

- <sup>17</sup> Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. *False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?* Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1192-1204.
- <sup>18</sup> [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1661\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1661_allegato.pdf)
- <sup>19</sup> [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1221\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf)
- <sup>20</sup> Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. *QuantiferON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases.* Eur Respir J 2009;33:586-93.
- <sup>21</sup> Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al. *Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA).* JAMA 1995;274:143-8.
- <sup>22</sup> Steffen RE, Caetano R, Pinto M, et al. *Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil.* PLoS One 2013;8:e59546.

## IL PUNTO DI VISTA DELLO PNEUMOLOGO

Ricordo ancora quando, appena iniziata la mia frequenza da specializzando al Policlinico di Modena, chiesi allo specialista al quale ero stato affidato di poter somministrare un test cutaneo tubercolinico ad un paziente. Il buon Dr. Fontana, modenese DOC, mi rispose: “Vede Dr. Ferrara, lei con noi imparerà che la Mantoux è una filosofia” – “Come una filosofia..? La medicina moderna è basata su prove solide e riproducibili...come può essere una filosofia?”. Rimasi un po' perplesso, ma imparai presto che interpretare una Mantoux non era semplice; di lì a poco, i *Centers for Disease Prevention and Control* americani pubblicarono le “Millennium guidelines” sull'uso del test tubercolinico e sul trattamento dell'infezione tubercolare latente (ITBL). Il documento, che contava tra gli autori mostri sacri come George Comstock e Michael Iseman, chiariva in maniera cristallina come l'obiettivo dell'intervento doveva essere la riduzione del rischio di progressione in malattia attiva, sulla base di un'attenta e puntuale valutazione del rischio del singolo paziente <sup>1</sup>.

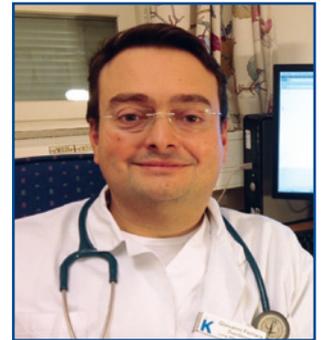
Il documento modulava i cut-off del test tubercolinico sulla base del rischio di riattivazione tubercolare in specifiche popolazioni di pazienti: i gruppi a più alto rischio venivano considerati “positivi” a 5 mm di induramento cutaneo, mentre quelli a più basso rischio sarebbero stati trattati solo con un test con almeno 15 mm di induramento, in modo da ottimizzare la specificità del test, notoriamente non eccezionale. Questo approccio era possibile grazie alle informazioni ottenute da grossi studi di popolazione sulla trasmissione dell'infezione tubercolare che stabilivano i paradigmi del rischio connesso alle infezioni recenti e l'efficacia del trattamento preventivo con isoniazide <sup>2,3</sup>. Il peso di altri fattori di rischio poteva poi essere som-

mato al rischio di base proveniente dall'infezione tubercolare <sup>4</sup>.

I test diagnostici basati sul rilascio dell'interferone- $\gamma$  (o *interferon- $\gamma$  release assay*, IGRA) sono stati introdotti più di 10 anni fa nella pratica clinica ed hanno riscosso un grosso successo commerciale, grazie soprattutto alla loro semplicità di esecuzione ed al fatto di essere sicuramente dotati di una migliore specificità rispetto al test tubercolinico <sup>5</sup>. Punto di forza degli IGRA è l'uso di peptidi tubercolari ricombinanti prodotti in laboratorio abitualmente non sintetizzati dal Bacillo di Calmette e Guérin (BCG) e dalla maggior parte dei micobatteri non tubercolari (NTM) <sup>6</sup>. Semplicità d'uso, livello tecnologico superiore e risposta chiara e semplice da interpretare sembrerebbero offrire la chiave per mandare in pensione la complicata “filosofia” della Mantoux e di ottimizzare interventi accurati ed efficaci per l'ITBL.

**Esistono oggi prove schiacciati della superiorità degli IGRA sulla Mantoux? Purtroppo no, questo non è giustificato dai dati e dalla qualità degli studi disponibili.**

Esistono oggi prove schiacciati della superiorità degli IGRA sulla Mantoux? Il mio parere è, purtroppo, che questa conclusione non sia giustificata dai dati e soprattutto dalla qualità degli studi disponibili. Due grossi problemi nel disegnare studi di confronto di diagnostici per l'ITBL sono rappresentati dal fatto che non esista un gold standard di infezione (se non si consideri come tale la Mantoux) e che l'efficacia di ogni intervento diagnostico-terapeutico debba essere valutata su un evento a bassa frequenza, cioè la progressione da ITBL a malattia tubercolare conclamata. È noto che solo il 5-10% dei soggetti con un'infezione recente svilup-



Giovanni Ferrara

Department of Respiratory Disease and Allergy, Karolinska University Hospital Solna, Dept. of Medicine, Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, Perugia



Giovanni Ferrara  
Lung Allergi Kliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Solna  
17176 Stoccolm, Sweden  
giovanni.ferrara@ki.se

però una forma tubercolare entro 5 anni dall'infezione, per cui studi adeguatamente disegnati per confrontare l'accuratezza diagnostica degli IGRA verso la Mantoux dovrebbero includere almeno 10000 soggetti per ogni test per un periodo di almeno 5 anni per avere un minimo potere statistico <sup>7</sup>.

**Studi per confrontare l'accuratezza diagnostica degli IGRA verso la Mantoux dovrebbero includere almeno 10000 soggetti per ogni test per almeno 5 anni per avere un minimo potere statistico.**

Oggi simili studi non ricevono finanziamento dalle agenzie di salute pubblica. Le industrie produttrici degli IGRA sono ben contente di mostrare solo il lato positivo dei propri prodotti e di non avventurarsi in studi grandi e costosi.

Se analizziamo gli studi disponibili sugli IGRA, se ne possono riconoscere chiaramente 2 tipologie: confronto "cross-sectional" con la Mantoux e con la diagnosi di malattia attiva, e studi prospettici diretti a valutare il valore predittivo dei test per la progressione in malattia tubercolare attiva.

Studi "cross-sectional" sono stati ormai effettuati in tutte le popolazioni cliniche d'interesse specialistico e riassunti in revisioni sistematiche <sup>5</sup>. I loro risultati sono stati importanti per stabilire i seguenti punti:

- gli IGRA sono dotati di una specificità superiore alla Mantoux: in popolazioni a basso rischio di ITBL, fattori confondenti come la vaccinazione con BCG o anche l'infezione con NTM non influiscono sul risultato finale degli IGRA, al contrario della Mantoux;
- la sensibilità degli IGRA è paragonabile a quella della Mantoux se si usano come gold standard i casi di tubercolosi attiva;
- la performance degli IGRA è influenzata da fattori d'immunosoppressione esogena al pari della Mantoux, ma può essere messa in evidenza dai risultati "indeterminati".

**La migliore specificità degli IGRA non risponde alla domanda sulla loro capacità di predire quali pazienti con ITBL svilupperanno una forma attiva e se interventi basati sul loro risultato possano ridurre questo rischio al pari della Mantoux.**

La migliore specificità degli IGRA non risponde però alla domanda sulla loro capacità di predire quali pazienti con ITBL svilupperanno una forma attiva e se interventi basati sul loro risultato possano ridurre questo rischio al pari di quello che accade con la Mantoux.

A queste domande hanno provato a dare una risposta studi prospettici che, purtroppo, sono tutti

gravati da grossi buchi metodologici. Lo studio di Diel et al. <sup>8</sup> pubblicato nel 2011 rimane ad oggi uno degli studi migliori: questo studio arruolò 1414 contatti stretti di pazienti con tubercolosi bacillifera seguiti per un periodo medio di 2 anni; purtroppo l'analisi finale comprendeva il 67% della popolazione iniziale a causa di pazienti persi al follow-up; 19 nuovi casi di progressione in malattia attiva erano stati diagnosticati tra i pazienti che avevano rifiutato il trattamento per l'ITBL, di cui 17 erano risultati positivi alla Mantoux e tutti erano risultati positivi agli IGRA. Altri 3 casi di tubercolosi erano stati contemporaneamente diagnosticati tra i persi al follow-up in altri centri, e di questi non erano disponibili i risultati dei test. Una meta-analisi del 2010 <sup>9</sup> di 4 studi per un totale di 2065 pazienti non mostrò differenze significative nel tasso di progressione a malattia attiva per pazienti positivi alla Mantoux o agli IGRA; anche qui selezione e caratteristiche dei pazienti dei singoli studi erano molto eterogenee, i dati principali derivavano da pazienti che avevano rifiutato il trattamento dell'ITBL e non da un preciso disegno dello studio, e l'accuratezza del follow-up discutibile a causa dei soggetti persi durante il periodo d'osservazione. Due studi multicentrici prospettici del TBNET sono stati recentemente pubblicati. Lo studio di Sester et al. <sup>10</sup> è stato eseguito con 1537 pazienti con condizioni diverse d'immunodeficienza reclutati presso 17 centri specialistici europei, sottoposti a Mantoux ed IGRA e seguiti per un periodo medio di 20 mesi: undici pazienti, di cui 10 affetti da co-infezione da HIV, che avevano rifiutato l'isoniazide svilupparono una forma attiva; sei degli 11 pazienti avevano un risultato negativo o indeterminato su tutti i test diagnostici, e nel complesso i tassi di progressione a malattia attiva erano generalmente più alti tra i pazienti con una Mantoux positiva che tra quelli con un IGRA positivo.

Lo studio di Zellweger et al. <sup>11</sup> incluse 5020 contatti immunocompetenti di tubercolosi bacillifera testati con 2 IGRA, provenienti da 26 centri europei. Lo studio identificò 24 casi di progressione a malattia attiva e registrò un rischio bassissimo di riattivazione tra i pazienti positivi agli IGRA, sottolineando che i test non erano in grado di prevedere efficacemente quali pazienti si sarebbero ammalati durante il follow-up.

Entrambi gli studi di Sester e Zellweger <sup>10 11</sup> sono minati da problemi metodologici che ne rendono difficile l'interpretazione: 1) entrambi hanno registrato i casi di progressione tra pazienti che avevano rifiutato il trattamento; non è ovviamente etico non trattare pazienti a rischio considerati portatori di ITBL, ma dover basare studi di confronto tra diagnostici su una selezione non controllabile rende tutti le analisi successive piuttosto insensate; 2) sia nello studio di Sester sia in quello di Zellweger, una grossa percentuale dei casi di riattivazione tubercolare è stata diagnosticata in un numero limitato di centri (5/11 da un unico centro su 17 nello studio di Sester, 16/24 casi da 2 centri su 26 nello studio di Zellweger), mostrando chiaramente

che i risultati sul valore predittivo dei test dipendevano molto più dalla capacità organizzativa e dall'efficacia degli interventi a livello locale dei centri coinvolti che dalla bontà dei test diagnostici oggetto di studio.

La Mantoux, al contrario, continua a mostrare di essere perfettamente integrata con trattamento dell'ITBL nelle strategie d'intervento, soprattutto tra le popolazioni più delicate, come mostrato dal follow-up delle linee guida spagnole per lo screening dei pazienti candidati a terapie biologiche<sup>12</sup> o da un recente studio di efficacia in una grossa popolazione di pazienti affetti da co-infezione da HIV in Brasile<sup>13</sup>.

**L'approccio consigliato dall'ECDC nel 2011 con l'uso combinato della Mantoux e degli IGRA sembra ancora il più ragionevole.**

L'approccio consigliato dall'ECDC nel 2011 con l'uso combinato della Mantoux e degli IGRA sembra ancora il più ragionevole<sup>14</sup>.

Fino a quando dati da studi ben disegnati e senza problemi metodologici non mostreranno che gli interventi basati sugli IGRA sono in grado di ridurre il rischio di riattivazione tubercolare in maniera almeno paragonabile al test tubercolinico, la Mantoux rimarrà nel cassetto dello specialista, ed io mi terrò cari la filosofia ed il ricordo del Dr. Fontana.

## Bibliografia

- 1 Official Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
- 2 Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. *A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska*. Am Rev Respir Dis 1967;95:935-43.
- 3 Styblo K. *Recent advances in epidemiological research in tuberculosis*. Adv Tuberc Res Fortschritte Tuberkuloseforschung Progrès Explor Tuberc 1980;20:1-63.
- 4 Horsburgh CR. *Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States*. N Engl J Med 2004;350:2060-7.
- 5 Menzies D, Pai M, Comstock G. *Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann Intern Med 2007;146:340-54.
- 6 Pai M, Riley LW, Colford JM. *Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review*. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76.
- 7 Ferrara G, Parida SK, Zumla A, et al. *A decade of interferon-γ release assays: quest for the holy grail to diagnose latent infection with mycobacterium tuberculosis?* Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1732.
- 8 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, et al. *Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:88-95.
- 9 Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. *Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2011;37:88-99.
- 10 Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. *Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study*. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1168-76.
- 11 Zellweger J-P, Sotgiu G, Block M, et al. *Risk assessment of tuberculosis in contacts by interferon-γ release assays (IGRAs). A TBNET Study*. Am J Respir Crit Care Med 2015 191:1176-84.
- 12 Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. *Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists*. Arthritis Rheum 2005;52:1766-72.
- 13 Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. *Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2015;60:639-45.
- 14 European Centre for Disease Prevention and Control. *Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis*. Stockholm, Sweden 2011.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.