

SCREENING E PROFILASSI INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Farmaci Biologici nelle patologie infiammatorie
sistemiche

25 – Maggio – 2013

Dr. Rodolfo MUZZOLON

Infezione tubercolare latente

“ITBL” all’italiana (Infezione TuBercolare Latente)

0

“LTBI” all’inglese (Latent TB Infection)



INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE: COS'È?

- **Condizione per la quale il *Mycobacterium Tuberculosis (MT)* si è insediato nell'organismo**
 - **senza sintomi clinici,**
 - **senza anomalie radiografiche e**
 - **con reperti batteriologici negativi.**

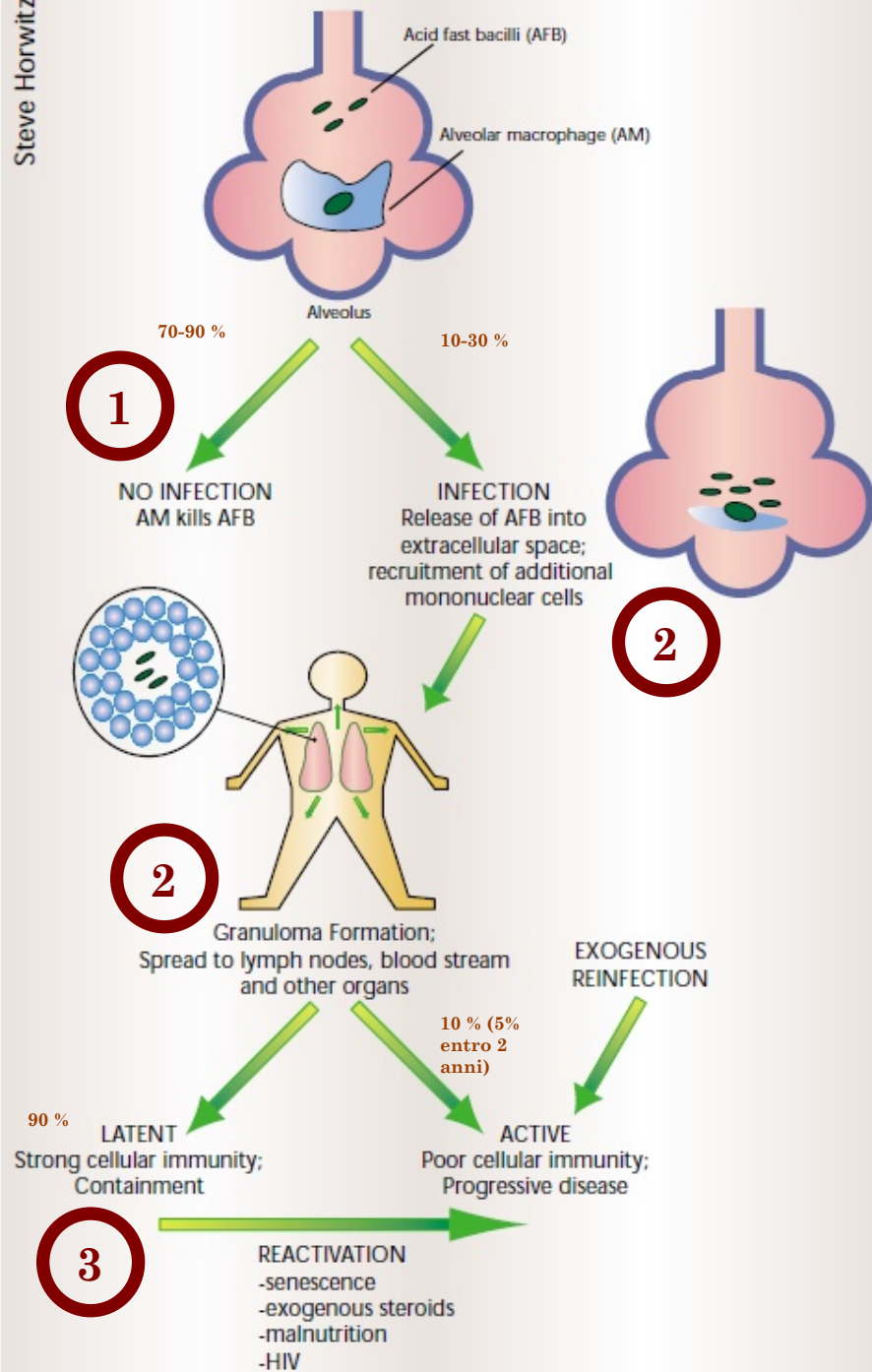


INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE: COS'È?

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*).





Interazione MT - organismo

1. I macrofagi alveolari riescono a distruggere subito i micobatteri.
2. La risposta macrofagica mantiene i micobatteri in condizione di ipovirulenza:
 - > l'infezione non progredisce,
 - > il granuloma si riassorbe o si calcifica.
3. Rimane la modifica dello stato immunitario dell'organismo, che ora riconosce il bacillo di Koch:

Infezione tubercolare latente

DIAGNOSI



INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE: DIAGNOSI

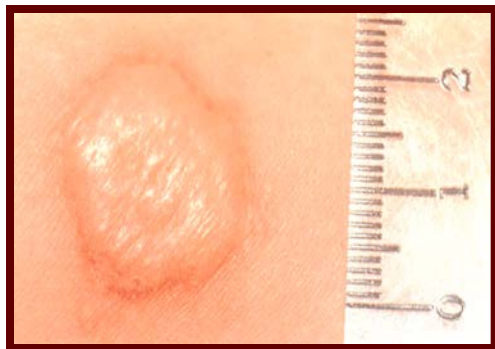
La consapevolezza della presenza di *Mycobacterium tuberculosis* nell'organismo si basa sulla positività:

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



- **Nessun sintomo**

**Quantiferon + /
Cutipositività**



- **Rx torace negativo**



Infezione Tuberculare Latente



PERCHÈ DIAGNOSTICARE (E TRATTARE) L'ITBL?

- Ci sono persone nelle quali vi è:
 - Un **rischio aumentato** (>10%) di sviluppare una TB attiva nel corso della vita
 - O nelle quali le **conseguenze** dell'insorgenza di una TB, anche se il rischio è basso, possono essere **catastrofiche**
- Il trattamento dell'ITBL è efficace
- Il rischio della terapia dell'ITBL è basso negli studi pubblicati dal 1991
 - Ospedalizzazione: 1 su 1,500
 - Morte: 1 su 3,300



Incidenza di Tbc in cutipositivi

Fattore di rischio	Casi/1000/anno
Recente infezione (< 1 anno)	12.9
Infezione da 1 a 7 anni	1.6
HIV positività	35 – 162
Tossicodipendenza (iniezione) ed HIV+	76
Tossicodipendenza (iniezione) ed HIV -	10
Silicosi	68
Rx torace con lesioni	2 – 13.6
Sottopeso >15%	2.6
Sottopeso >10 <15%	2
Sottopeso >5 < 10%	2.2
Sovrappeso > 5%	0.7

Rischio relativo di Tbc

Condizione clinica	Rischio relativo
Diabete mellito	2 – 4
Emodialisi	10 - 25
Gastrectomia	2 – 5
Silicosi	30
By-pass digiuno ileale	27 – 63
Trapianto renale	37
Trapianto cardiaco	20 – 74
Terapia steroidea protratta	?
Ca. testa – collo - polmone	16



NO RISK , NO TEST

No Martini, No Party

MARTINI

Diagnosi “mirata” ITBL

- Deve essere effettuata solo fra le persone a rischio elevato
- Le persone infette possono trarre beneficio dal trattamento



La decisione di eseguire test diagnostici di ITBL presuppone la decisione di eseguire un trattamento se il test è positivo

**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).**



NO DRUG , NO TEST

No Martini, No Party





**Il gold standard
diagnostico dell'
Infezione
Tuberculare Latente
~~(è)~~ era il Test
Tubercolinico**





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.

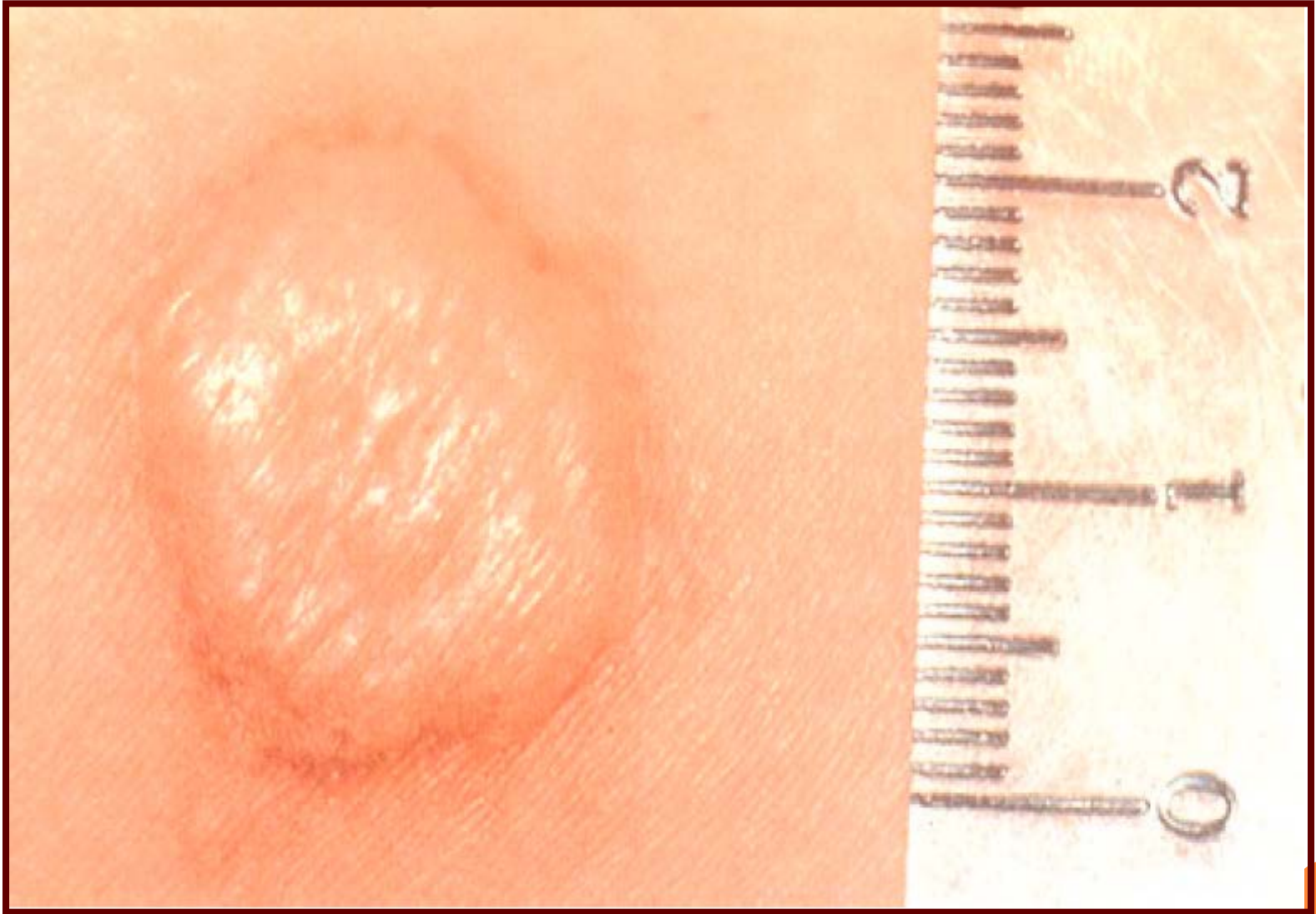
Perché questa reazione si verifichi, devono essere passate almeno 4 - 6 settimane dal contatto con il bacillo tubercolare.



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.





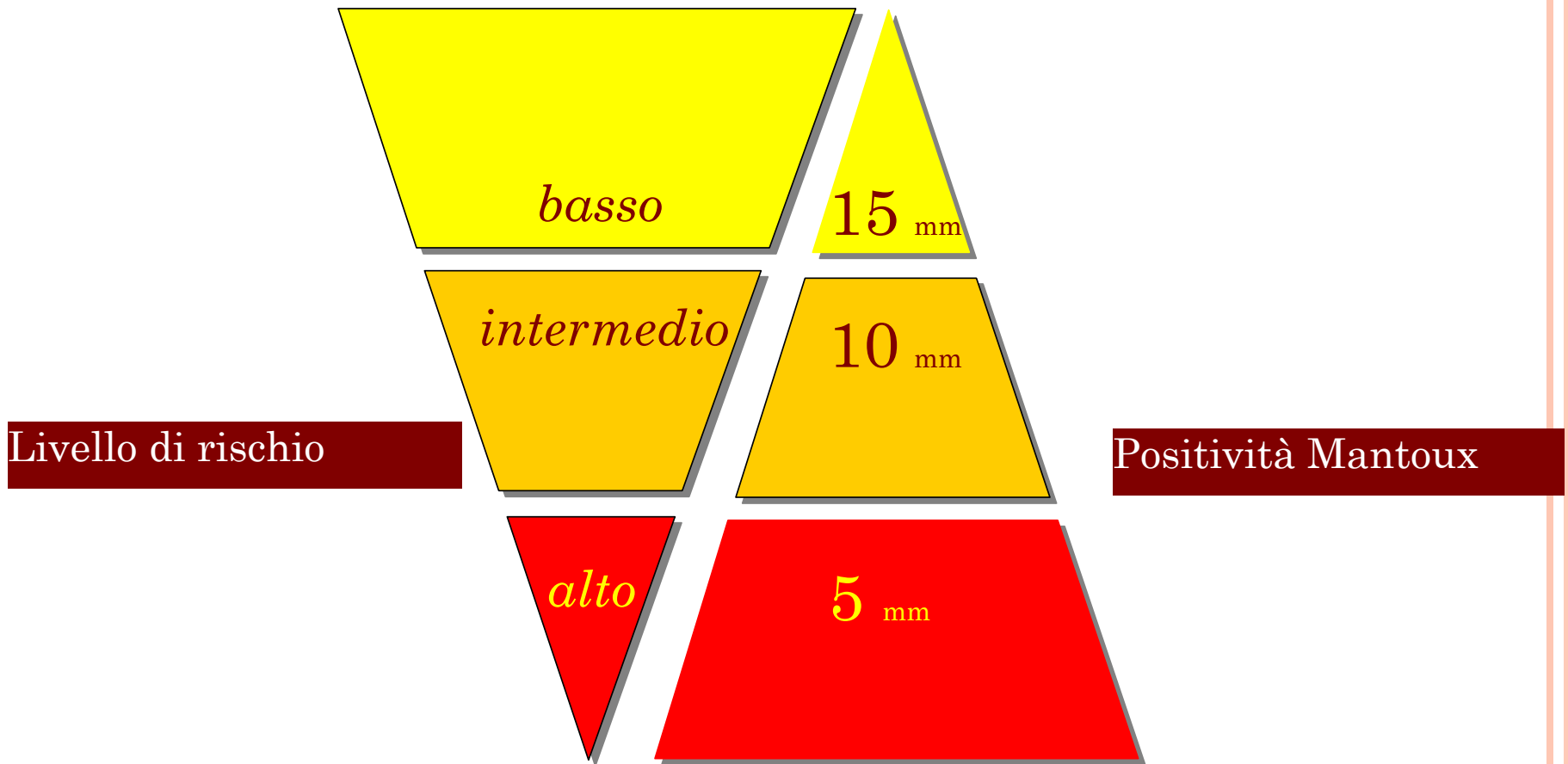
Positività tubercolinica

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.



Valore soglia per la positività in base al rischio di progressione



Soglia di positività tubercolinica

- **Positività 5 mm:**
 - Soggetti HIV.
 - Contatti.
 - Soggetti in trattamento con anti-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.



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.



Difficoltà nell'interpretazione della Mantoux ⁽²⁾

- **Bassa sensibilità nei pazienti immunocompromessi**
- **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**

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, introdotti nel 2001, che saggiano il rilascio di Interferon-Gamma specifico (Quantiferon; T-SPOT[®].TB ELISA).

























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

QuantiFERON[®] TB Gold

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 d'Interferon-Gamma rilasciato dai linfociti T specificatamente sensibilizzati, dopo incubazione con antigeni MTB-specifici e con antigeni di controllo.

QuantiFERON TB - Gold

		TB Neg.	TB Pos.	TB Pos.	Indeterm.	Indeterm.
Nil						
Mitogen						
ESAT-6						
CFP-10						

QuantiFERON[®] TB Gold

**Il
Buono**



QuantiFERON[®] TB Gold

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



QuantiFERON[®] TB Gold

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



QuantiFERON[®] TB Gold

Prevede la stimolazione con diversi antigeni (ESAT-6; CFP-10; TB 7,7)

Non necessita di visita di ritorno per la lettura del test

È completamente standardizzato per quanto riguarda i reagenti

Non comporta rischi di possibili effetti collaterali sistemici



QuantiFERON[®] TB Gold

Il Brutto



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-alfa
- 3,7% soggetti HIV+ con CD4 <100/ml

○ **Errori tecnici**

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



UNITÀ LOCALE SOCIO-SANITARIA n. 1

Ospedale San Martino - Viale Europa, 22 - Belluno

UNITÀ OPERATIVA DI PNEUMOLOGIA

Direttore: Dott. G. D'Ambros

Al Medico Curante

Belluno, 02/10/2013

Sg. n. _____

Nome _____
Cognome _____

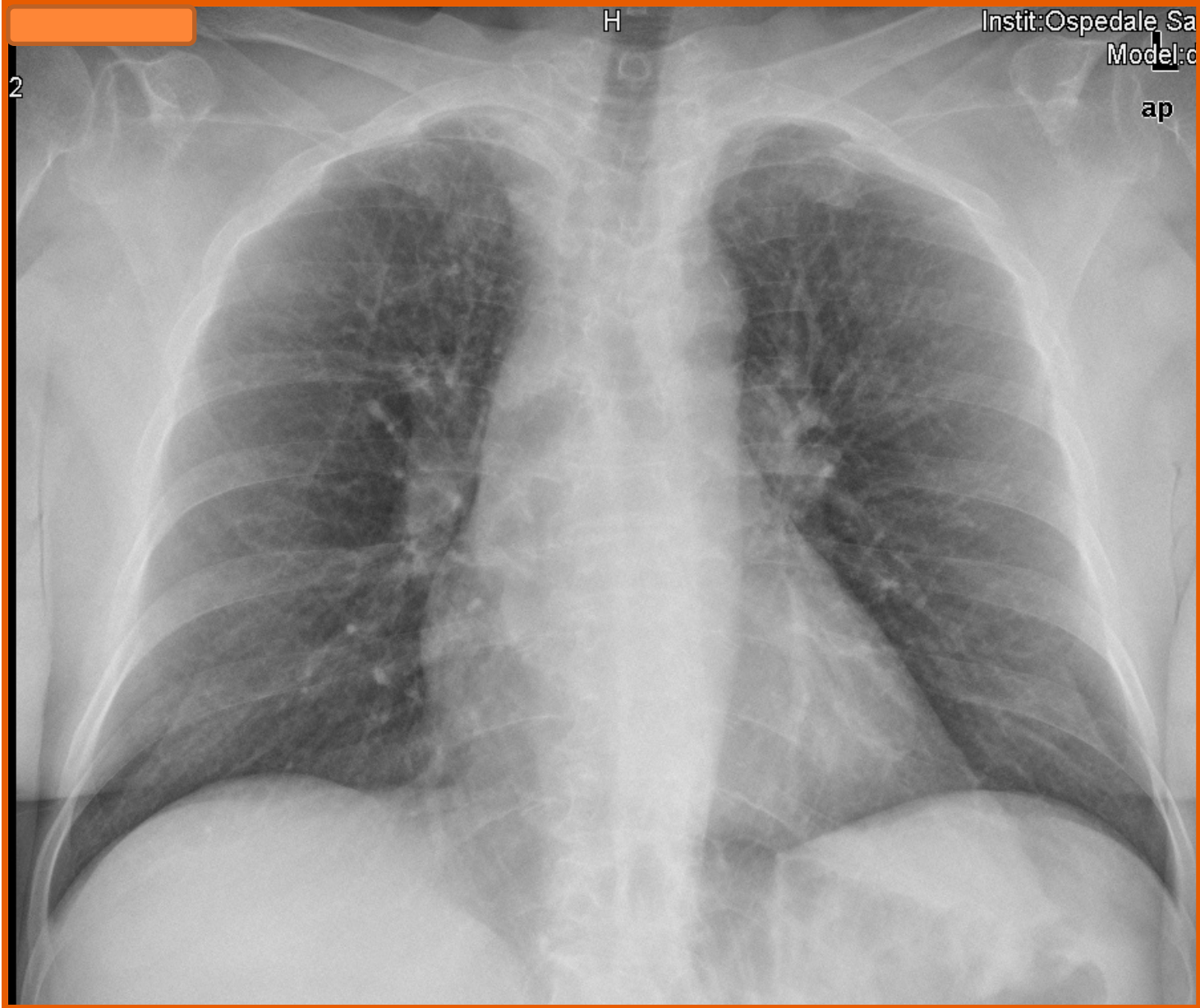
A.R. in trattamento con Methotrexate

Storia di pregressa Tbc

per un periodo di tempo (circa 10 anni, ma la pz ricorda con molta
sicurezza). Attualmente esordisce dal punto di vista respiratorio

Es. Torace: Non rivan glic - Spc - SFT in su

Il quadro radiologico del torace è indicativo di TB (minimo)
di Tbc. - Quarantenni TB = negativo



REGIONE DEL VENETO



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITÀ' DI PADOVA MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA



Via Giustiniani 2 - 35128 Padova

DIRETTORE PROF. GIORGIO PALU'

Tel. +039 049 8213051 fax. +0390498213054

data referto definitivo: 13/05/2009 10.49

Sig.

**Quantiferon TB
GOLD**

Accettazione del: 06/05/2009 nr. interno: 1595391

8000493948

Ref. SSI: 20091106645

NEGATIVO

Note :

Quantiferon-TB GOLD- check-in del: 06/05/2009 14.13.12

ESAT-6 /CFP-10

Negativo

assenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e/o
CFP-10 di M. tuberculosis

Mitogeno

Positivo

FICHE MÉDICALE DE SORTIE

DU SANATORIUM DE _____
 DU PRÉVENTORIUM DE _____
 DE L'AÉRIUM DE _____ HOPITAL DE MEZIERES (Ardennes)

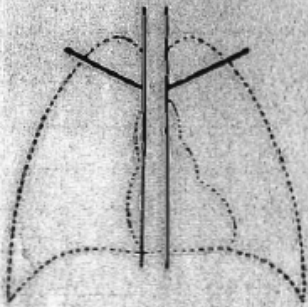
Concernant (Nom et Prénoms) _____ Norma _____
 Domicile N° 2, Ave Champagne _____
 Résultat d'ensemble de la cure _____

Date de la sortie 7-3-64

Age 4-3-32 Taille _____

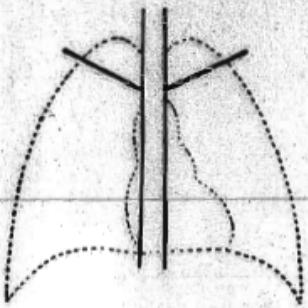
IMAGES RADIOLOGIQUES

à l'entrée, le 27-10-63



Recherche des B.K. _____

à la sortie, le _____



Recherche des B.K. _____

L'un des tubages a donné lieu à une culture et une étude des résistances ci-jointe. Il n'y a pratiquement pas de résistances sauf partielle à l'Ethionamide et Cyclosérine et plus important à la Viomycine.

infiltrat...
 s'agit d'un...
 infirmité...
 rieuse du champ...
 Le reste des...
 autre anomalie...
 V.S. à l'entrée... poids : 58 kg.,
 température normale... : négatif, urée :
 normale.
 L'un des tubages a donné lieu à une culture et une étude des résistances ci-jointe. Il n'y a pratiquement pas de résistances sauf partielle à l'Ethionamide et Cyclosérine et plus important à la Viomycine.
 Elle a reçu jusqu'au 3-2-64 P.A.S. I.V., Strepto et Rimifon.
 A ce moment, la radiographie montrait un noyau radiologique très important mais il persiste quelques nodules dont un, un peu plus important sous-claviculaire droit. Depuis le 3-2-64 elle reçoit 2 comp. de Trécator par J., 500 mg. de Rimifon et le P.A.S. I.V.
 Après 1 mois de ce nouveau traitement, la radiographie a relativement peu évolué.
 A la sortie, le poids est de 62 kg. 100 (+ 4 kg. 100), l'état général est bon et la V.S. est à 14-30.
 Je conseillais à Mme SESA de rester un peu plus longtemps à l'Hôpital où elle s'est d'ailleurs soignée jusqu'à maintenant d'une façon très...
 ./..

Joindre autant que possible à la fiche les réductions radiographiques.

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



QuantiFERON[®] TB Gold



2011

Esame	Esito	U.M.	Valori Riferimento
-------	-------	------	--------------------

1 ?

IMMUNOLOGIA

Quantiferon-TB GOLD (E.I.A)
 ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 *Minimo segnale di reattività. Si consiglia di ripetere l'esame tra 2 mesi.*
 Mitogeno **Positivo**
Normale risposta immunitaria

2012

IMMUNOLOGIA

Quantiferon-TB GOLD (E.I.A)
 ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 **Positivo**
Presenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 di M.tuberculosis
 Mitogeno **Positivo**
Normale risposta immunitaria

2 +

Esame	Esito	U.M.	Valori Riferimento
-------	-------	------	--------------------

2013

3 -

IMMUNOLOGIA

Quantiferon-TB GOLD (E.I.A)
 ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 **Negativo**
Assenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 di M.tuberculosis
 Mitogeno **Positivo**
Normale risposta immunitaria

Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice

John Z. Metcalfe¹, Adithya Cattamanchi¹, Charles E. McCulloch², Justin D. Lew³,
Ngan P. Ha³, and Edward A. Graviss³

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 2, pp 206–211, Jan 15, 2013

During the study period, 1,086 test results were obtained from 543 subjects. The result of the second test was discordant from that of the first in 28 (8%) of 366 patients with valid test results, including 13 with an initial negative result and 15 with an initial positive result

TABLE 3. REPEATABILITY OF QFT-GIT TEST INTERPRETATION

Test Result Sequence	Total Subjects (n = 543)
Concordant	502 (93%)
Positive/positive	201
Negative/negative	135
Indeterminate/indeterminate	166
Discordant	41 (7%)
Positive/negative	15
Negative/positive	13
Indeterminate/negative	11
Positive/indeterminate	2

Definition of abbreviation: QFT-GIT = QuantiFERON Gold-In Tube.

La variabilità dei test IGRA (conversione e regressione) è maggiore rispetto a quanto documentato con TST

Tale variabilità sembra inerente al test piuttosto che a variazioni nella risposta immunologica dell'ospite o nella virulenza del patogeno

Quando utilizzare il Quantiferon negli screening ?

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



How should I interpret an interferon gamma release assay result for tuberculosis infection?

Ibrahim Abubakar,¹ Helen Ruth Stagg,¹ Hilary Whitworth,² Ajit Lalvani²

Abubakar I, et al. *Thorax* 2013;**68**:298–301.

Risultato	Significato
Recente conversione o + con età <36 anni	Rischio di progressione
Regressione	Incerto (basso rischio ?)
Borderline	Non interpretabile → ripetere
Indeterminato	Non interpretabile → ripetere



Infezione tubercolare latente

TERAPIA



Efficacia del trattamento

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%.



➤ **La decisione di trattare l'ITL deve tenere conto della potenziale tossicità : se i rischi sono maggiori dei potenziali benefici, il trattamento non è appropriato**

➤ **La storia di una pregressa vaccinazione con BCG non deve influenzare la decisione**



SCHEMI DI TERAPIA DELL'ITBL

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



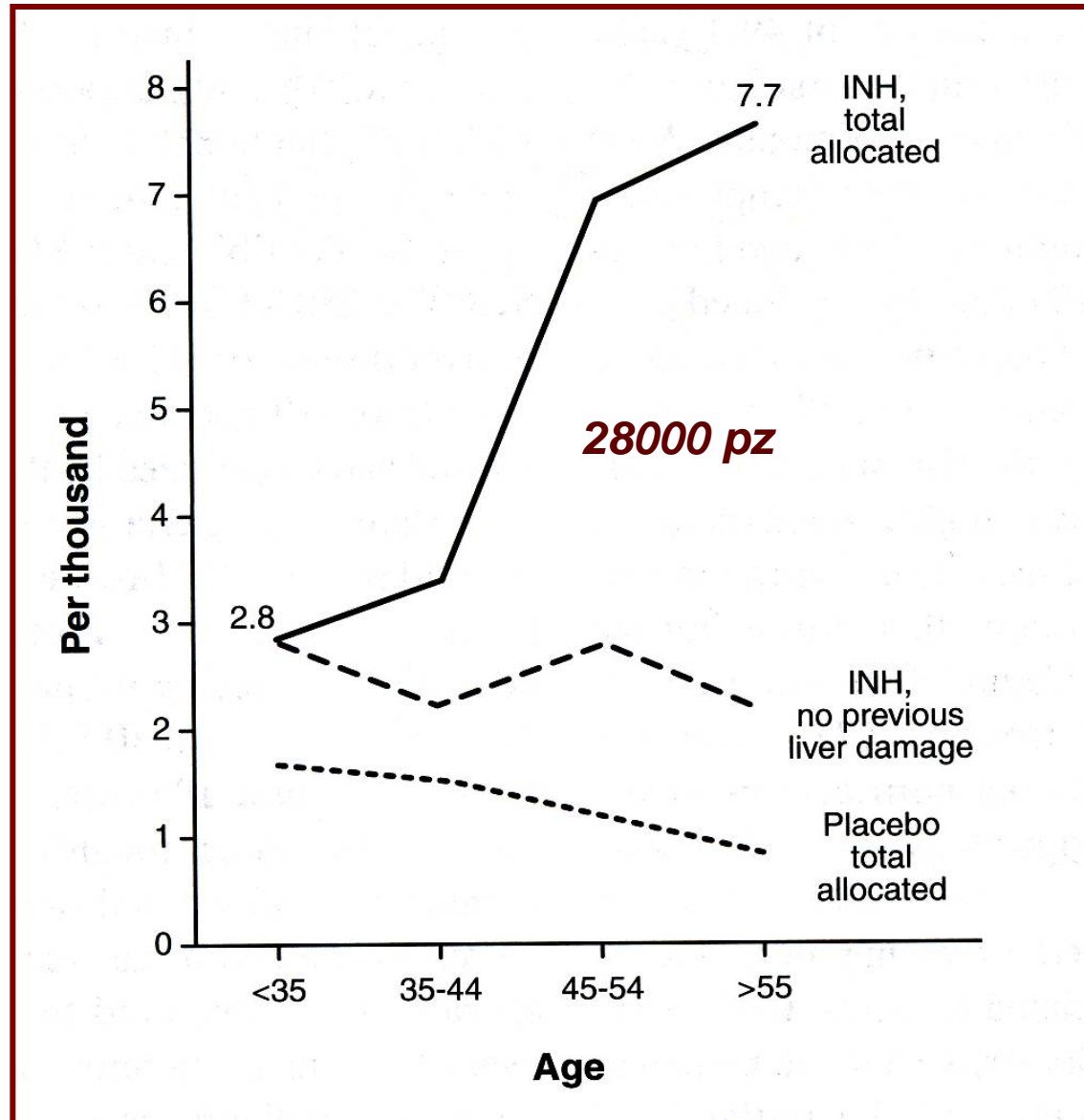
SCHEMI DI TERAPIA DELL'ITBL

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



Tossicità epatica da ISONIAZIDE



0.46% epatite

Tossicità epatica da ISONIAZIDE

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).



latrogenicità da ISONIAZIDE


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.



Controindicazioni alla terapia con INH

ASSOLUTE

- Grave epatopatia o valori basali di AST/ALT >3 volte il valore normale
 - Soggetti che assumono grandi quantità di alcool, anche se l'assunzione viene sospesa durante il trattamento
 - Gravidanza (eventualmente iniziare dopo il primo trimestre)
 - Assunzione di farmaci epatotossici
- 

Controindicazioni alla terapia con INH

RELATIVE

- **Persone di età > 35 anni**
- **Preesistente epatopatia o assunzione di farmaci epatotossici**
- **Assunzione di fenitoina, carbamazepina, anticoagulanti orali...**



Monitoraggio del trattamento dell'ITL

Prima dell'inizio

- **Dosaggio transaminasi e bilirubina**
- **Test sierologici per HBV e HCV se fattori di rischio**
- **Se età < 50 aa sierologia per HIV**

Durante il trattamento

- **Monitoraggio clinico + AST,ALT e bilirubina ogni mese**

Monitoraggio del trattamento dell'ITL

Interrompere il trattamento se :

- **Nausea**
- **Vomito**
- **Astenia**
- **Dolore addominale**
- **Ittero**
- **Urine ipercromiche**
- **Febbre da più di 3 gg**

*...con qualunque valore di
transaminasi...*



Monitoraggio del trattamento dell'ITL

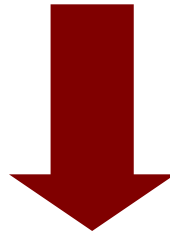
Interrompere il trattamento se :

❖ AST, ALT > 5 volte il limite superiore di norma

❖ AST,ALT > 3 volte il limite superiore se associato con sintomi



E se la terapia viene rifiutata o interrotta ?



Il soggetto dovrebbe rimanere in follow up per due anni con controlli:

Ogni 4 mesi, se contatto di caso MDR

Ogni 6 mesi in tutti gli altri casi



Follow-up trattamento ITBL

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



Infezione tubercolare latente

**FARMACI
BIOLOGICI**



FARMACI BIOLOGICI

- **Anti-tumor necrosis factor alpha (TNFa) agents**

Adalimumab (Humira ©)

Etanercept (Enbrel ©)

Infliximab (Remicade ©)

Certolizumab pegol (Cimzia ©)

Golimumab (Simponi ©)

- **Non-TNFa agents**

Abatacept (Orencia ©)

Rituximab (Mabthera ©)

Tocilizumab (Roactemra ©)



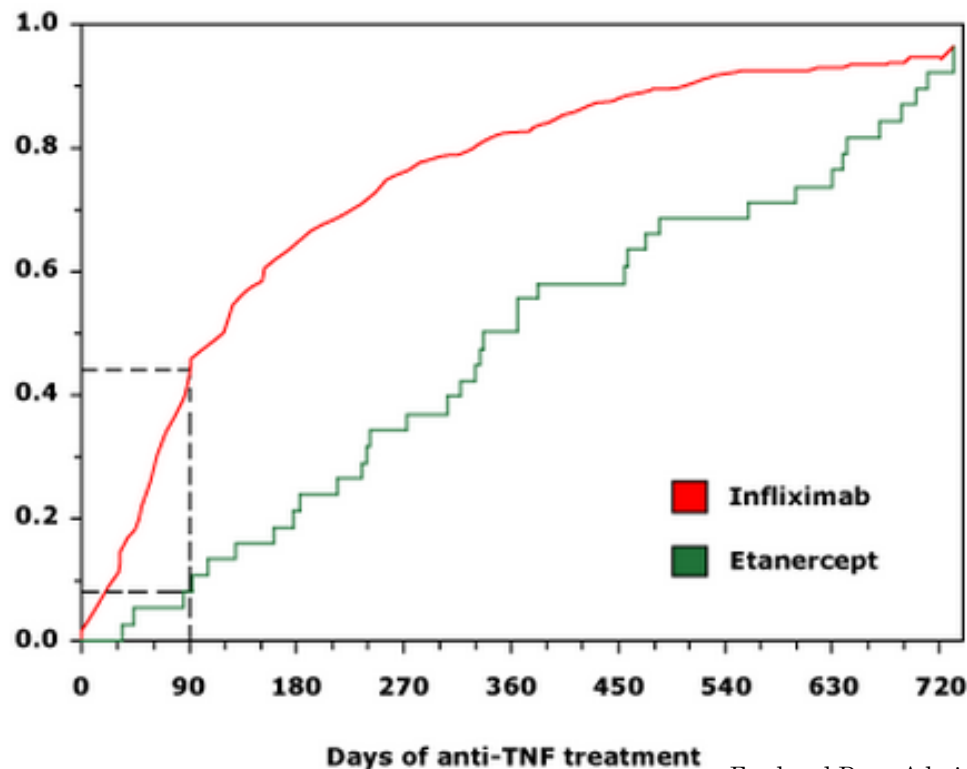
*Screening per ITBL
non necessario*



ANTI-TNF ALFA E RISCHIO DI TB ATTIVA

- Il rischio è aumentato (da 5 a 100 volte) nei pz in trattamento con farmaci anti-TNFalfa

Cumulative proportion of tuberculosis cases reported to the US Food and Drug Administration in patients treated with TNF- alpha inhibitors in relation to duration of anti-TNF therapy.



INCIDENZA TB (USA)

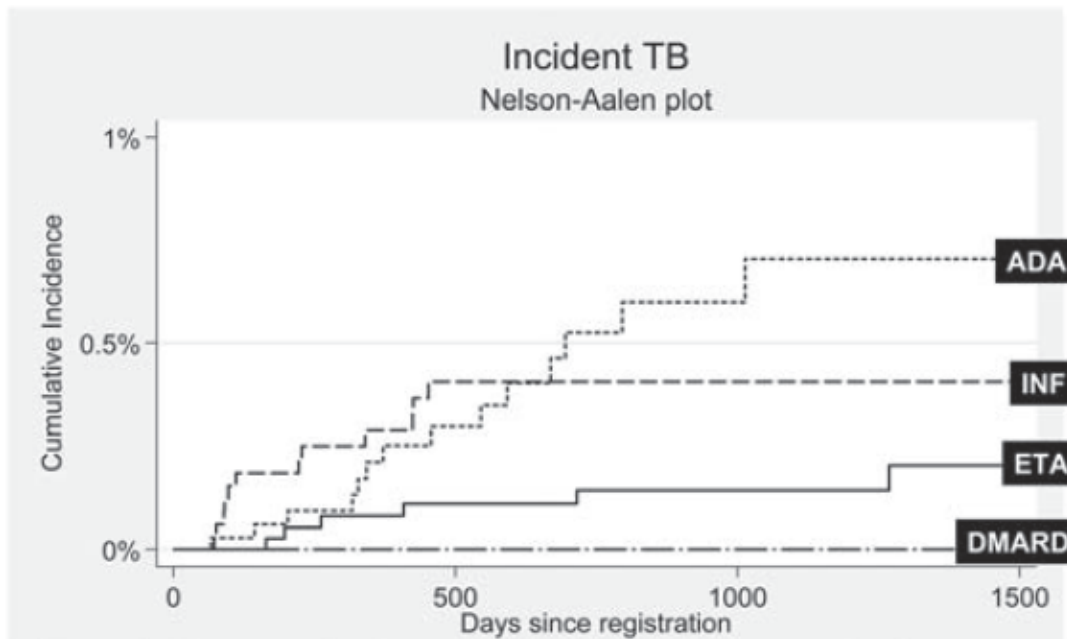
Infliximab 54:100.000

Etanercept 28:100.000

Popolazione 6,0:100.000

RISCHIO DI TB ATTIVA

- I pz in trattamento con Infliximab o Adalimumab hanno un rischio 3-4 volte più alto rispetto ai pz in trattamento con Etanercept



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

Ann Rheum Dis 2010;69:522–528



ANTI-TNF ALFA E RISCHIO DI TB ATTIVA

*Drug-specific risk of tuberculosis
in patients with rheumatoid arthritis
treated with anti-TNF therapy:
results from the British Society
for Rheumatology Biologics Register
(BSRBR)
Ann Rheum Dis 2010;69:522–528*

- Number need to harm (UK; database di 35000 anni-pz): 600
- Circa metà dei casi di TB disseminata sono comparsi dopo più di tre mesi dalla sospensione del trattamento



ANTI TNF ALFA : CARATTERISTICHE CLINICHE TB

	USA	Spagna	UK
Tb extrapolmonare	57 %	64 %	62%
Disseminata	42%	54%	44%

Mediana di insorgenza : 12-32 settimane con infliximab
18-79 settimane con etanercept

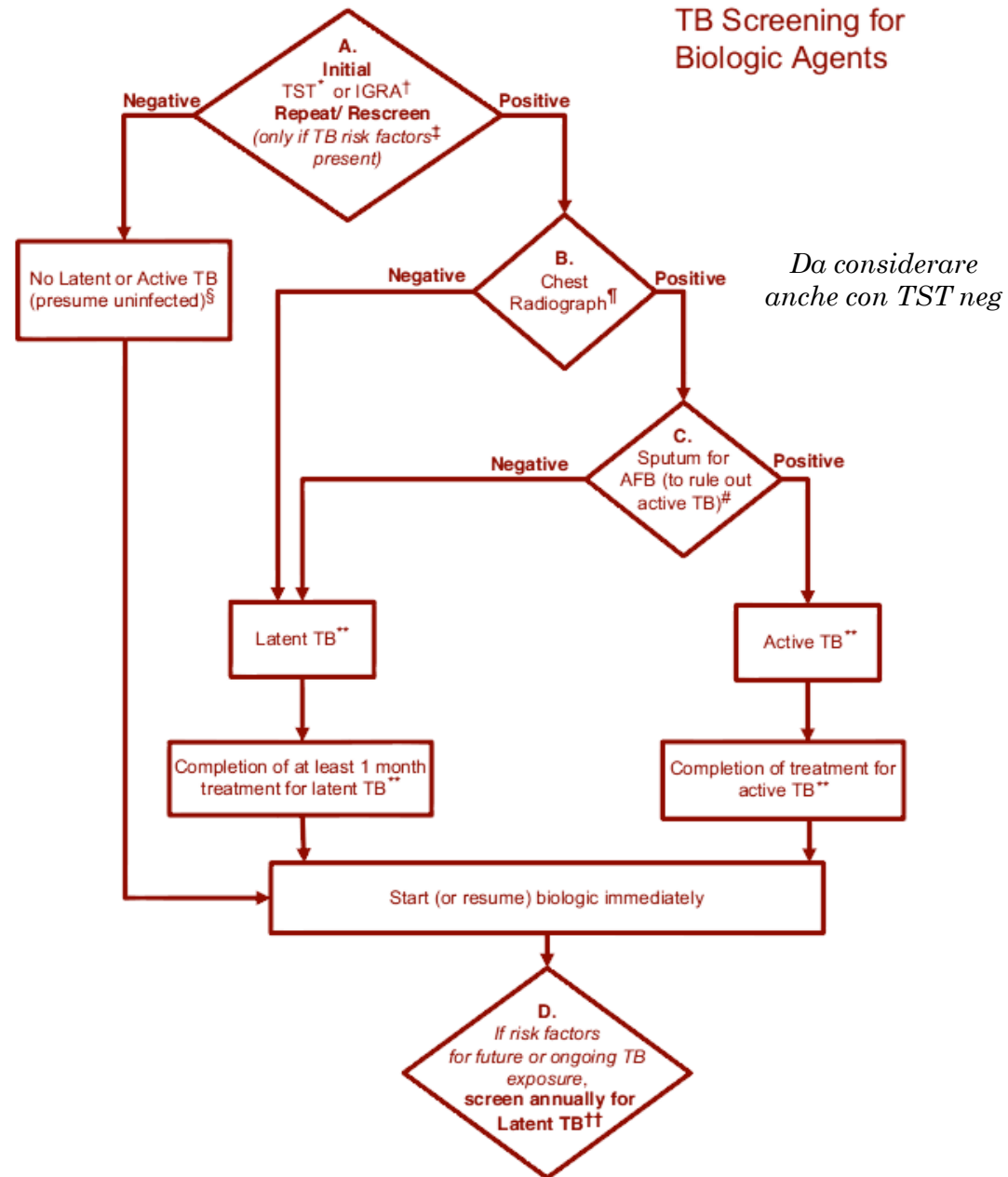


FARMACI BIOLOGICI & ITBL

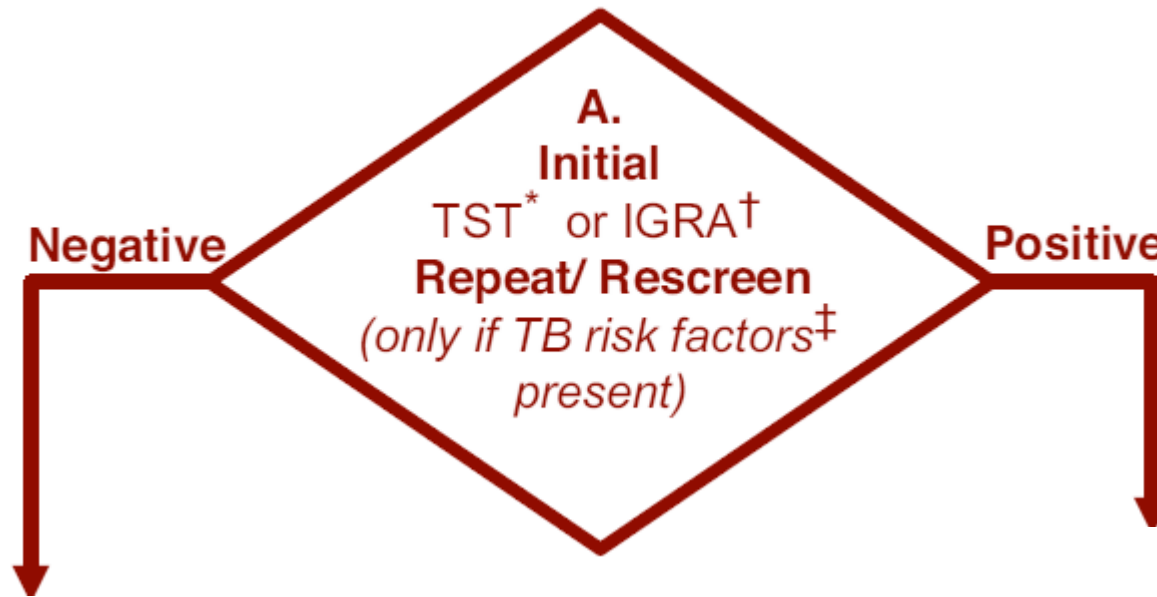
protocollo gestionale



Livello di evidenza:
C



E' raccomandato lo screening per ITBL a tutti i pz prima di iniziare farmaci biologici indipendentemente dai fattori di rischio per TB

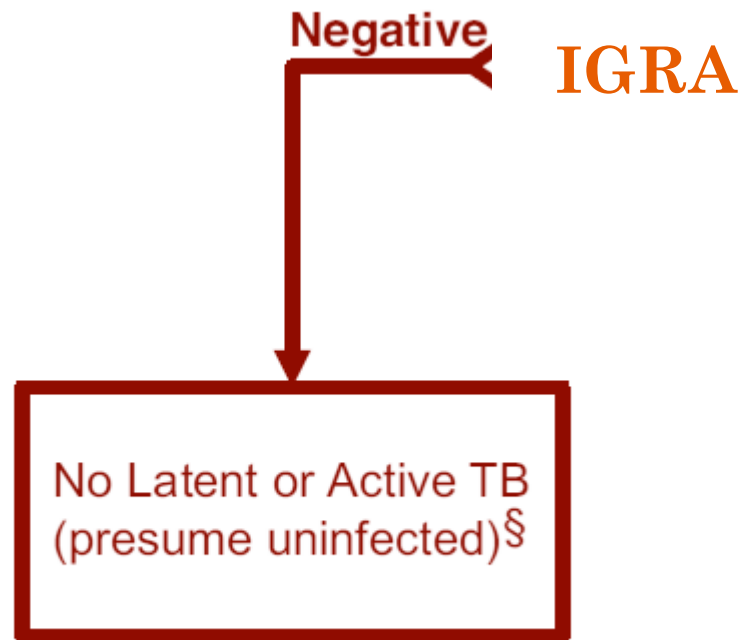


* Non è raccomandato l'uso dei test cutanei per anergia

† IGRA : di prima scelta se pregressa vaccinazione con BCG

‡ Fattori di rischio per TB : contatti stretti di tbc; immigrati da paesi ad alta endemia; persone che visitano paesi ad alta endemia; impiegati o residenti in comunità (carceri, collegi...); operatori sanitari; alcolismo e tossicodipendenza;





§ Se pz immunodepresso (elevata probabilità di falsa negatività), ripetere TST o IGRA dopo 2-3 settimane



IGRA

Positive



Escludere malattia attiva!

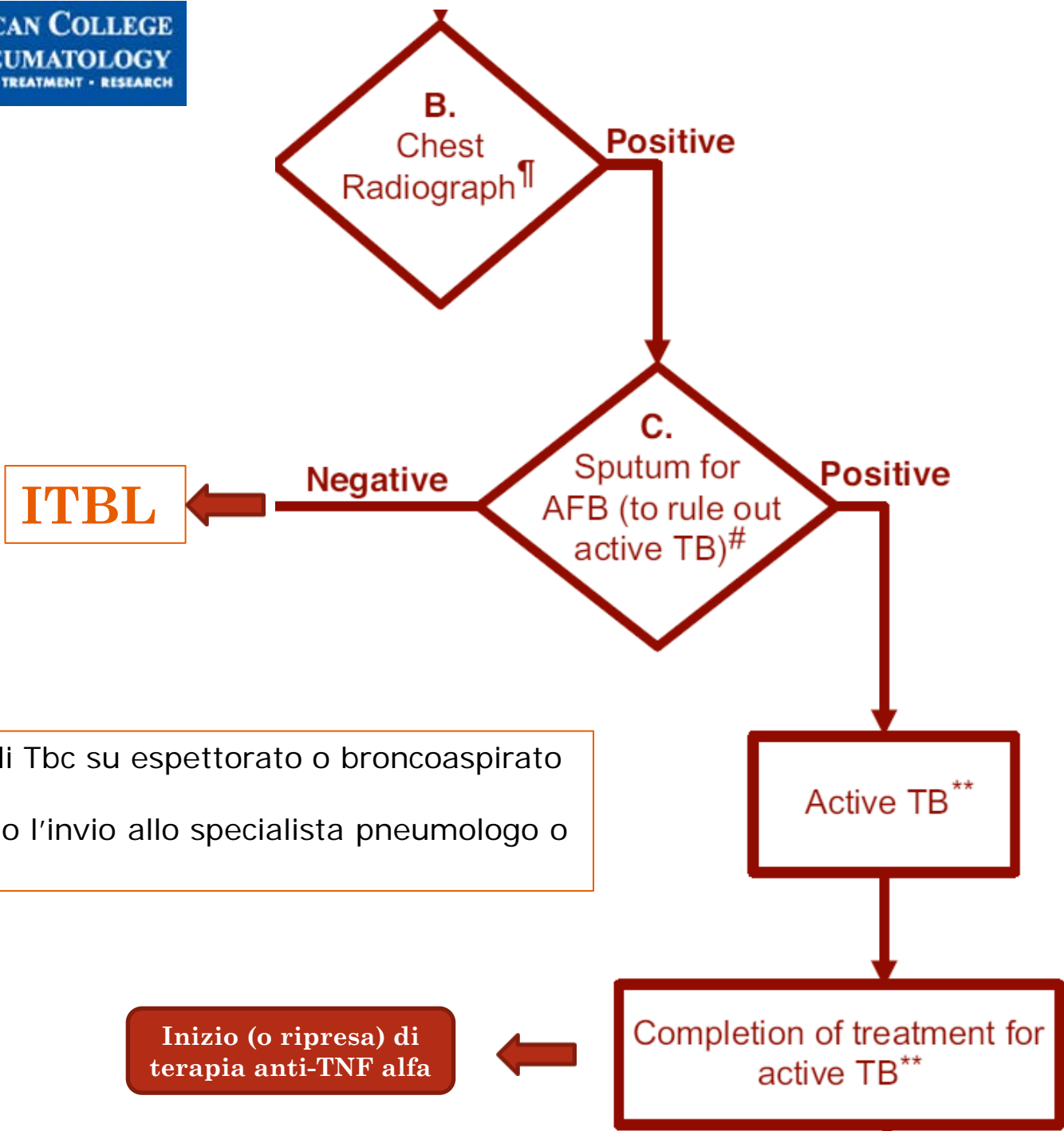
Negative

ITBL

B.
Chest
Radiograph ¶

¶ La radiografia del torace può essere indicata in pz con fattori di rischio, anche con un IGRA (o TST) ripetutamente negativo





Diagnosi di Tbc su espettorato o broncoaspirato
** Opportuno l'invio allo specialista pneumologo o infettivologo



Latent TB**

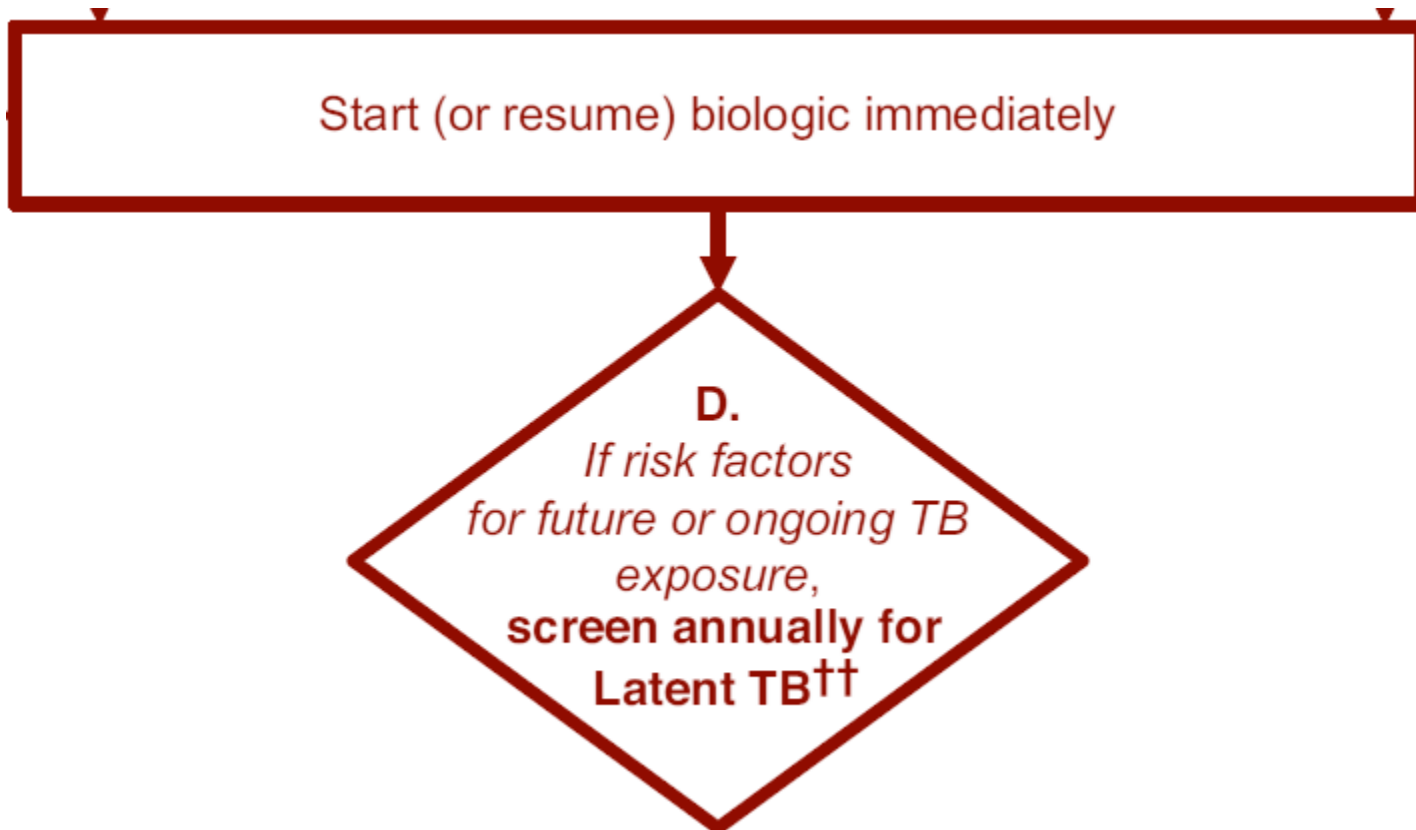
Completion of at least 1 month
treatment for latent TB**

Active TB**

Completion of treatment for
active TB**

Start (or resume) biologic immediately





‡ Fattori di rischio per TB : contatti stretti di tbc; immigrati da paesi ad alta endemia; persone che visitano paesi ad alta endemia; impiegati o residenti in comunità (carceri, collegi...); operatori sanitari; alcolismo e tossicodipendenza



Conclusioni

- ❖ Tutti i pz candidati a terapia con farmaci anti-TNF alfa devono essere sottoposti a screening per ITBL
- ❖ La presenza di controindicazioni ad eventuale trattamento con farmaci anti-tbc controindica l'uso di farmaci anti TNF alfa
- ❖ Non esiste una diagnosi certa di ITBL
- ❖ Non esiste un metodo «sicuro» di follow-up dei pz in trattamento

La decisione di utilizzare i farmaci biologici è squisitamente clinica, con una valutazione rischio/beneficio che si avvale dell'approccio multidisciplinare

