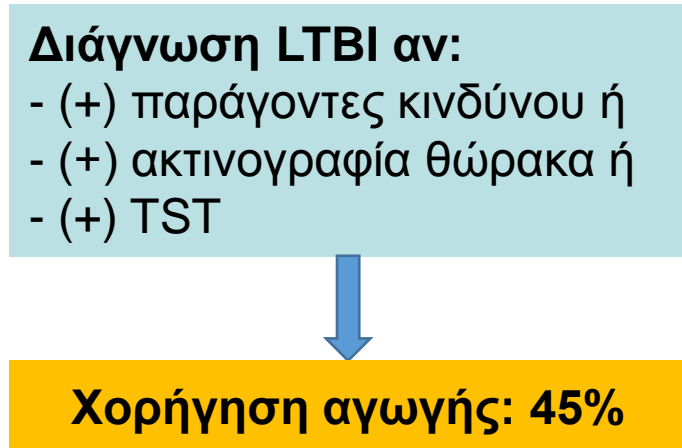
There are insufficient data to recommend a preference for either a TST or an IGRA as the first-line diagnostic test in individuals 5 years or older who are likely to be infected with *Mtb*, who have a high risk of progression to disease, and in whom it has been determined that diagnostic testing for LTBI is warranted.

Risk of Infection	Groups with Increased Likelihood of Infection with <i>Mtb</i>	Benefit of Therapy	LTBI Testing Strategy	
			Likely to be Infected Low to Intermediate Risk of Progression (TST \geq 10mM)	Likely to be Infected High Risk of Progression (TST \geq 5mM)
	Household contact or recent exposure of an active case	Yes	Likely to be Infected Low to Intermediate Risk of Progression (TST \geq 10mM)	Likely to be Infected High Risk of Progression (TST \geq 5mM)
	Mycobacteriology laboratory personnel	Not demonstrated		
	Immigrants from high burden countries (>20 / 100,000)	Not demonstrated		
	Residents and employees of high risk congregate settings	Yes	Unlikely to be Infected (TST > 15mM)	
	None	Not demonstrated		
Risk of Developing Tuberculosis if Infected				
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Low Intermediate (RR 1.3-3) High (RR 3-10) </div>				
	No risk factors	Clinical predisposition Diabetes Chronic renal failure Intravenous drug use	Children age less than 5 HIV infection Immunosuppressive therapy Abnormal CXR consistent with prior TB Silicosis	
Benefit of Therapy				
	Not demonstrated		Yes	



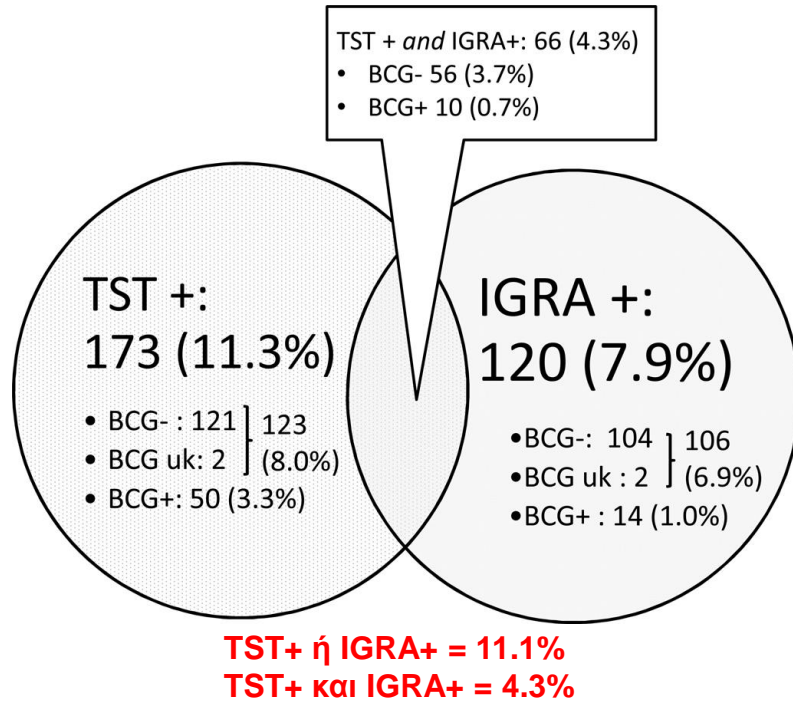
Μπορούν οι IGRAs να αντικαταστήσουν την TST;

- N=392 (RA, SpA, Crohn's), 14% με παράγοντες κινδύνου και/ή (+) ακτινογραφία για LTBI
- Αντικατάσταση TST από IGRA στην απόφαση για χορήγηση θεραπείας για LTBI



Κανένας TST+IGRA- ασθενής που δεν έλαβε αγωγή για LTBI δεν εμφάνισε ενεργό TB σε διάστημα 12 μηνών

Μπορούν οι IGRAs να αντικαταστήσουν την TST;



Parameter	Concordance		Discordance	
	TST+/IGRA+ (n=66)	TST-/IGRA-(n=1302)	TST+/IGRA-(n=107)	TST-/IGRA+(n=54)
Age, mean years (±SD)	57.9±11.0	51.2±14.0	48.4±11.4	60.0±14.7
Female sex, n (%)	40 (60.6)	809 (62.1)	63 (58.9)	26 (48.1)
BCG,* n (%)	11 (16.7)	152 (11.7)	39 (36.4)	3 (5.6)
Prior TB,† n (%)	12 (18.2)	15 (1.2)	4 (3.8)	3 (5.6)
Contact,‡ n (%)	13 (19.7)	52 (4.0)	16 (15.0)	1 (1.9)
CXR,‡ n (%)	13 (19.7)	7 (0.5)	2 (1.9)	5 (9.3)
CRF,† n (%)	27 (40.9)	69 (5.3)	21 (19.6)	6 (11.1)

CRF: clinical risk factors

- Μέτρια συμφωνία μεταξύ των μεθόδων
- Στην ομάδα των TST+/IGRA- ασθενών:
 - 64% δεν είχαν ιστορικό εμβολιασμού με BCG
 - Μόλις 4% είχαν ιστορικό παλαιάς TB
 - 20% είχαν τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου για LTBI
 - 27% είχαν TST >15 mm

Σύγκριση μεθόδων – Ελληνικός πληθυσμός

• N=155 ρευματικοί ασθενείς (>50 y: 57%, RA: 48%, BCG: 76%)

• **TST (+): 35%, QFT (+): 21%, T-SPOT.TB (+): 25%**

• **Καλύτερη συσχέτιση (+) IGRA vs (+) TST με παράγοντες κινδύνου για TB**

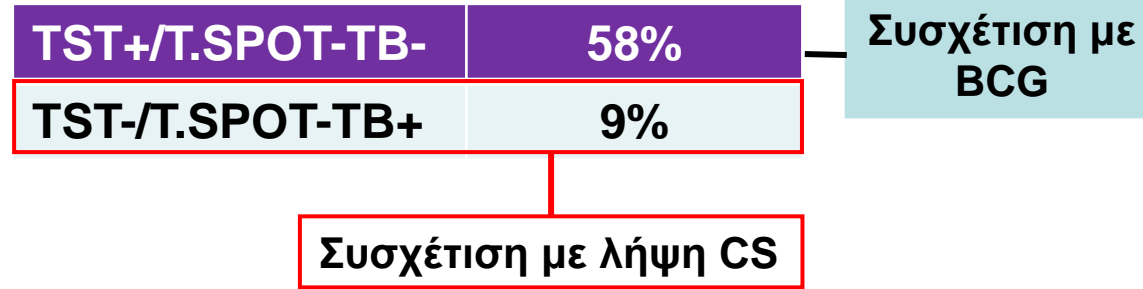
• Χαμηλή συμφωνία μεταξύ TST και IGRA (64-71%)

• Μέτρια συμφωνία μεταξύ των IGRA (81%)

Screening assay and risk factor	OR	95% CI	P value
TST			
Chest X-ray suggestive of old TB	3.5	1–12.2	0.05
T-SPOT.TB assay			
Age of >50 yr	9.99	3.1–32.3	0.0001
TST-positive result	8.06	3.08–21.1	0.00002
Non-Greek nationality	5.65	1.08–29.5	0.04
Any risk factor for TB (≥ 1) ^a	4.8 ^b	1.75–13.2	0.002
QFT-GIT assay			
Age of >50 yr	4.51	1.58–12.1	0.005
Steroid use	0.31	0.1–0.96	0.04
Any risk factor for TB (≥ 1) ^a	2.68 ^b	1.02–6.99	0.04

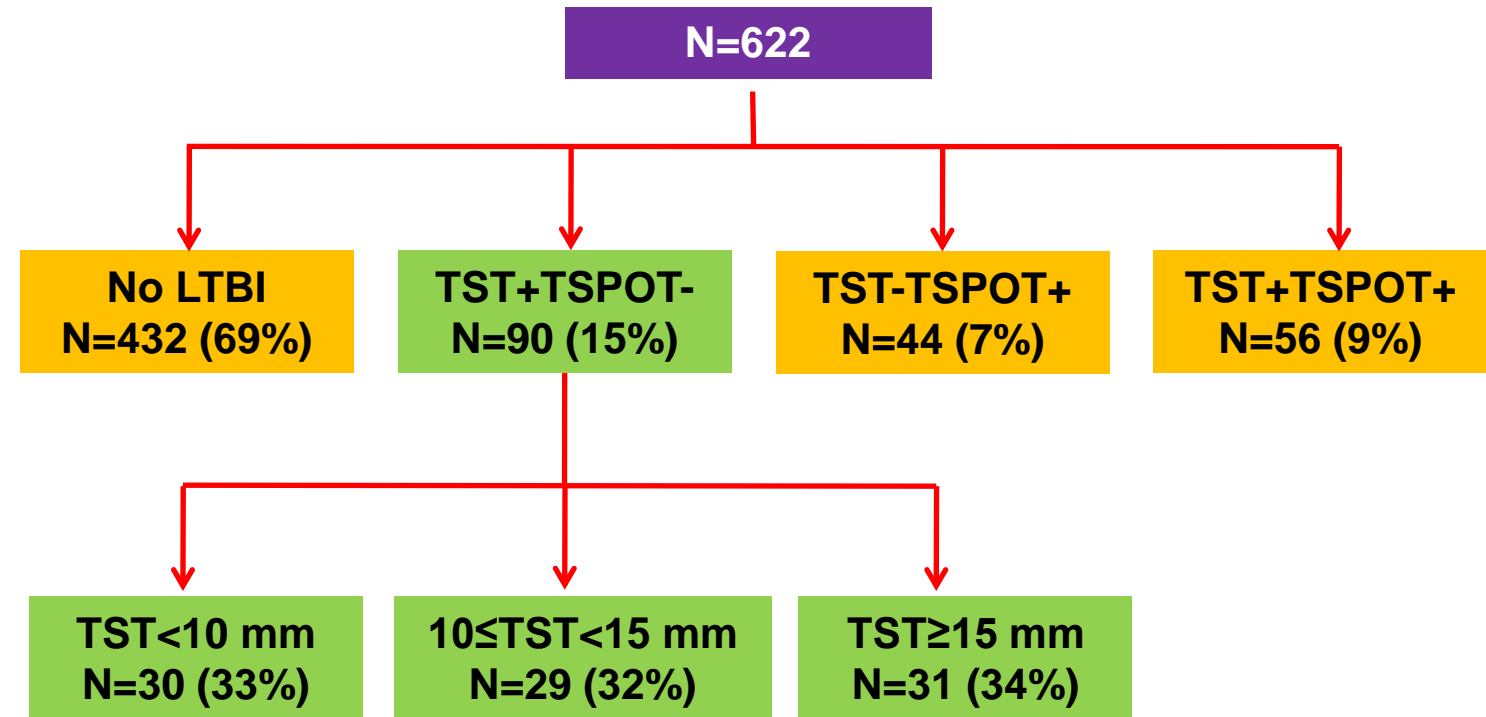
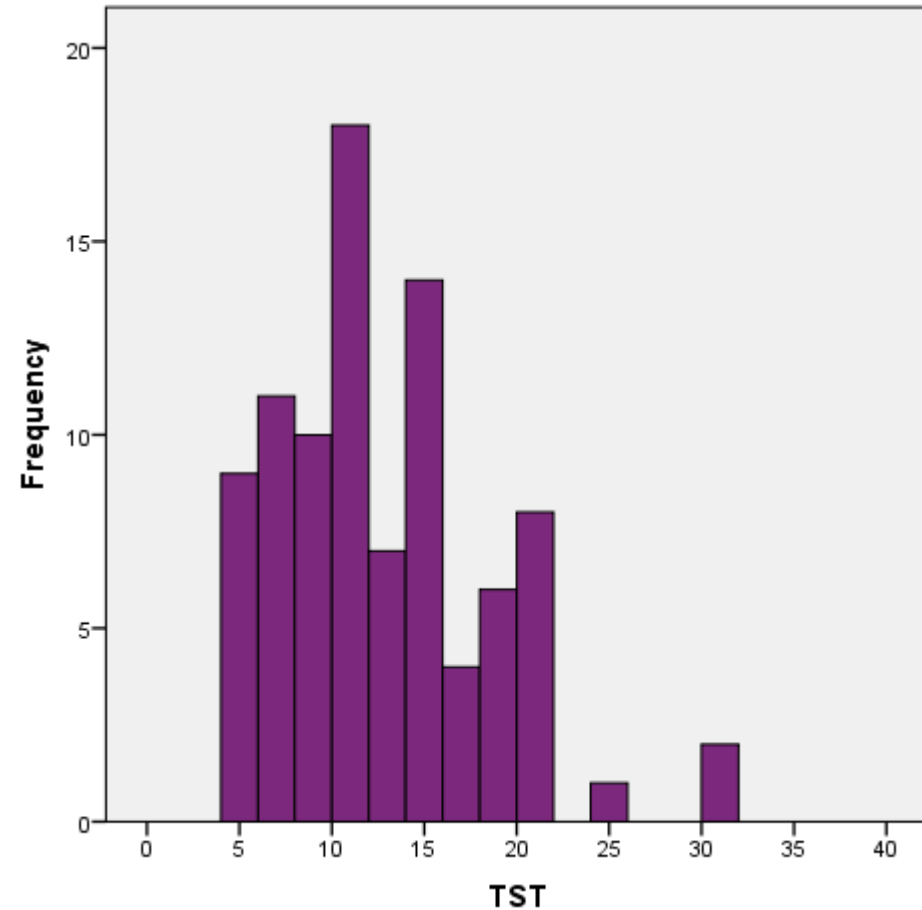
Vassilopoulos D et al, Clin Vaccine Immunol 2011

n=479
 Μέση ηλικία: 52 χρ.
 PA=50%
 SpA=42%
 Other=8%
 BCG=44%



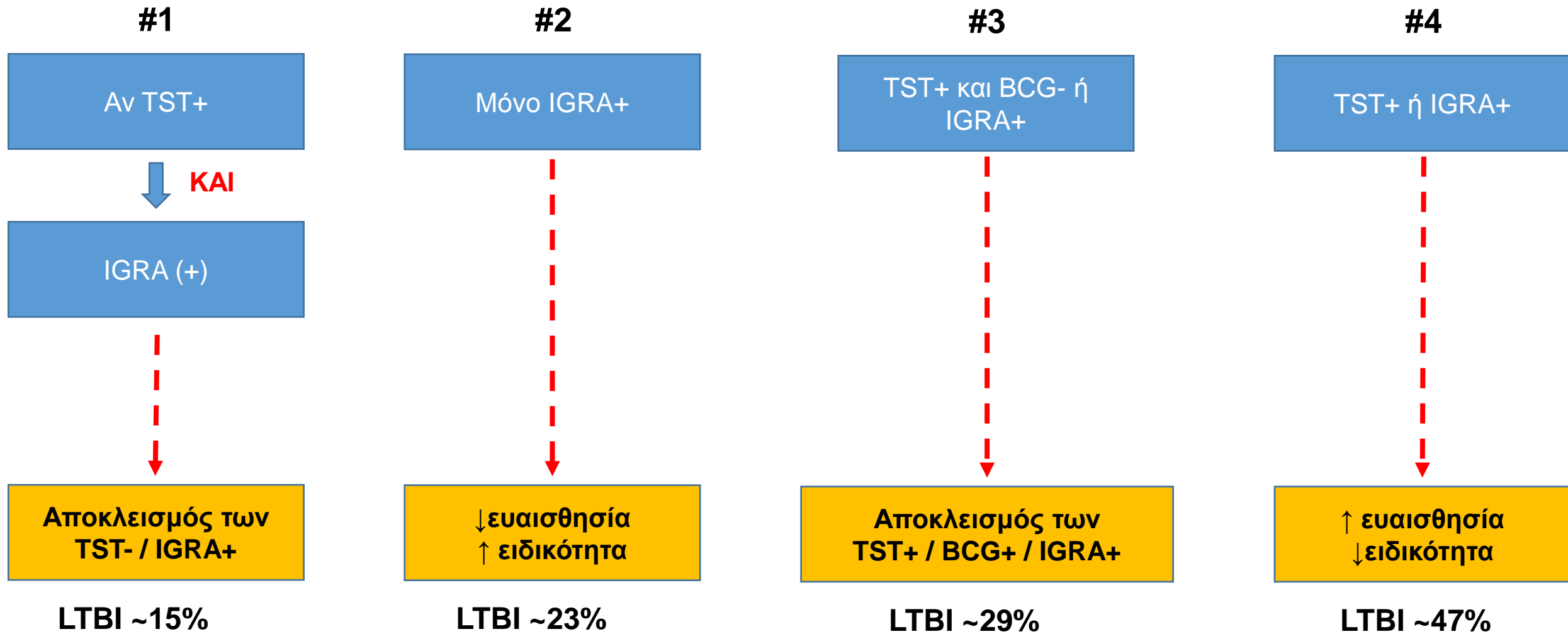
Vassilopoulos D et al
 (unpublished data)

Εύρος τιμών TST σε TST+IGRA- ασθενείς



2/3 των TST+TSPOT- ασθενών έχουν TST ≥ 10 mm

Ποια η θέση του συνδυασμένου screening (TST+IGRAs);

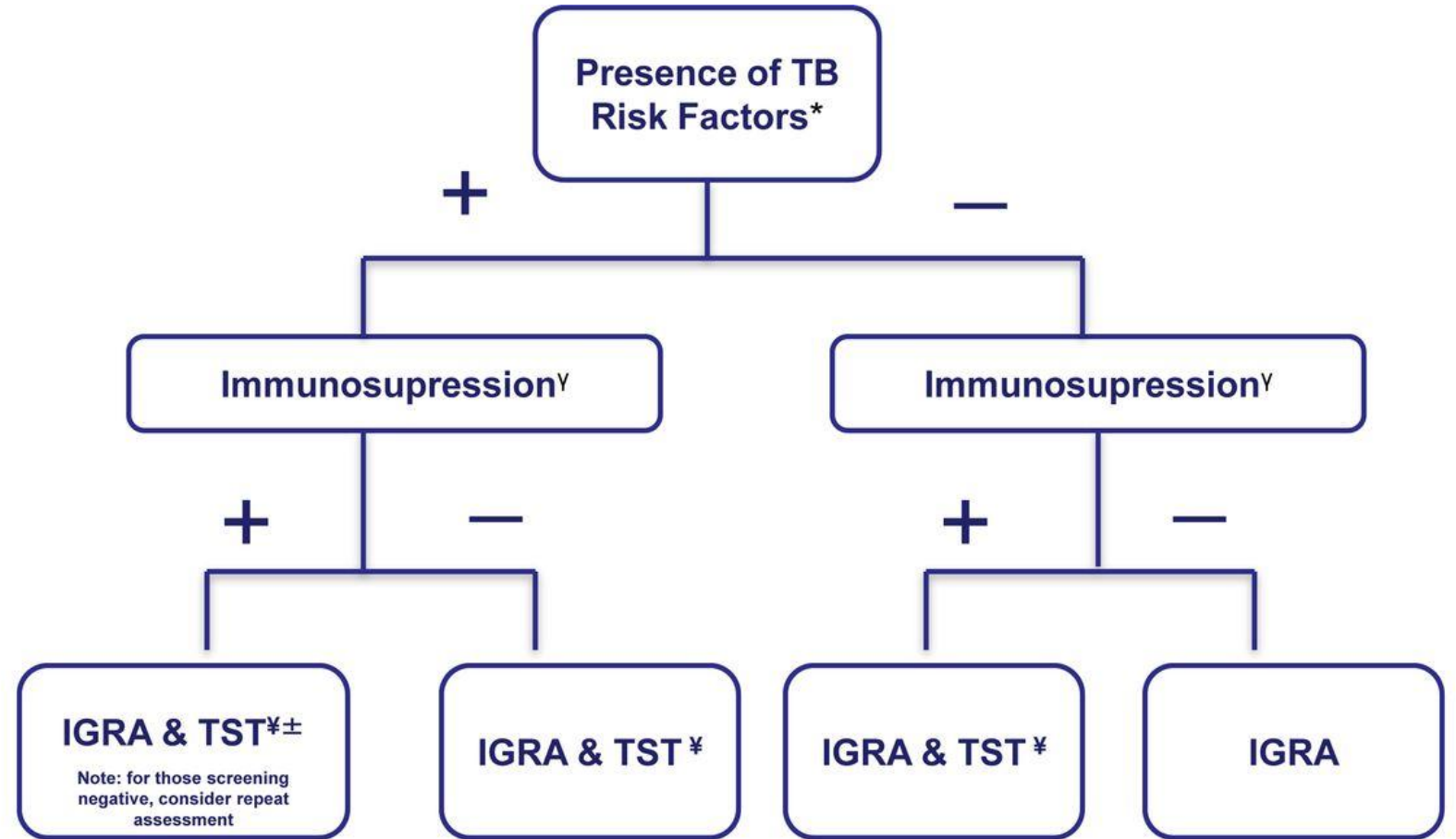


Screening για LTBI: TST ή IGRA ή TST+IGRA

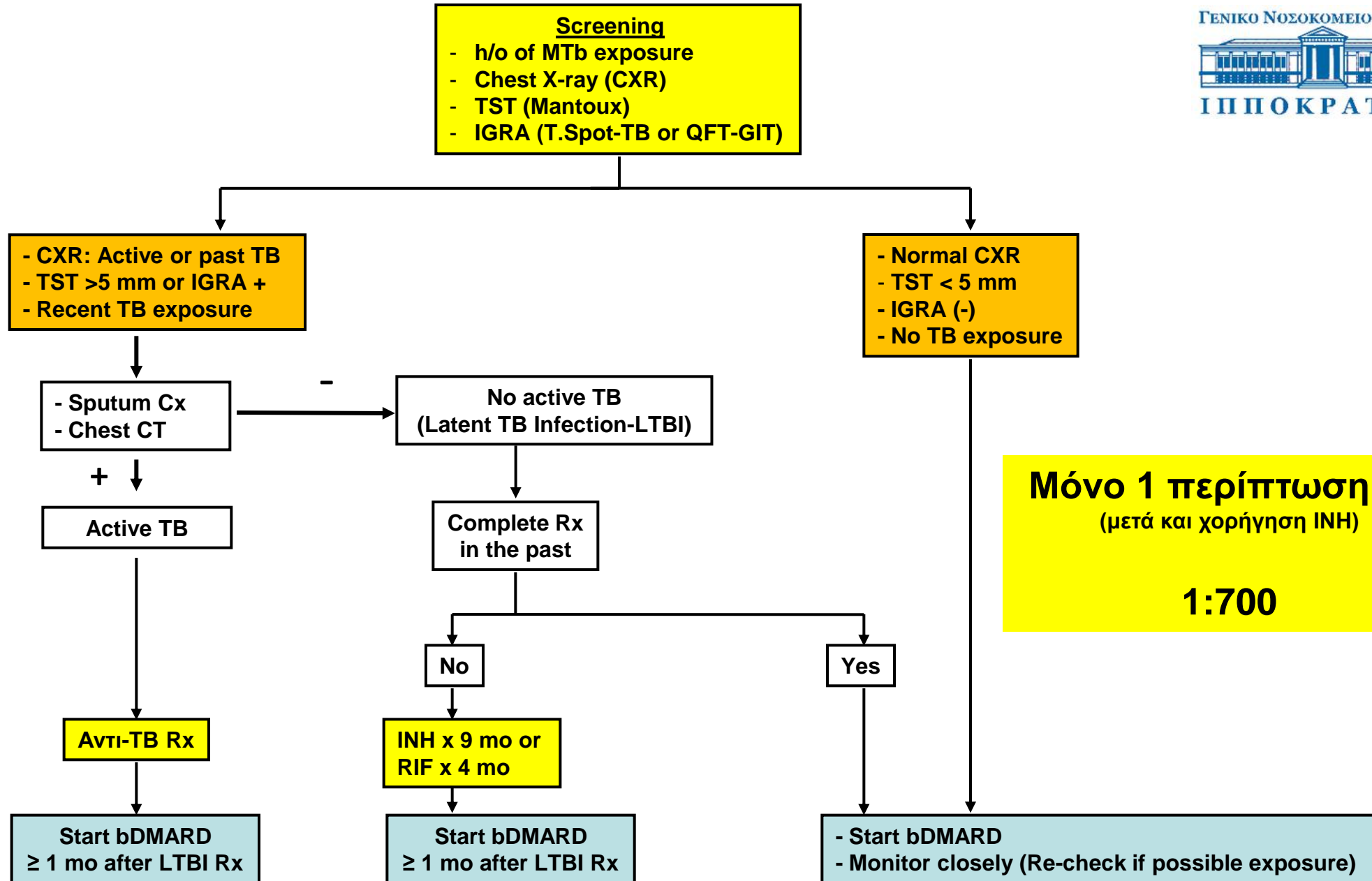
You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests—TST and IGRA—for tuberculosis) you get what you need

Kevin L Winthrop,¹ Michael E Weinblatt,² Charles L Daley³

Ann Rheum Dis November 2012 Vol 71 No 11

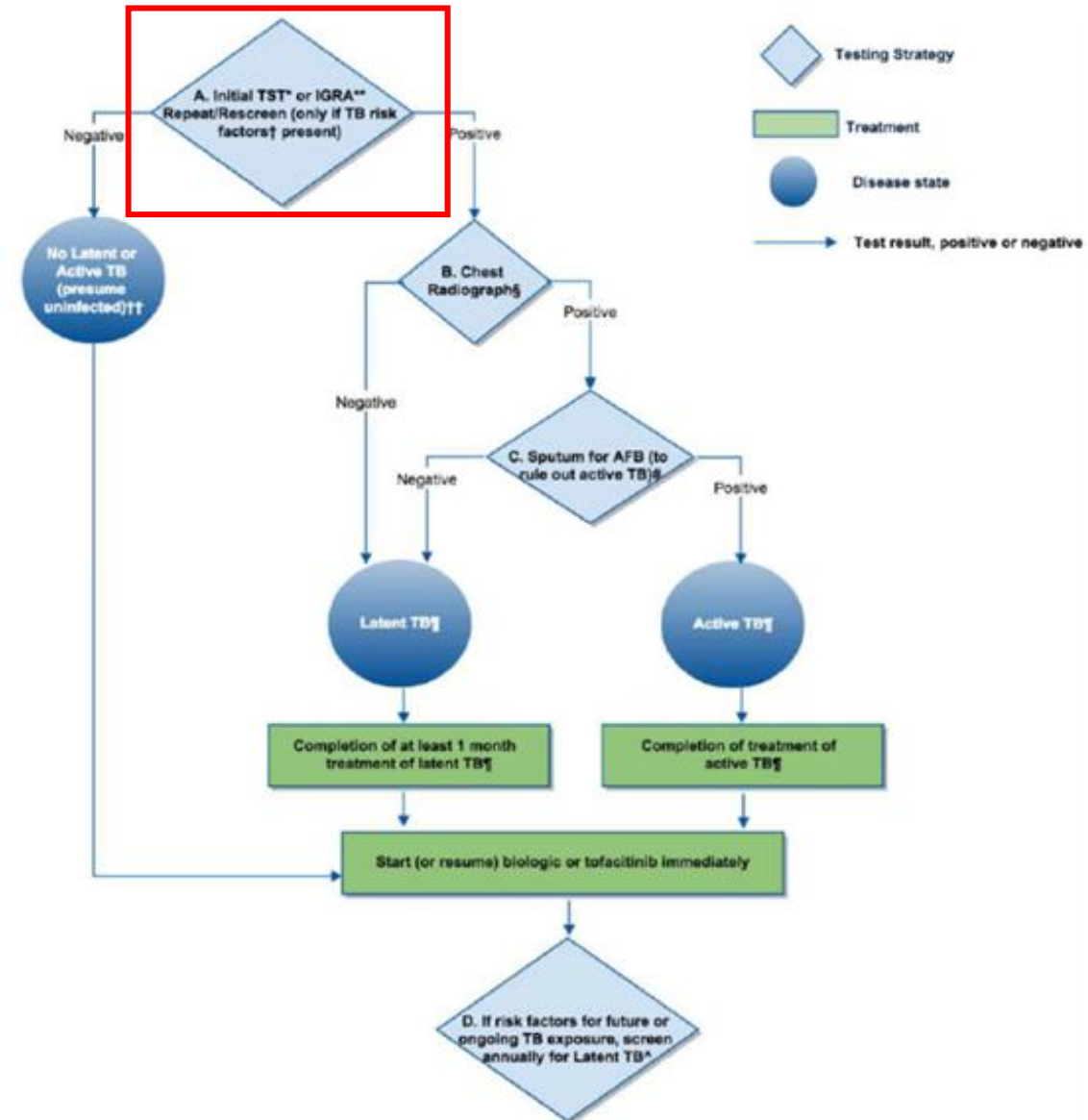


Screening για LTBI

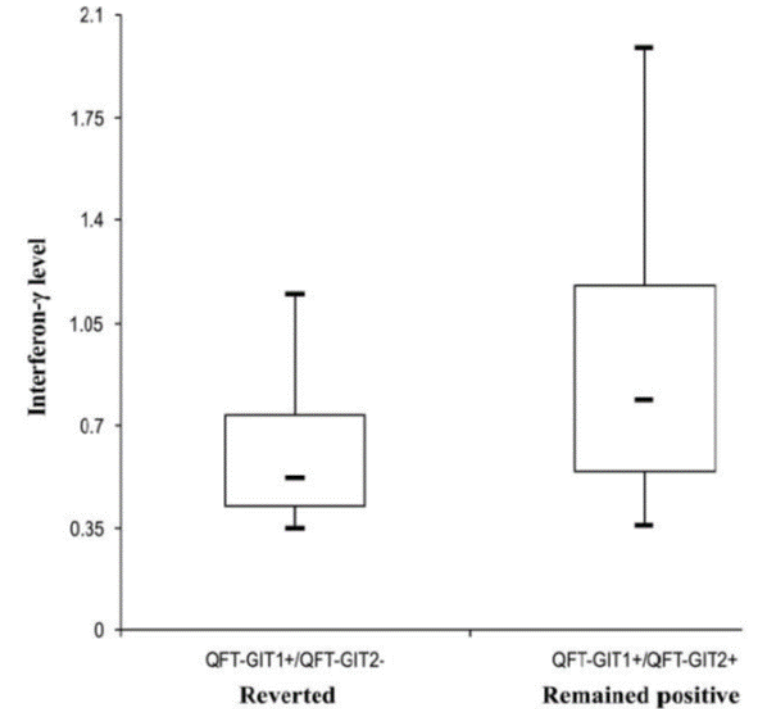
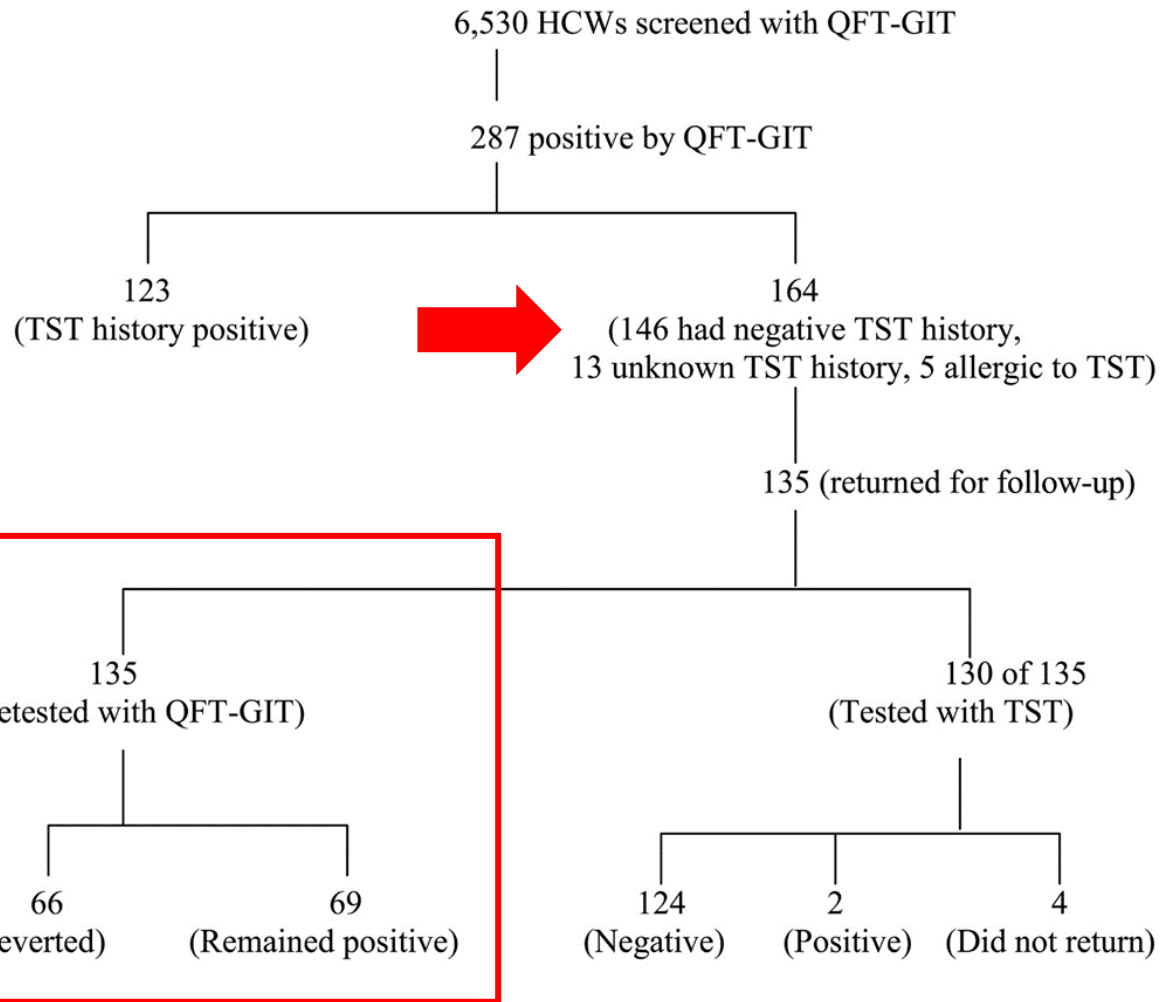


Τακτικός επανέλεγχος – έχει νόημα;

- **Στενές επαφές** ατόμων με γνωστή ή πιθανή TB ή γεννημένων σε περιοχές υψηλής επίπτωσης
- **Επισκέπτες** περιοχών με **υψηλή επίπτωση TB**, ειδικά αν οι επισκέψεις είναι συχνές ή παρατεταμένες
- **Τρόφιμοι ή εργαζόμενοι** σε φυλακές, κλινικές χρόνιων πασχόντων, ξενώνες αστέγων
- **Επαγγελματίες υγείας**, ειδικά σε τμήματα με υψηλό κίνδυνο για μετάδοση TB
- **Άλλοι πληθυσμοί** που θεωρούνται υψηλής επίπτωσης LTBI ή TB (χαμηλό κοινωνικοοικονομικό status, IVDU, αλκοολικοί, παιδιά ή έφηβοι με πιθανότητα να εκτεθούν σε ενήλικες με LTBI ή TB)



Τακτικός επανέλεγχος με IGRAs σε επαγγελματίες υγείας (HCWs)



Τακτικός επανέλεγχος με IGRAs σε HCWs – Νέες οδηγίες CDC

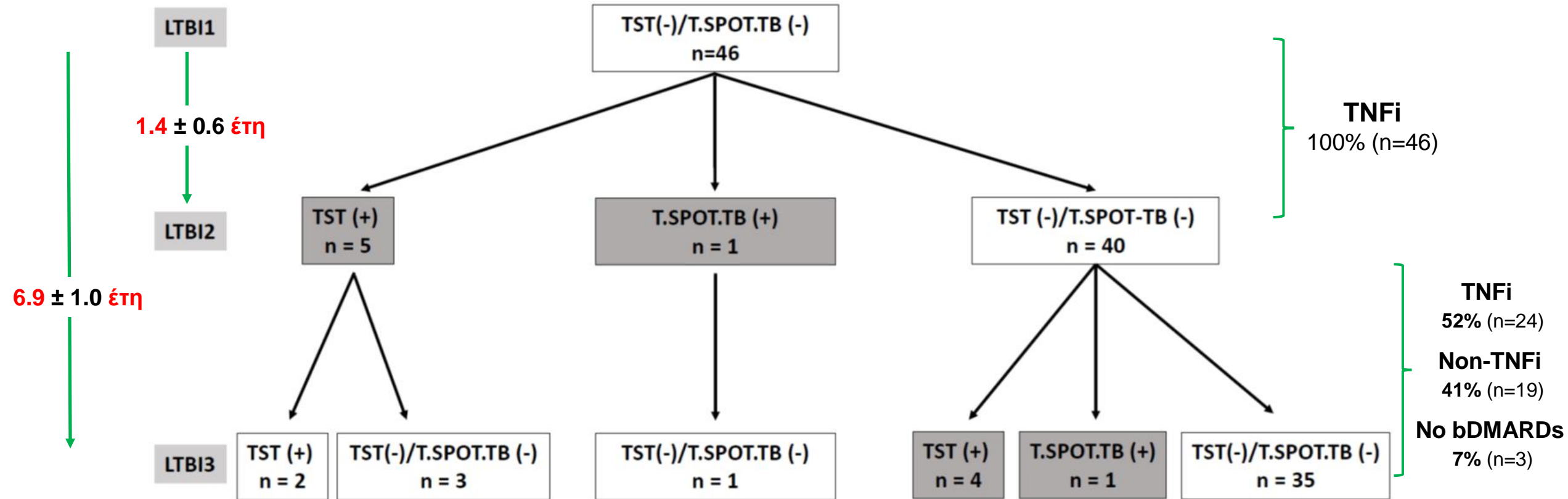
TABLE. Comparison of 2005* and 2019† recommendations for tuberculosis (TB) screening and testing of U.S. health care personnel (HCP)

Category	2005 Recommendation	2019 Recommendation
Baseline (preplacement) screening and testing	TB screening of all HCP, including a symptom evaluation and test (IGRA or TST) for those without documented prior TB disease or LTBI.	TB screening of all HCP, including a symptom evaluation and test (IGRA or TST) for those without documented prior TB disease or LTBI (unchanged); individual TB risk assessment (new).
Postexposure screening and testing	Symptom evaluation for all HCP when an exposure is recognized. For HCP with a baseline negative TB test and no prior TB disease or LTBI, perform a test (IGRA or TST) when the exposure is identified. If that test is negative, do another test 8–10 weeks after the last exposure.	Symptom evaluation for all HCP when an exposure is recognized. For HCP with a baseline negative TB test and no prior TB disease or LTBI, perform a test (IGRA or TST) when the exposure is identified. If that test is negative, do another test 8–10 weeks after the last exposure (unchanged).
Serial screening and testing for HCP without LTBI	According to health care facility and setting risk assessment. Not recommended for HCP working in low-risk health care settings. Recommended for HCP working in medium-risk health care settings and settings with potential ongoing transmission.	Not routinely recommended (new); can consider for selected HCP groups (unchanged); recommend annual TB education for all HCP (unchanged), including information about TB exposure risks for all HCP (new emphasis).
Evaluation and treatment of positive test results	Referral to determine whether LTBI treatment is indicated.	Treatment is encouraged for all HCP with untreated LTBI, unless medically contraindicated (new).

HCWs: επαγγελματίες υγείας

- ✓ Διακοπή του τακτικού επανελέγχου σε HCWs
- ✓ Έμφαση για χορήγηση αγωγής σε όλους τους HCWs με LTBI

Μετατροπή και υποστροφή IGRA / TST σε ασθενείς που λαμβάνουν bDMARDs



- 1/4 (24%) ασθενείς με αρνητικό αρχικό έλεγχο για TB προ της έναρξης bDMARDs εμφάνισε μία (+) δοκιμασία κατά την παρακολούθηση
- Περισσότερες μετατροπές/υποστροφές παρατηρήθηκαν με τη δοκιμασία TST (82%) σε σχέση με τις IGRA (18%)
- Τα δεδομένα αυτά θέτουν υπό αμφισβήτηση την ανάγκη καθολικού επανέλεγχου των ασθενών με αρνητικό αρχικό έλεγχο

Συμπεράσματα

- Το screening για LTBI έχει αποδειχθεί **ιδιαίτερα αποτελεσματικό** σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν bDMARDs
- Οι IGRAs εμφανίζουν **παρόμοια ευαισθησία και υψηλότερη ειδικότητα** (↓ ψευδώς +) σε σχέση με την TST
- Screening **μόνο με βάση τις IGRAs θα ελάττωνε σημαντικά** το ποσοστό των ασθενών που θα λάμβαναν θεραπεία για LTBI
- Σημαντικό ποσοστό των **TST+IGRA-** ασθενών **έχουν παράγοντες κινδύνου για LTBI**
- Ο συνδυασμός TST και IGRA **αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία** για διάγνωση LTBI σε έναν πληθυσμό με σημαντικό κίνδυνο αναζωπύρωσης με τη θεραπεία
- Ο επανέλεγχος σε τακτική βάση συνοδεύεται **από μετατροπές και υποστροφές των TST και IGRA με άγνωστη κλινική σημασία** σε χώρες χαμηλού επιπολασμού, όπως η Ελλάδα



ImmunRheumGr

@RheumHippo

rheumhippo@gmail.com

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ