

# Master class tuberculose

## Diagnostiek en behandeling van latente tuberculose (45’)

17 Januari 2024

Sandra M. Arend, internist-infectiologist

Dept. of Infectious Diseases

LUMC Leiden

[s.m.arend@lumc.nl](mailto:s.m.arend@lumc.nl)



# Master class tuberculose

## Diagnostiek en behandeling van **tuberculose infectie**

17 Januari 2024

Sandra M. Arend, internist-infectiologist

Dept. of Infectious Diseases

LUMC Leiden

[s.m.arend@lumc.nl](mailto:s.m.arend@lumc.nl)



# DISCLOSURE BELANGEN – Sandra Arend



Geen (potentiële) belangenverstrengelingen	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	geen
Sponsoring & onderzoeksgeld:	geen
Honorarium of andere (financiële) vergoedingen:	geen
Aandeelhouder:	nvt
Andere relaties, namelijk:	nvt

Na deze presentatie kunt u deze vragen beantwoorden:

- Waarom heet latente TB voortaan TB infectie?
- Wie moet je screenen?
- Hoe moet je screenen?
- Hoe moet je behandelen?

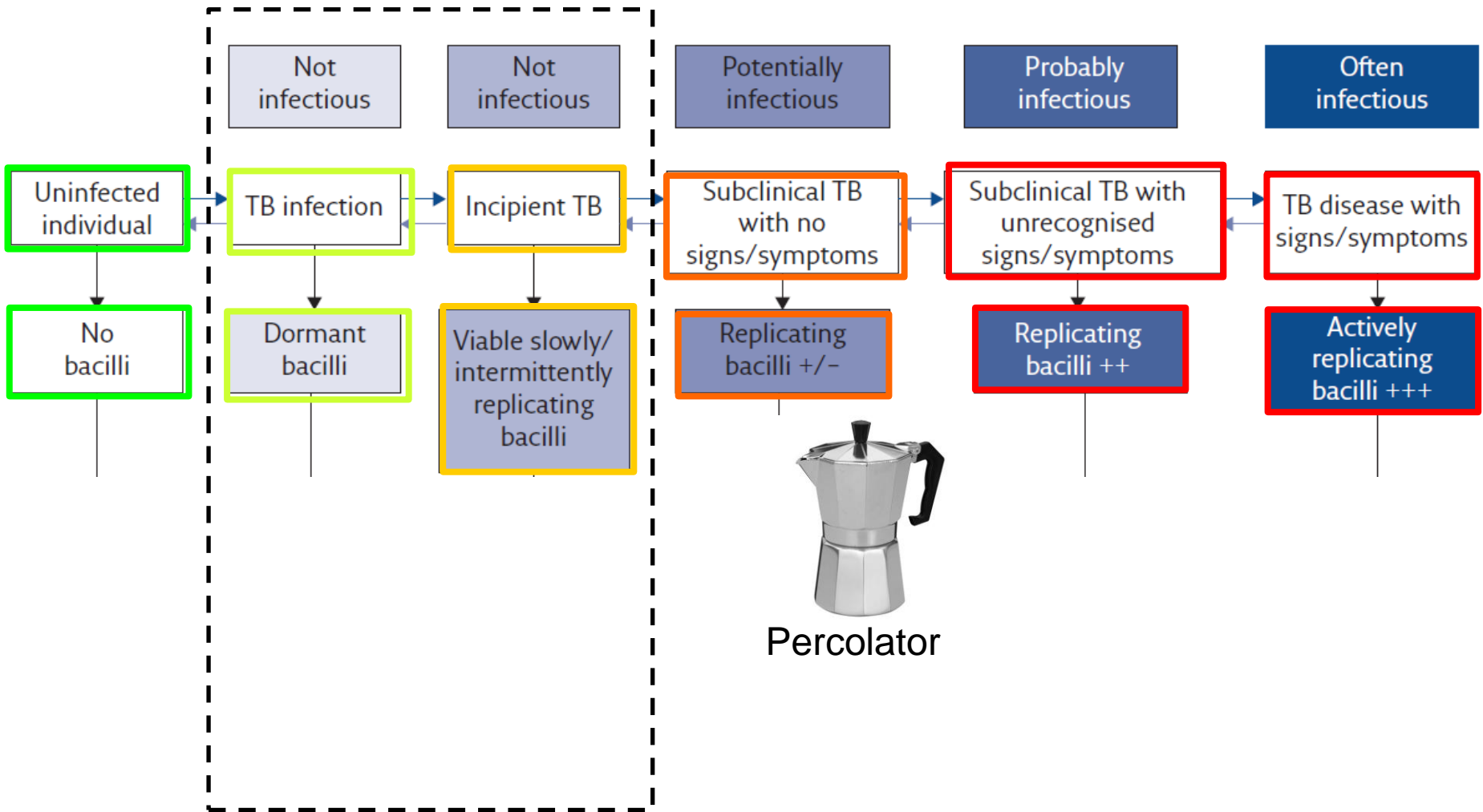
# Waarom een andere naam?

- Oud: latent tuberculosis
  - A state of persistent immune response to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens through tests such as the tuberculin skin test (TST) or an interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) without clinically active TB
  - **BEZWAAR**: testen kunnen negatief zijn bij latente tuberculose
  
- Nieuw: TB infection
  - TB is een spectrum van ziektebeelden

# TB infectie: binair of spectrum



# TB als spectrum ziekte



## Risk of reactivation vs Risk of underlying disease

- Nierinsufficiëntie, indicatie niertransplantatie

## Risk of LTBI

### *A priori*

- 73 jr, Marokko

### *A posteriori*

- **TB contact+**: vader TB, zus van vader
- (past) TST
- **Quantiferon 2.49/2.52 IU/mL**
- Chest X ray?



## Risk of side effects of treatment LTBI

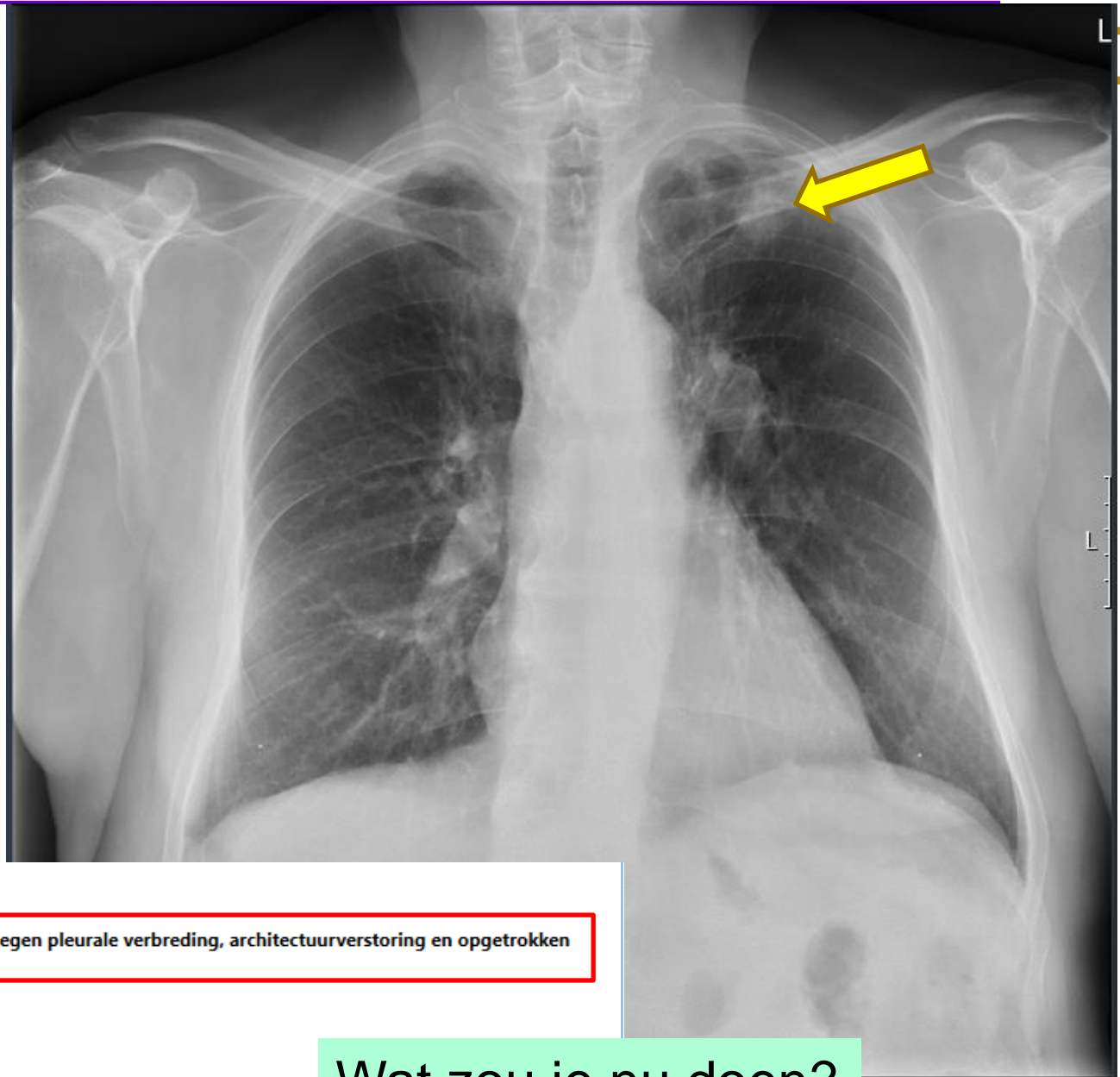
- 73
- Hypertensie, LUTS
- Propanolol, tamsulosine
- Doorgemaakte HBV
- Geen alcohol

X thorax NIET VERRICHT

Quantiferon+, geen klachten: toch nog X thorax nodig?



# Casus



Geen onderzoek beschikbaar ter vergelijking.

**Nodulaire verdichting apex linker long met aangelegen pleurale verbreding, architectuurverstoring en opgetrokken linkerhilus.**

Verder heldere longen.

Geen cavities.

Geen eenduidige lymfadenopathie.

Geen pleuravocht.

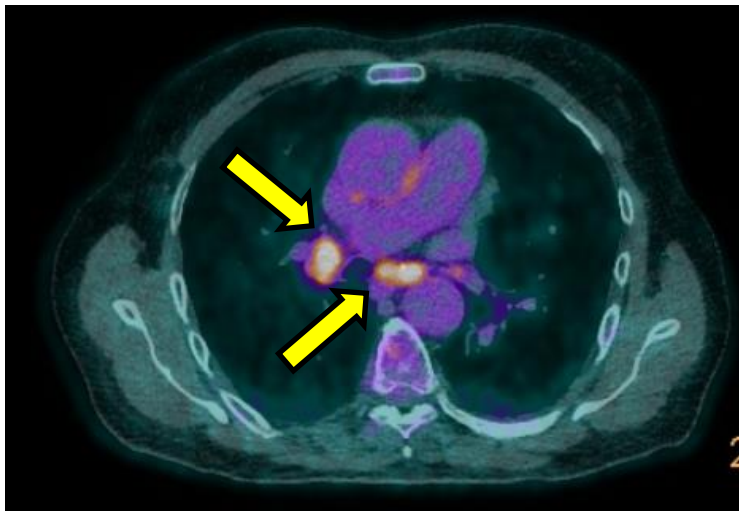
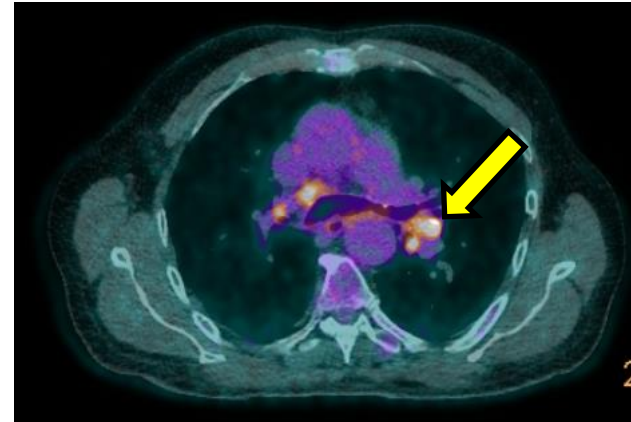
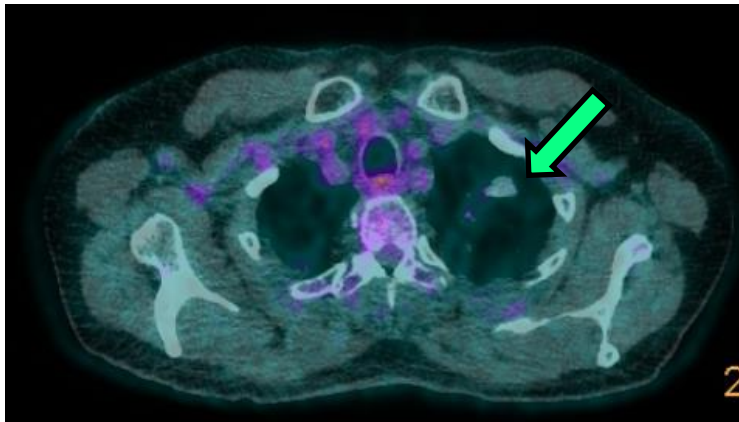
Degeneratieve kenmerken TWK.

Uitgebreide afwijkingen LBK, inpasbaar bij doorgemaakte tuberculose, DD RIP.

Nadere evaluatie middels CT is wenselijk.

Wat zou je nu doen?

# Casus



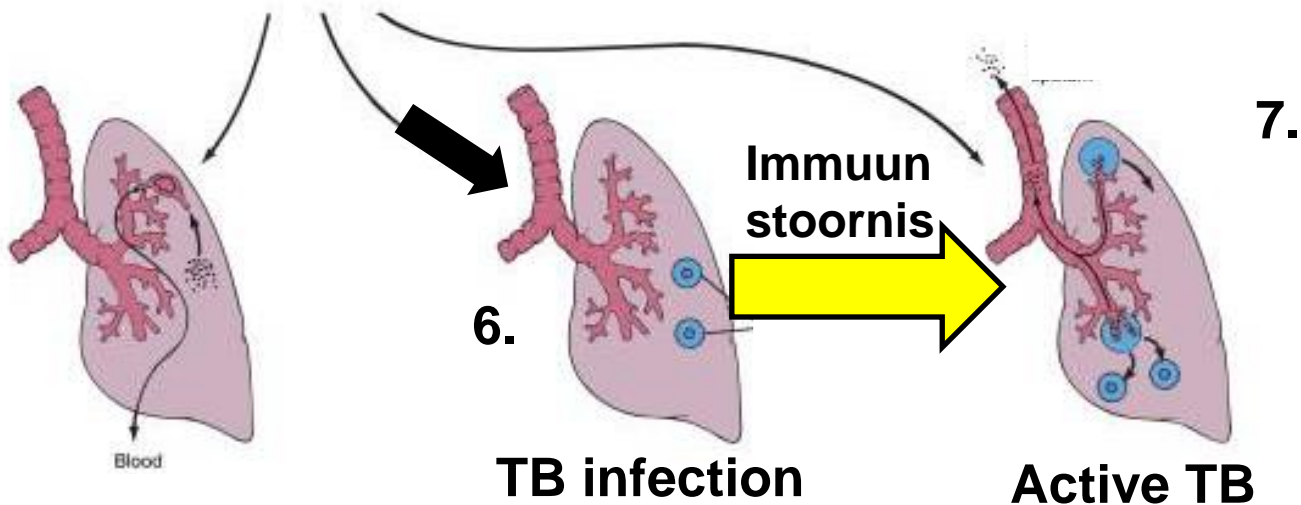
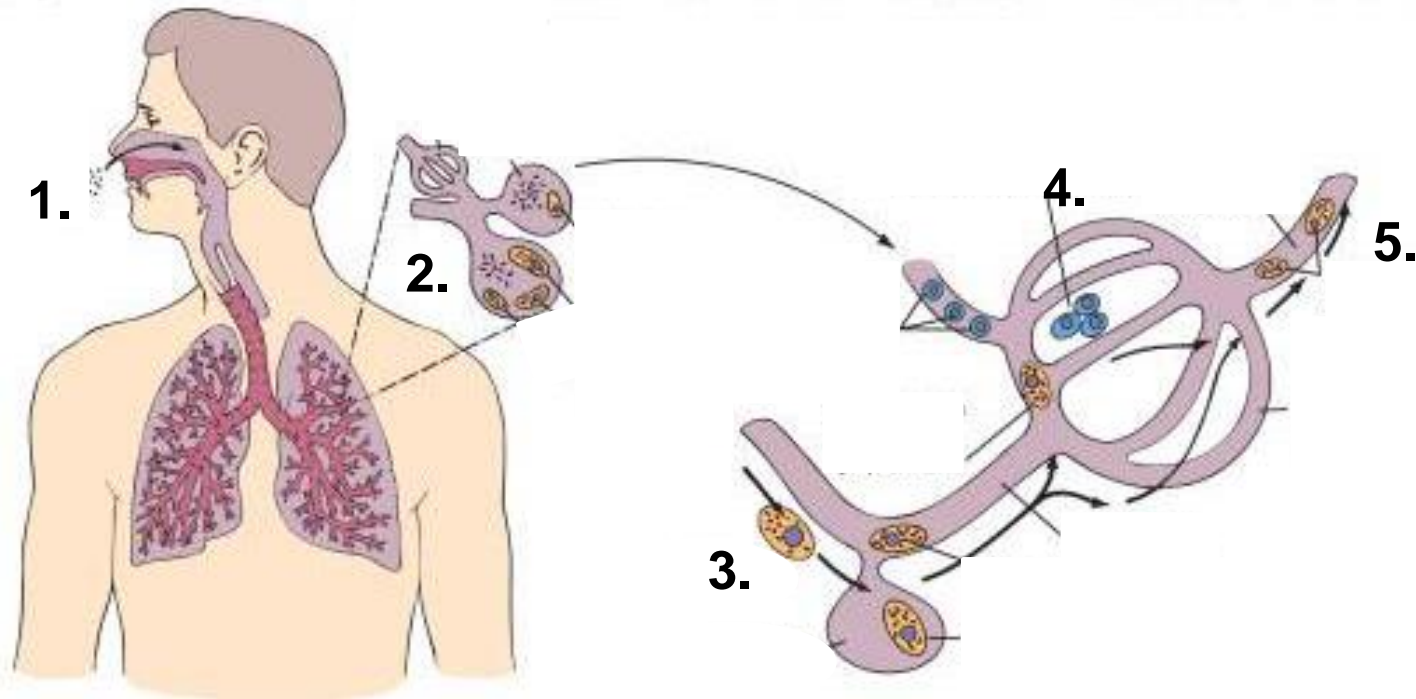
1. Fibrotische deels nodulaire afwijkingen apicaal in de LBK zonder evident verhoogde metabole activiteit. DD/ postprimaire TB.

2. Metabool actieve lymfeklieren mediastinaal en hilair met multiële verkalkingen. DD/ TB, sarcoidose.

3. Diffuus matig verhoogde metabole activiteit in de maag. DD/ fysiologisch, gastritis.

4. Sterk verhoogde metabole activiteit synoviaal linker heupgewricht bij status na THP (2010). Beeld niet passend bij loslating maar bij eerder bij synovitis (small particle disease?). Gaarne uw klinische correlatie.

# Pathogenesis of TB



# Wat bepaalt het risico op TB?



‘De patient speelt mee’

‘Hoeveel zet de patient in’

- A. Het risico dat iemand TB infectie heeft
  - ‘Contact’ met patient met besmettelijke TB
- B. Het risico dat de latente TB reactiveert
  - Onbegrepen verschillen tussen mensen
  - Tijd sinds infectie
  - De cellulaire afweer (door ziekte of behandeling)
- Totale risico =  $A (0/1) \times B$



## Risk of reactivation vs Risk of underlying disease

- Type & duration of immunosuppression
- Cause/indication for immunosuppression

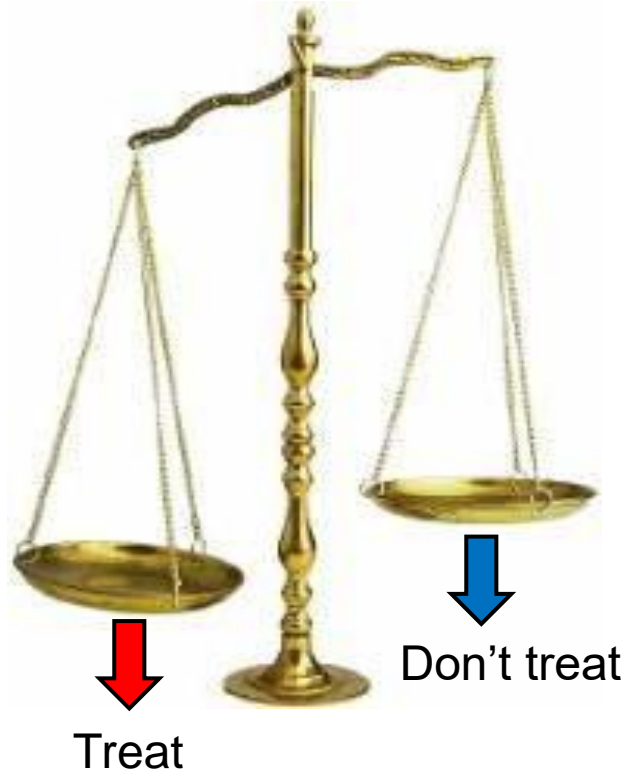
### Risk of LTBI

#### *A priori*

- (age, origin)

#### *A posteriori*

- Exposure history
- (past) TST
- IGRA
- Chest X ray
- Other information



### Risk of side effects of treatment LTBI

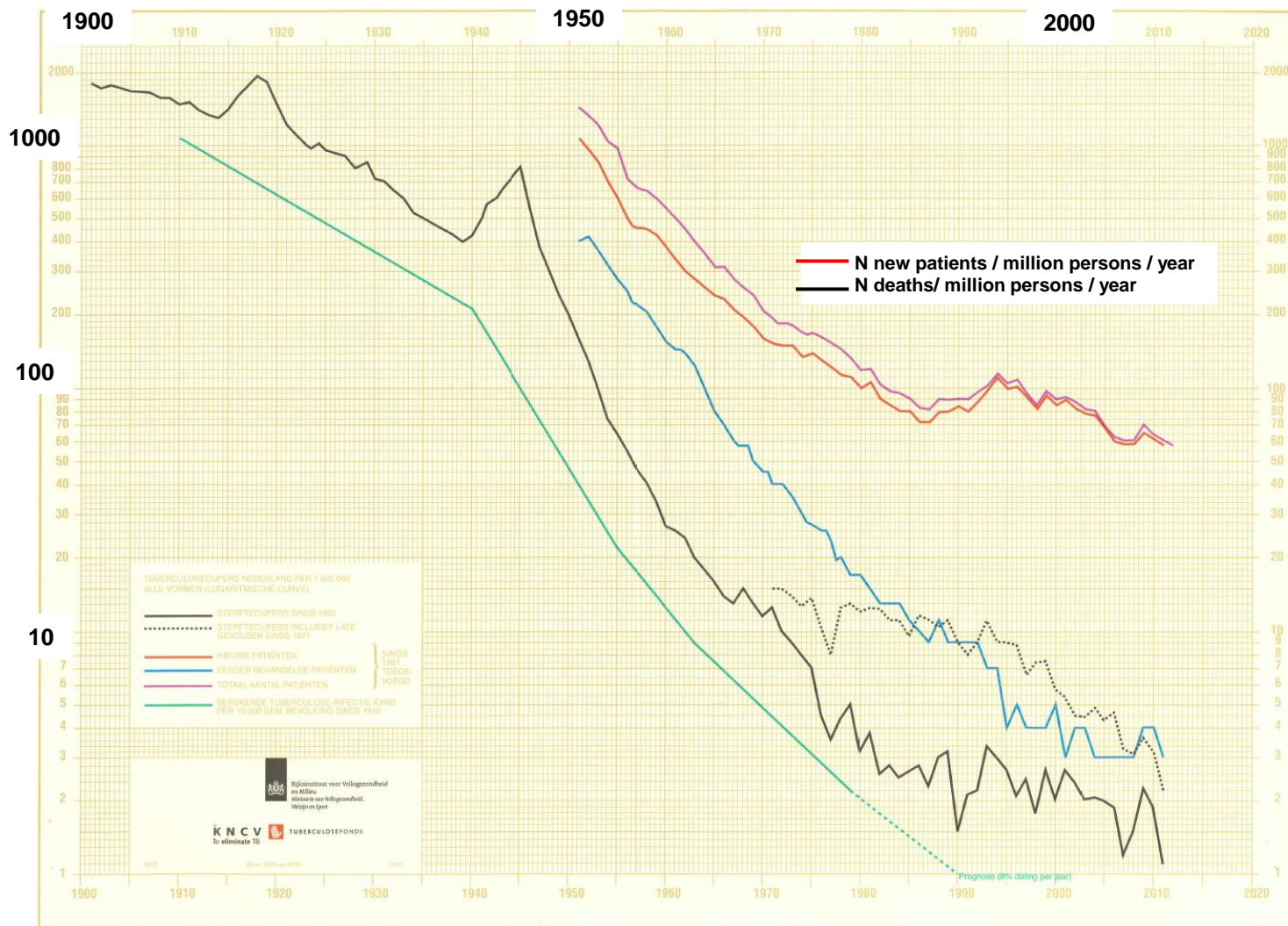
- Age
- Comorbidity
- Co-medication
- Liver disease
- Alcohol

# A. Risico op latente TB?

- Herkomst
- Leeftijd
- Of er contact is geweest met een patient met TB!



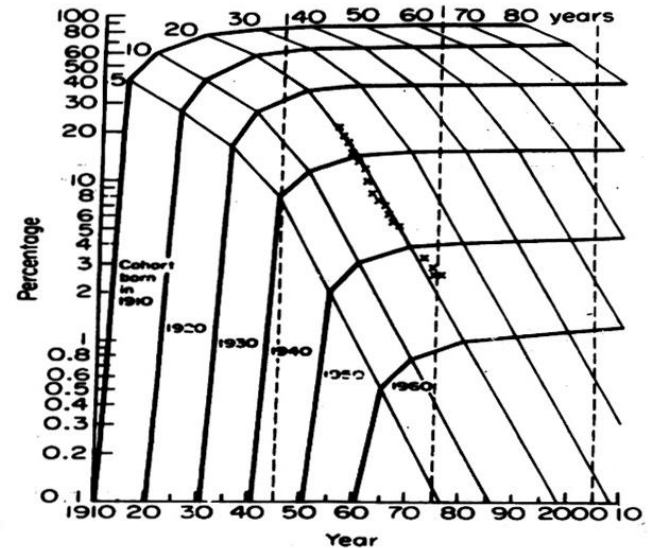
# Epidemiology in the Netherlands



# Risicogroepen latente TB in Nederland

Estimated percentage prevalence of tuberculosis infection

- Ouderen
  - geboren in 1960 1%
  - geboren in 1950 4%
  - geboren in 1940 15%
  - geboren in 1930 35%



- Immigranten

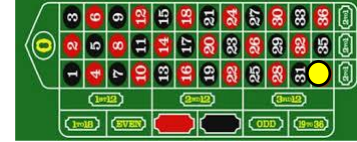
Incidentie actieve TB als maat voor latent TB

Eritrea / Somalie > Afghanistan > Indonesie / Marokko > Turkije / Syrie

- Daklozen
- Contacten



# Immuuncompetente personen



- Wanneer screening
  - Bron- en contactonderzoek
  - Screening risicogroepen
  - Immigranten screening
  
- Aanpak:
  - TST, als boven afkapwaarde (afhankelijk van a priori risico) dan IGRA
  - Verdinking actieve TB dan verder onderzoek
  - Anders alleen behandeling als **IGRA positief**

# Vraag



- Immuuncompetente person: maakt het uit hoe hoog de Mantoux of IGRA waarde is?

Table 2. Number of cases of active TB (n = 710) per QFT result and time of diagnosis in relation to time of the QFT test.

QFT result by category	Total number tested	Co-prevalent TB (0–3 months)	Incident TB (3–24 months)	TB after 24 months	Total (% of QFT category)
Indeterminate	1429	23	4	2	29 (2.0%)
Negative (<0.2 IU/ml)	28976	57	14	6	77 (0.3%)
Borderline negative (0.2–0.34 IU/ml)	1664	16	2	1	19 (1.1%)
Borderline positive (0.35–0.99 IU/ml)	1992	55	11	4	70 (3.5%)
Positive (>0.99 IU/ml)	6712	431	65	19	515 (7.7%)
<b>Total number of cases</b>	<b>40773</b>	<b>582</b>	<b>96</b>	<b>32</b>	<b>710 (2.2%)</b>

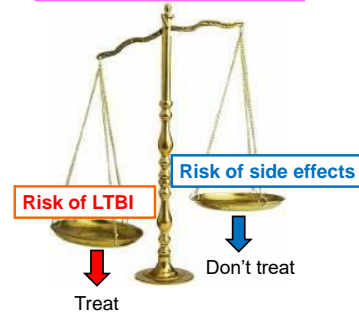
**82%**

**14%**

**4%**

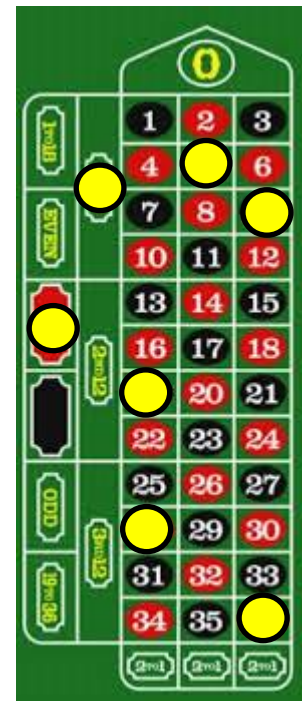
Het risico is by far het grootste < 3 maand en eerste twee jaar

# B. Het risico op actieve TB



## ■ Relative risk/OR

- |                         |           |
|-------------------------|-----------|
| □ Smoking               | 1.6       |
| □ BMI<20                | 2.8       |
| □ DM                    | 3.8       |
| □ Glucocorticosteroids  | 2.8 -7.7  |
| □ Leukemia, lymphoma    | 1 - 35    |
| □ Dialysis              | 1.6 - 16  |
| □ Renal transplantation | 36.6 - 50 |
| □ HIV                   | 9.7 - 170 |
| □ OKT3                  | ...       |
| □ Pulse steroids        | ...       |
| □ TNF antagonists       |           |



- Other biologicals???

Rose, Arch Intern Med 2000;160(10):1513-21

Jick et al. Arthritis Rheum 2006;55(1):19-26

- Alle immuunsuppressiva met effect op T cel immuniteit verhogen het risico
  - Wel verschil tussen de verschillende groepen:
  - Methotrexaat
  - Glucocorticosteroids
  - Azathioprine
  - Cyclosporine, tacrolimus etc
- Ook risico na zware chemotherapie of stamceltransplantatie
- Discussiepunt: hoe zit het met de 'biologicals'?

# antiTNF ja, maar andere biologicals?

- Anakinra, tocilizumab?
- Ustekinumab?
- Vedolizumab?
- Rituximab?
- Dupilumab?
- JAK remmers?

# antiTNF ja, maar andere biologicals?

- Anakinra, tocilizumab? (anti IL1 resp IL6)
- Ustekinumab? (anti IL12-p40)
- Vedolizumab? (anti  $\alpha 4\beta 7$ -integrine)
- Rituximab? (anti CD20)
- Dupilumab? (anti IL4 IL13)
- JAK remmers?

# antiTNF ja, maar andere biologicals?

- Anakinra, tocilizumab? (anti IL1 resp IL6)
  - Ustekinumab? (anti IL12-p40)
  - Vedolizumab? (anti  $\alpha 4\beta 7$ -integrine)
  - Rituximab? (anti CD20)
  - Dupilumab? (anti IL4 IL13)
  - JAK remmers?
- 
- Kijk dus wat het werkingsmechanisme is, is dat deel van de afweer relevant voor tuberculose?

# Tip:

## CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

Volume 24

Supplement 2

June 2018

IMPACT FACTOR: 5.292

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:  
ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective**

Authors: M. Fernández-Ruiz, J. Baddley, K. Winthrop, I. Ruiz-Camps, M. Reinwald, M. Mikulska and G. Redelman-Sidi  
Supplement Guest Editors: José María Aguado and Oriol Manuel

- 8 artikelen
  - Introduction
  - Anti-TNF
  - Soluble effectors (IL,Ig,C)
  - Cell surface receptors
  - Intracellular signaling
  - Lymph. cell surface Ags
  - More cell surface Ags
  - Checkpoint inhibitors, proteasome inhibitors



- Bij screening voor starten met adalimumab is de Mantoux negatief (0 mm), Quantiferon negatief (0.22 IU/mL) en de thoraxfoto normaal. Patiente gebruikt al lang prednisolon 7.5 mg dd.
- Wat is uw beleid?
  - a) Geen bezwaar adalimumab
  - b) Herhalen van de Mantoux en Quantiferon
  - c) Aanvullende CT scan thorax
  - d) Behandelen met INH en/of rifampicine

- Bij screening voor starten met adalimumab is de Mantoux negatief (0 mm), Quantiferon negatief (0.22 IU/mL) en de thoraxfoto normaal. Patiente gebruikt al lang prednisolon 7.5 mg dd.
- Wat is uw beleid?
  - a) Geen bezwaar adalimumab
  - b) Herhalen van de Mantoux en Quantiferon
  - c) Aanvullende CT scan thorax
  - d) **Behandelen met INH en/of rifampicine**

# Screening voor immuunsuppressie



RICHTLIJNENDATABASE

[RICHTLIJNEN](#) [NIEUWS](#) [INSTRUCTIES](#) [OVER](#) [CONTACT](#)

[INLOGGEN](#) [COVID-19](#)

[< Terug naar zoekresultaten](#)

[Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) > [Diagnostische testen voor latente Tbc-infectie](#)

## Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie

# Waar staat het stroomschema?

## Bijlagen

### Relevant voor patiënten

- > Patiënteninformatie Tbc-screening

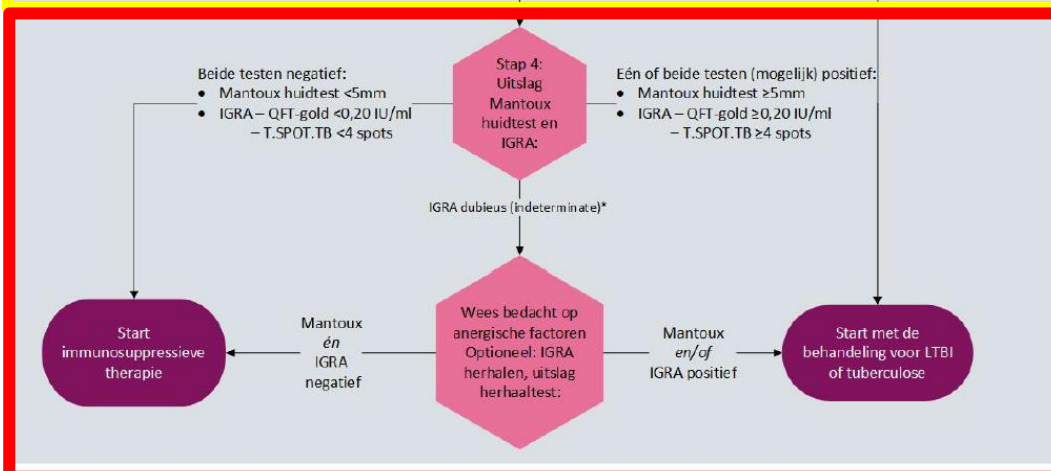
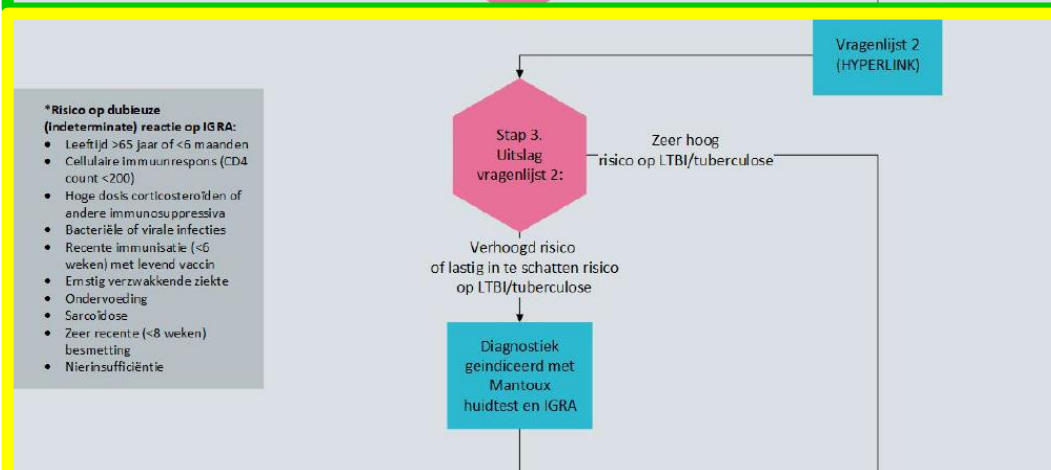
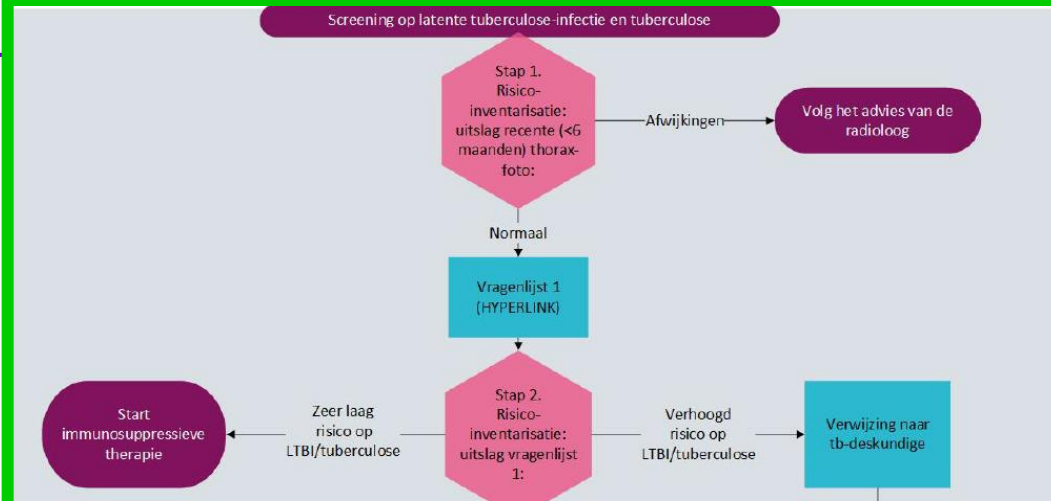
### Achtergrond en definities

- > Afkortingen en begrippenlijst
- > Algemene inleiding
- > Verslag Invitational Conference

### Toepassen

- ↓ Aanvullende vragenlijst tuberculose volwassenen.pdf
- > Implementatieplan
- > Indicatoren
- ↓ Risico-inventarisatievragenlijst tuberculose kinderen.pdf
- ↓ Risico-inventarisatievragenlijst tuberculose volwassenen.pdf
- ↓ Stroomschema TBC-screening bij kinderen.png
- ↓ Stroomschema TBC-screening bij volwassenen.png





# Fase 1

Vraag specifiek naar tekenen doorgemaakte TB infectie

Screening op latente tuberculose-infectie en tuberculose

Stap 1.  
Risiko-  
inventarisatie:  
uitslag recente (<6  
maanden) thorax-  
foto:

Afwijkingen

Volg het advies van de radioloog

Normaal

Vragenlijst 1  
(HYPERLINK)

Start immunosuppression  
without testing

Start  
immunosuppressieve  
therapie

Zeer laag  
risico op  
LTBI/tuberculose

Stap 2.  
Risiko-  
inventarisatie:  
uitslag vragenlijst  
1:

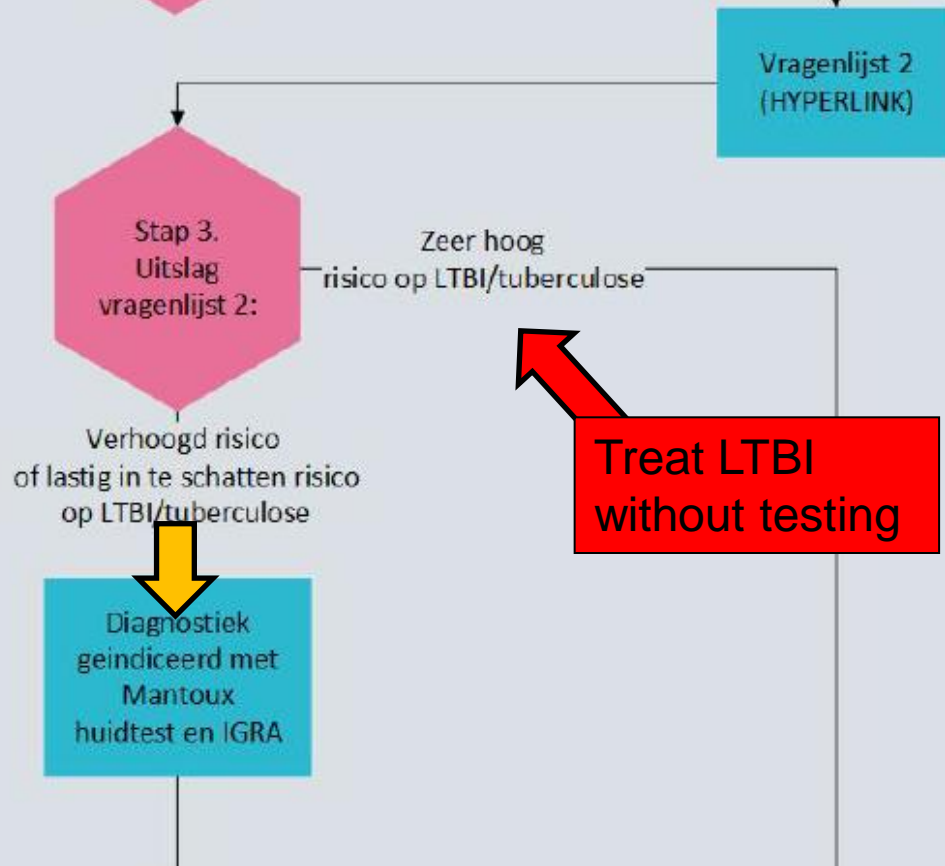
Verhoogd  
risico op  
LTBI/tuberculose

Verwijzing naar  
tb-deskundige

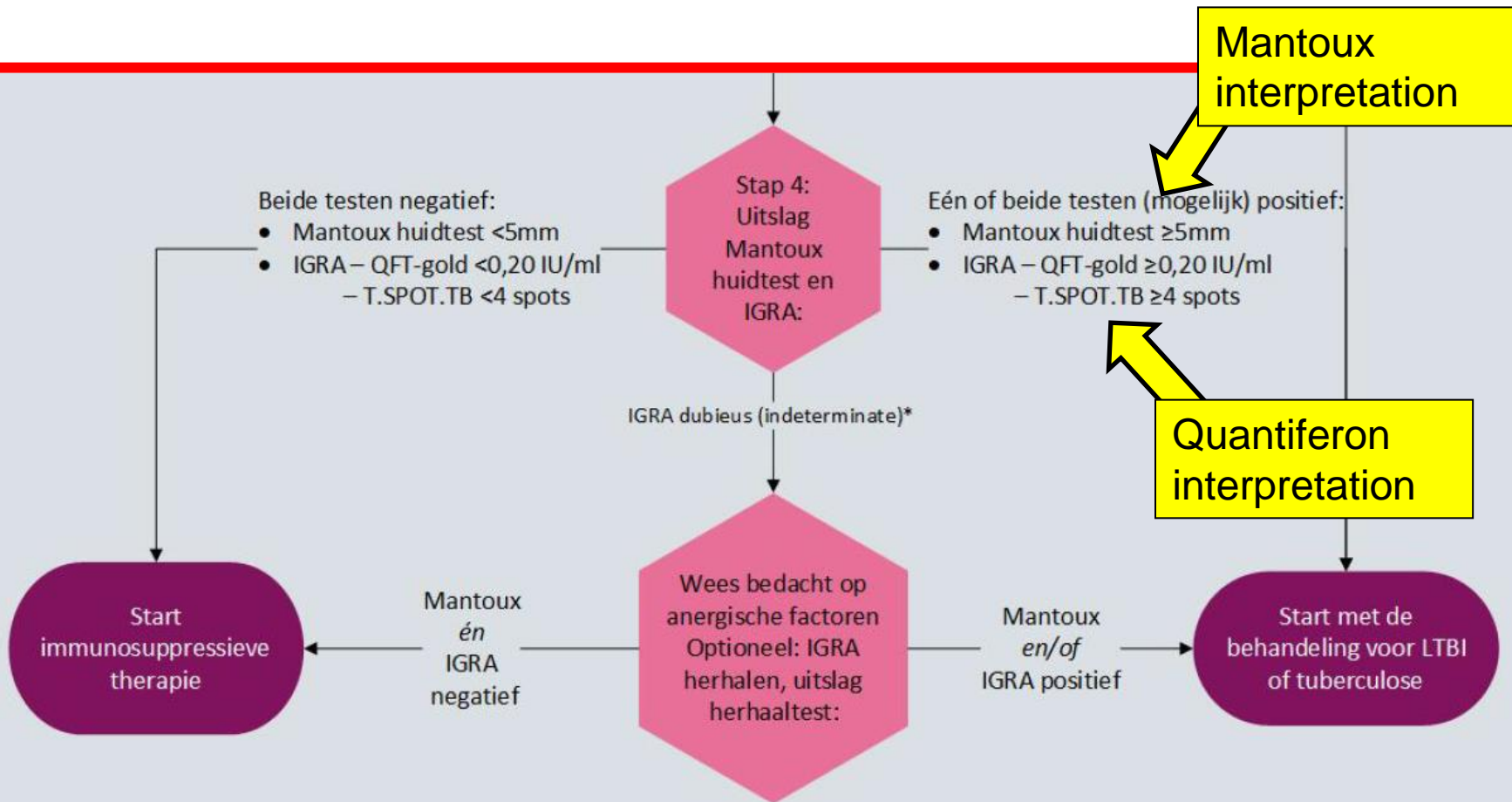
Otherwise: refer  
to TB expert

**\*Risico op dubieuze (indeterminante) reactie op IGRA:**

- Leeftijd >65 jaar of <6 maanden
- Cellulaire immuunrespons (CD4 count <200)
- Hoge dosis corticosteroiden of andere immunosuppressiva
- Bacteriële of virale infecties
- Recente immunisatie (<6 weken) met levend vaccin
- Ernstig verzwakkende ziekte
- Ondervoeding
- Sarcoidose
- Zeer recente (<8 weken) besmetting
- Nierinsufficiëntie



# Fase 3





# What do other countries do??



## **BMJ Open** Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines

---

Tasnim Hasan,<sup>1</sup> Eric Au,<sup>2</sup> Sharon Chen,<sup>1,3</sup> Allison Tong,<sup>4,5</sup> Germaine Wong<sup>2,5</sup>

=> 38 guidelines reviewed (all English language)

**Table 3** Summary of recommendations

Guidelines	Population	Screening process				Treatment method	Treatment duration	Timing before immunosuppression
		History	TST	IGRA	CXR			
ARA 2010 <sup>1</sup>	Biological therapy		X	X	X	Isoniazid*	6–9 months	1–2 months
Aguado <i>et al</i> 2009 <sup>3</sup>	Transplant recipients	X	X		X	Isoniazid	9 months	Before transplant
CDC 2016 <sup>9</sup>	Patients with HIV		X	X		Isoniazid	9 months	NS
WHO 2015 <sup>10</sup>	Low-middle income countries		X	X		Isoniazid	6 months	NS
Beglinger <i>et al</i> 2007 <sup>15</sup>	Biological therapy	X		X	X	Isoniazid OR rifampicin	NS	1 month
Cantini <i>et al</i> 2015 <sup>16</sup>	Biological therapy	X	X	X		Isoniazid	9 months	1 month
Doherty 2008 <sup>17</sup>	Patients with psoriasis	X	X		X	Isoniazid	9 months	1–2 months or longer
Duarte <i>et al</i> 2012 <sup>18</sup>	Biological therapy	X	X	X		Isoniazid	9 months	1–2 months
Fonseca <i>et al</i> 2008 <sup>19</sup>	Biological therapy	X	X		X	Isoniazid	6–9 months	1 month
Hodkinson <i>et al</i> 2013 <sup>20</sup>	Patients with rheumatoid arthritis	X	X	X	X	Isoniazid	9 months	1 month
Kavanagh <i>et al</i> 2008 <sup>21</sup>	Biological therapy	X	X		X	Isoniazid	9 months	Pre-immunosuppression
Keith <i>et al</i> 2014 <sup>22</sup>	Bullous dermatosis		X	X		NS	NS	NS
Koike <i>et al</i> 2007 <sup>23</sup>	Biological therapy	X	X		X	Isoniazid	NS	NS
Lichauco <i>et al</i> 2006 <sup>24</sup>	Biological therapy		X		X	Isoniazid	9 months	1 month
Salmon 2002 <sup>25</sup>	Biological therapy		X		X	Rifampicin and pyrazinamide	2 months	3 weeks

**Table 3** Summary of recommendations

Guidelines	Population	Screening process				Treatment method	Treatment duration	Timing before immunosuppression
		History	TST	IGRA	CXR			
Mir Viladrich <i>et al</i> 2016 <sup>26</sup>	Biological therapy	X	X	X		Isoniazid	9 months	4 weeks
Mok <i>et al</i> 2011 <sup>27</sup>	Biological therapy		X			Isoniazid	9 months	4 weeks
Nordgaard-Lassen <i>et al</i> 2012 <sup>28</sup>	Biological therapy			X		Isoniazid	9 months	4 weeks
BTS 2005 <sup>29</sup>	Biological therapy	X	X		X	Isoniazid	6 months	Concurrent
Smith <i>et al</i> 2009 <sup>30</sup>	Biological therapy			X	X	Isoniazid OR Isoniazid and rifampicin	6 months OR 3 months	2 months
Solovic <i>et al</i> 2010 <sup>31</sup>	Biological therapy	X	X	X	X	Isoniazid	9 months	4 weeks
Carrasoca <i>et al</i> 2016 <sup>32</sup>	Methotrexate therapy		X	X	X	Isoniazid	NS	NS
Bumbacea <i>et al</i> 2012 <sup>33</sup>	Transplant recipients		X	X		NS	NS	Before transplant
KDIGO 2009 <sup>34</sup>	Renal transplant	X	X			Isoniazid	9 months	NS
Meije <i>et al</i> 2014 <sup>35</sup>	Transplant recipients		X	X		Isoniazid	9 months	NS
EBPG 2002 <sup>36</sup>	Renal transplant recipients	X	X		X	Isoniazid	9 months	NS
Subramanian 2013 <sup>37</sup>	Transplant recipients	X	X	X	X	Isoniazid	9 months	Before or after transplant
Tomblyn <i>et al</i> 2009 <sup>38</sup>	SCT recipients	X	X	X		Isoniazid	9 months	NS
Pozniak <i>et al</i> 2011 <sup>39</sup>	Patients with HIV		X	X		Isoniazid	6 months	NS
SA 2010 <sup>40</sup>	Patients with HIV		X			Isoniazid	6 months	NS
Santin <i>et al</i> 2017 <sup>41</sup>	Patients with HIV	X	X	X		NS	NS	NS
	Biological therapy	X	X	X		NS	NS	NS

**Table 3** Summary of recommendations

Guidelines	Population	Screening process				Treatment method	Treatment duration	Timing before immunosuppression
		History	TST	IGRA	CXR			
Al Jahdali <i>et al</i> 2010 <sup>42</sup>	Susceptible populations		X	X		Isoniazid	9 months	NS
ECDC 2011 <sup>43</sup>	Immunocompromised		X	X		NS	NS	NS
Mazurek <i>et al</i> 2010 <sup>44</sup>	Susceptible populations	X	X	X	X	NS	NS	NS
Taylor <i>et al</i> (CDC 2005) <sup>45</sup>	Susceptible populations	X	X	X		Isoniazid	NS	NS
CTC 2008 <sup>46</sup>	Immunocompromised		X	X		NS	NS	NS
Japanese Society for Tuberculosis 2014 <sup>47</sup>	Susceptible populations	X		X	X	Isoniazid	6–9 months	3 weeks before immunosuppression NS for transplant
NICE 2016 <sup>48</sup>	Susceptible populations	X	X	X		Isoniazid OR Isoniazid and rifampicin	6 months OR 3 months	NS

# Mantoux vragen?

# Mantoux vragen?

- Hoe zit het met BCG en de Mantoux?
  - Als BCG < 1e levensjaar dan beschouwen als niet gevaccineerd
  - Als BCG > 1e levensjaar dan mogelijk fout positieve Mantoux, maar bij plan immuunsuppressie geen risico nemen
  - Uitslag 15 mm of meer altijd beschouwen als TB infectie
- Risico van de Mantoux?



Wang et al. *Thorax* 2002;57:804–9

<http://www.bcgatlas.org/>

# Mantoux vs IGRA

## Mantoux

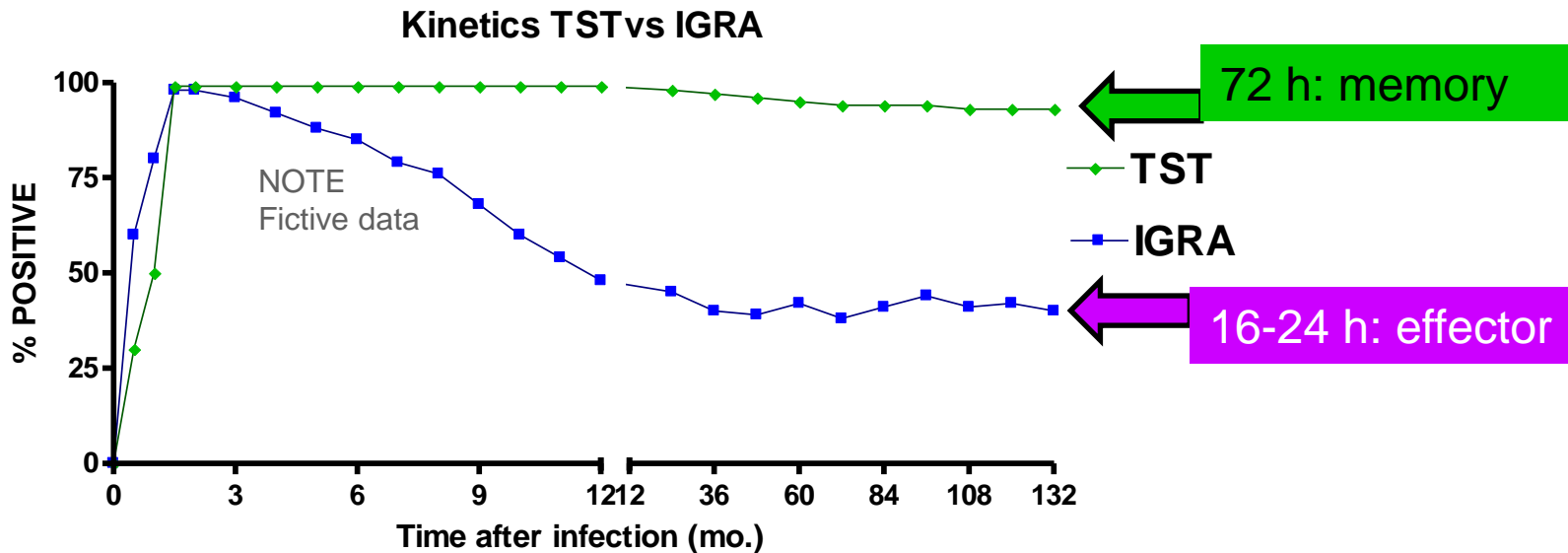


- Skin test
- Nonspecific antigens
- Once positive remains positive (but can be false neg. during immunosuppression)

## IGRA



- Blood test
- Specific antigens
- Sensitive shortly after infection but often reversion to negative in LTBI



- Beide verder nog negatief beïnvloed door ziekte of al immuunsuppressie
- Een negatieve Mantoux sluit TB infectie niet uit
- Een negatieve IGRA sluit TB infectie niet uit
  
- Het gaat dus om het vinden van positieve aanknopingspunten, in deze setting telt alles
  - Anamnese (contact, positieve test, al eens behandeld etc)
  - Mantoux vroeger en nu
  - IGRA
  - Beeldvorming



# Risk assessment case

## Risk of reactivation vs Risk of underlying disease

- on MTx, considering TNF antagonist
- RA

### Risk of LTBI

#### *A priori*

- 1937, NL

#### *A posteriori*

- **Exposure history +++**
- **past TST 25 mm**
- **QFN 0.19 IU/ml (NEG)**
- **QFN 1.07 IU/ml (POS)**
- Chest X ray normal



### Risk of side effects of treatment LTBI

- 78 y
- Comorbidity: cardiac
- Co-medication: ++
- Liver disease
- Alcohol

0.15

A borderline QFN result (0.2-0.34 IU/ml) is significant in this setting!

# Quantiferon Plus



NIL tube =  
negative control

TB1 and TB2 antigen tube

MITOGEN tube =  
positive control



NIL moet  $< 8.0$



MIT-NIL moet  $\geq 0.5$

IU/mL  
IFN- $\gamma$

$>8.0$   
INDETERMINATE

$<0.5$   
INDETERMINATE

oorzaken Ernstige acute ziekte e.a.  
Zeldzaam: INFg receptor deficiëntie

Ernstig ziek  
Immuunsuppressiva

# Quantiferon Plus



NIL tube =  
negative control

TB1 and TB2 antigen tube

MITOGEN tube =  
positive control

NIL moet < 8.0

MIT-NIL moet  $\geq 0.5$

IU/mL  
IFN- $\gamma$

0.02

0.51

0.93

8.0

Test uitslag: TB1 minus NIL= 0.49 IU/mL

TB2 minus NIL= 0.91 IU/mL

Standaard cut-off:  $\geq 0.35$  IU/mL in een of beide buizen

Betekenis van verschil TB1-TB2?

# Quantiferon Plus



NIL tube =  
negative control

TB1 and TB2 antigen tube

MITOGEN tube =  
positive control



NIL moet  $< 8.0$



MIT-NIL moet  $\geq 0.5$

IU/mL  
IFN- $\gamma$

0.08

0.00

0.01

$>8.0$

Test uitslag: TB1 minus NIL =  $-0.08$  IU/mL  
 TB2 minus NIL =  $-0.07$  IU/mL

Uitslag kan dus negatieve waarde hebben, door random variatie rondom 0

# Quantiferon Plus



NIL tube =  
negative control

TB1 and TB2 antigen tube

MITOGEN tube =  
positive control



NIL moet < 8.0



MIT-NIL moet  $\geq 0.5$

IU/mL  
IFN- $\gamma$

0.00

0.23

0.31

>8.0

Test uitslag: TB1 minus NIL= 0.23 IU/mL

TB2 minus NIL= 0.31 IU/mL

Standaard cut-off:  $\geq 0.35$  IU/mL in een of beide buizen

Uitslag kan formeel negatief maar toch wat meer dan niks.....

# Quantiferon interpretation

- Standard cut-off: 0.35 IU/mL
- Recent research: significance of borderline results 0.15-0.35 IU/mL

## Proof of concept that most borderline Quantiferon results are true antigen-specific responses

Jonathan W. Uzorka<sup>1,2</sup>, Lucia J.M. Kroft<sup>3</sup>, Jaap A. Bakker<sup>4</sup>, Erik W. van Zwet<sup>5</sup>, Erik Huisman<sup>6</sup>, Corine Knetsch-Prins<sup>1</sup>, Cornelis J. van der Zwan<sup>7</sup>, Tom H.M. Ottenhoff<sup>1</sup> and Sandra M. Arend<sup>1</sup>

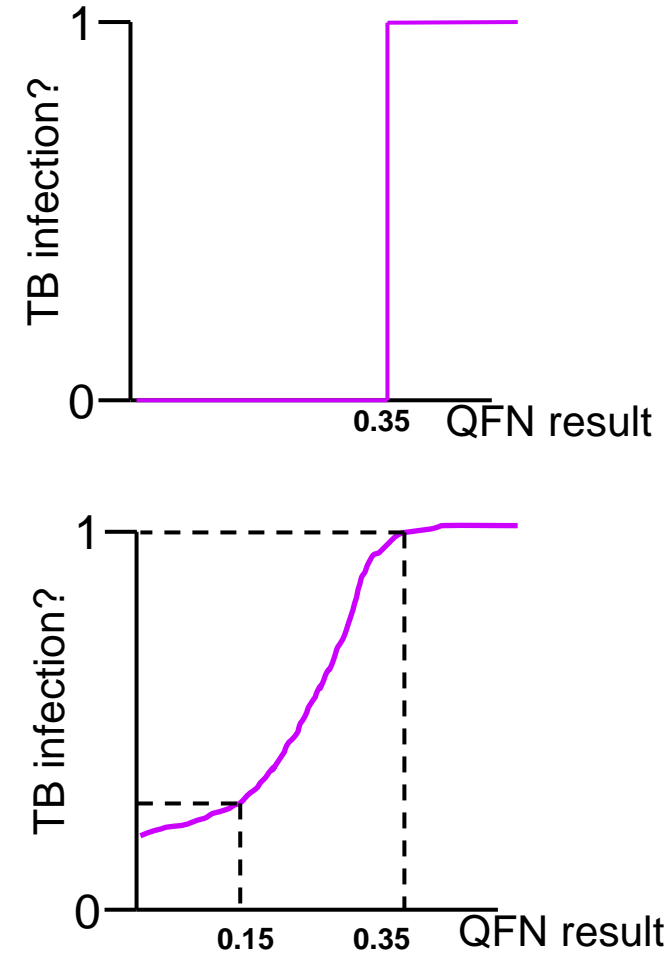
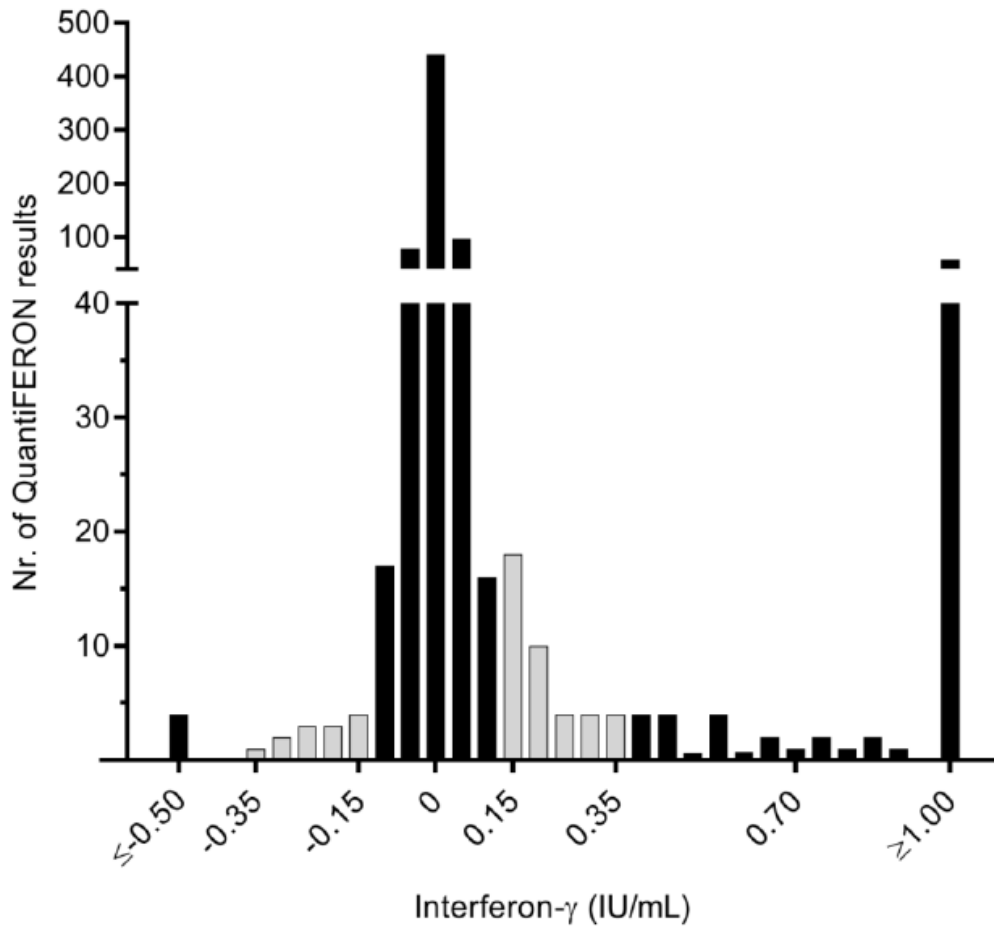
## Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific responses and test variability

Jonathan W. Uzorka<sup>a</sup>, Ailko W.J. Bossink<sup>b</sup>, Willeke P.J. Franken<sup>c</sup>, Steven F.T. Thijsen<sup>d</sup>, Eliane M.S. Leyten<sup>e</sup>, Alida C. van Haeften<sup>f</sup>, Gert Doornenbal<sup>f</sup>, Peter Boonstra<sup>f</sup>, Tom H.M. Ottenhoff<sup>a</sup>, Sandra M. Arend<sup>a,\*</sup>

Eur Respir J 2017; 50: 1701630

Tuberculosis 111 (2018) 102-108

# IGRA uitslag is niet zwart-wit



# Quantiferon interpretation



- Standard cut-off: 0.35 IU/mL
- Recent research: significance of borderline results 0.15-0.35 IU/mL

## Proof of concept that most borderline Quantiferon results are true antigen-specific responses

Jonathan W. Uzorka<sup>1,2</sup>, Lucia J.M. Kroft<sup>3</sup>, Jaap A. Bakker<sup>4</sup>, Erik W. van Zwet<sup>5</sup>, Erik Huisman<sup>6</sup>, Corine Knetsch-Prins<sup>1</sup>, Cornelis J. van der Zwan<sup>7</sup>, Tom H.M. Ottenhoff<sup>1</sup> and Sandra M. Arend<sup>1</sup>

## Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific responses and test variability

Jonathan W. Uzorka<sup>a</sup>, Ailko W.J. Bossink<sup>b</sup>, Willeke P.J. Franken<sup>c</sup>, Steven F.T. Thijsen<sup>d</sup>, Eliane M.S. Leyten<sup>e</sup>, Alida C. van Haeften<sup>f</sup>, Gert Doornenbal<sup>f</sup>, Peter Boonstra<sup>f</sup>, Tom H.M. Ottenhoff<sup>g</sup>, Sandra M. Arend<sup>a,\*</sup>

## Tuberculosis after a borderline QuantiFERON result during screening before infliximab

A 'borderline' QFN result is significant in setting of i.s.!

Jonathan W. Uzorka<sup>1</sup>, Nathalie M. Delfos<sup>2</sup>, Anne M.C. Witte<sup>3</sup>, Henk Scheper<sup>1</sup>, Dick van Soolingen<sup>4</sup> and Sandra M. Arend<sup>1</sup>

Eur Respir J 2017; 50: 1701630

Tuberculosis 111 (2018) 102-108

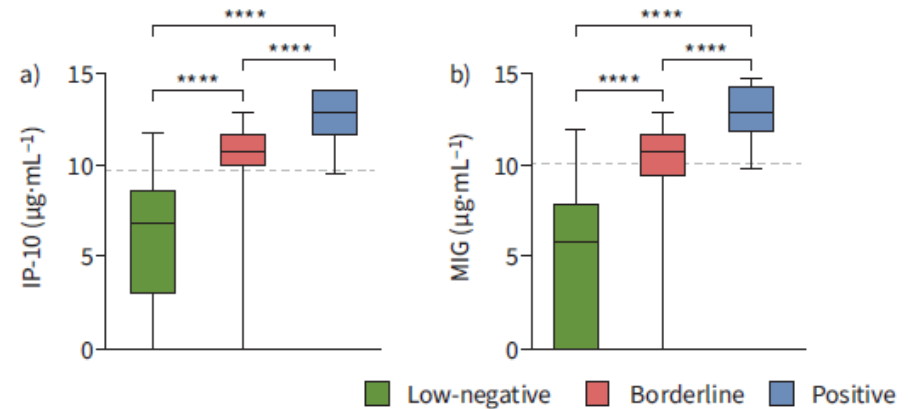
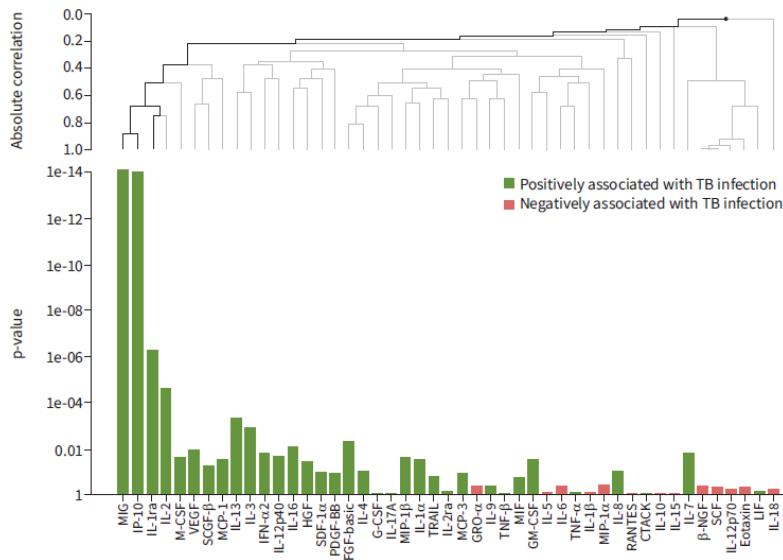
Eur Respir J 2018; 52: 1800913



# Borderline Quantiferon

## ■ Studie LUMC, Alrijne, HMC

- Alle borderline en positieve QFN, selectie negatieve QFN
- In supernatant na incubatie: bepalen van 48 biomarkers



# Wat heb je aan een thoraxfoto?

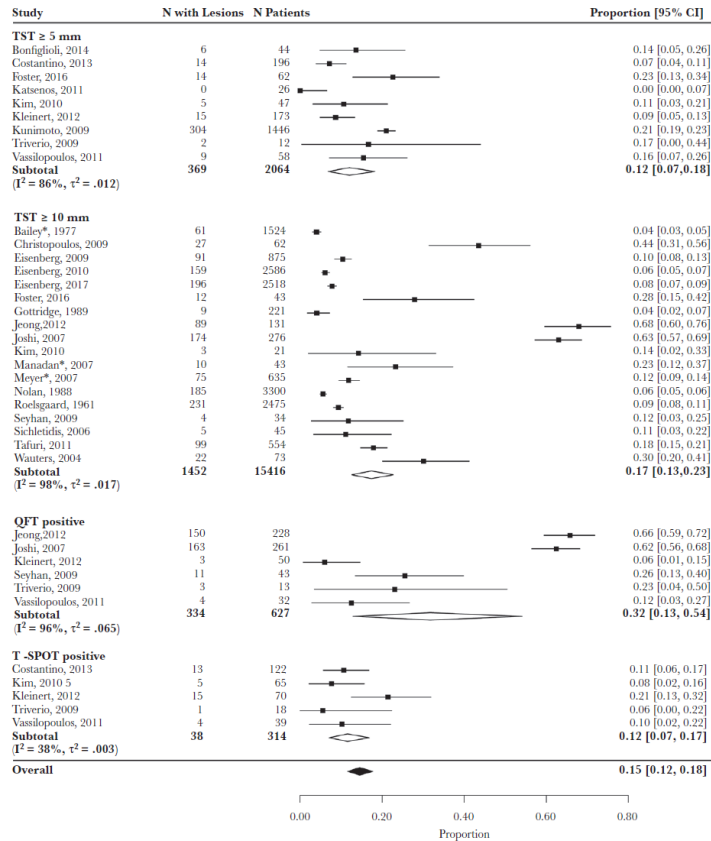
- Wat is de sensitiviteit van X thorax voor TB infectie?
  - a) 0%, het is immers latent
  - b) 5%
  - c) 15%
  - d) 25%
  - e) >25%

- Wat is de sensitiviteit van X thorax voor TB infectie?
  - a) 0%, het is immers latent
  - b) 5%
  - c) 15%
  - d) 25%
  - e) >25%

# How sensitive are X ray findings?



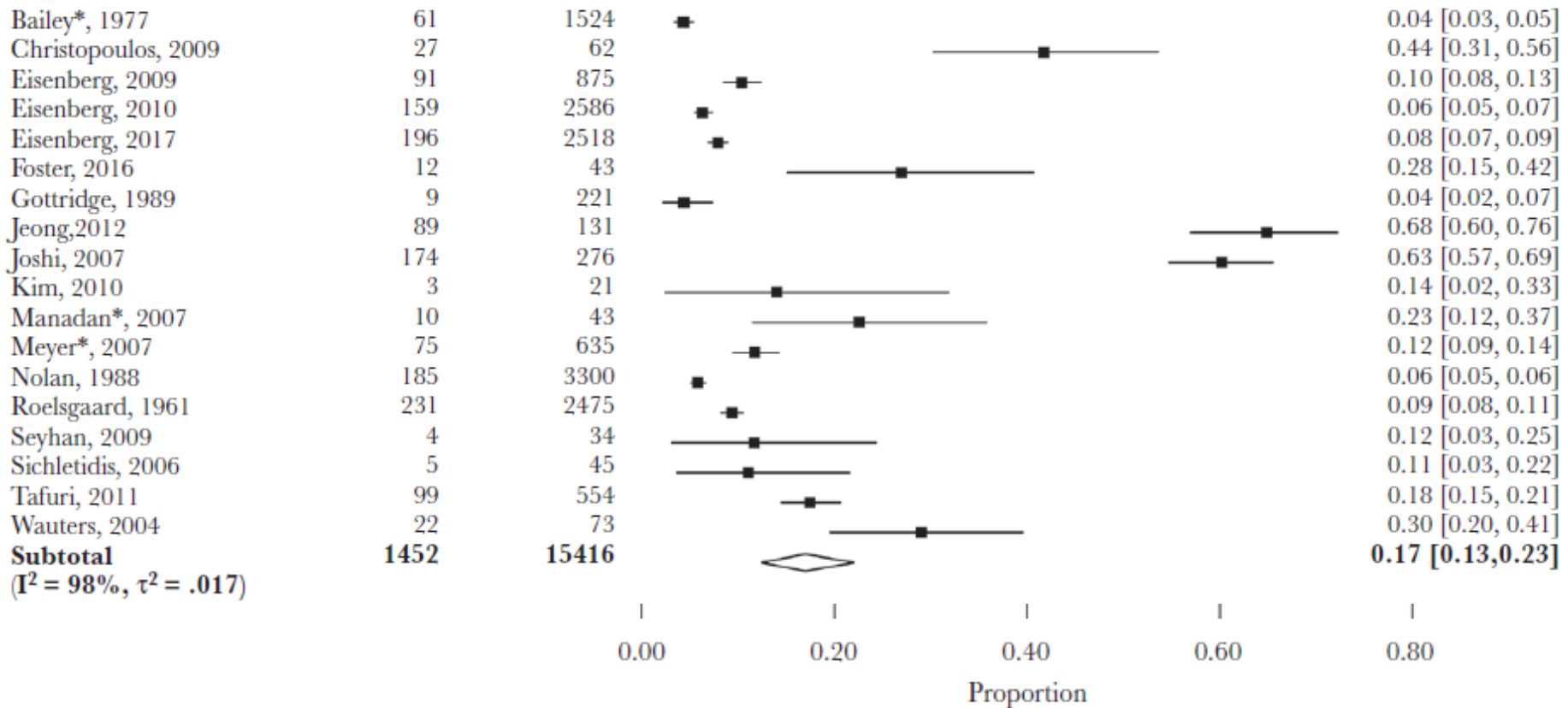
- Systematic review and meta-analysis:



# How sensitive are X ray findings?

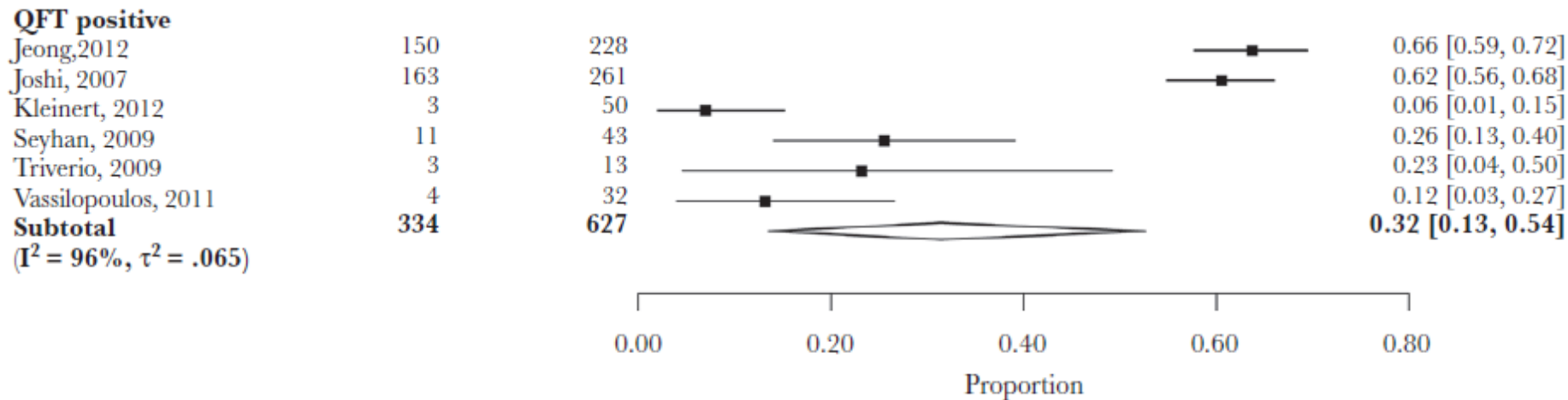
- Systematic review and meta-analysis:

## TST ≥ 10 mm



# How sensitive are X ray findings?

- Systematic review and meta-analysis:



Welke afwijkingen zijn specifiek voor TB? 

# Welke afwijkingen zijn specifiek voor TB?

- Blinded assessment of chest X-rays in cohort:

Characteristics	no LTBI	possible LTBI (borderline QFT only)	LTBI	All	p value
	N=46	N=55	N=135	N=236	
Prespecified signs of latent TB on CXR	28/46 (60.9%)	23/55 (41.8%)	65/135 (48.1%)	116/236 (49.2%)	0.15
Fibrotic scar any size	13/46 (28.3%)	15/55 (27.3%)	19/135 (14.1%)	47/236 (19.9%)	0.034
Fibrotic scar $\geq 2 \text{ cm}^2$	0/44 (0%)	12/54 (22.2%)	15/135 (11.1%)	27/233 (11.6%)*	0.003
Fibrotic scar any size with volume loss	11/46 (23.9%)	9/55 (16.4%)	13/135 (9.6%)	33/236 (14.0%)	0.046
<b>Calcified nodules</b>	8/46 (17.4%)	9/55 (16.4%)	18/135 (13.3%)	35/236 (14.8%)	0.75
Size of largest nodule					0.053
<1.5mm	6/8 (75.0%)	0/9 (0%)	4/18 (22.2%)	10/35 (28.6%)	
$\geq 1.5 \text{ mm}$	2/8 (25.0%)	9/9 (100%)	14/18 (77.8%)	25/35 (71.4%)	0.002
1.5 to 3mm	1/8 (12.5%)	4/9 (44.4%)	6/18 (33.3%)	11/35 (31.4%)	
3 to 10mm	1/8 (12.5%)	4/9 (44.4%)	6/18 (33.3%)	11/35 (31.4%)	
$\geq 10\text{mm}$	0/8 (0%)	1/9 (11.1%)	2/18 (11.1%)	3/35 (8.6%)	
Non-calcified nodule	3/46 (6.5%)	2/55 (3.6%)	10/135 (7.4%)	15/236 (6.4%)	0.71
Pleural thickening	12/46 (26.1%)	8/55 (14.5%)	37/135 (27.4%)	57/236 (24.2%)	0.16

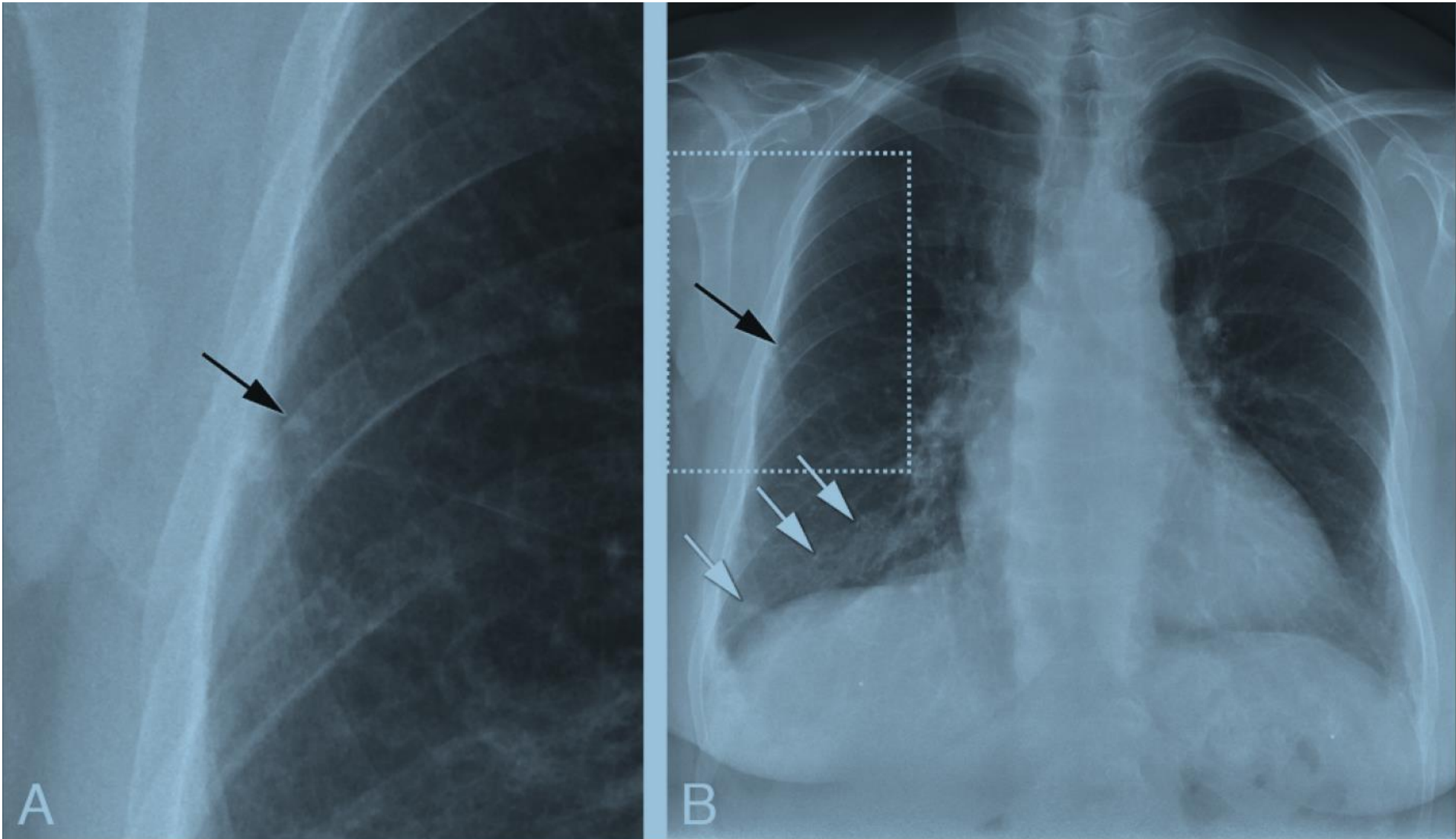


# How sensitive are X ray findings?

- Systematic review and meta-analysis:

Characteristics	N Studies [reference number]	N Individuals <sup>a</sup>	(Pooled) Proportion of Individuals With Lesions on CXR <sup>b</sup> (95% CI)
<b>Patients with LTBI</b>			
Pleural thickening	9 [19–21, 23, 26, 27, 33, 37, 39]	12 883	0.02 (0.01; 0.03)
Calcified nodule	7 [19–21, 23, 26, 33, 39]	7108	0.07 (0.02; 0.15)
Noncalcified nodule	6 [19–21, 23, 33, 39]	6573	0.01 (0.00; 0.02)
Fibrotic scarring	7 [19–21, 23, 26, 33, 39]	7108	0.02 (0.01; 0.05)
<b>Patients without LTBI</b>			
Pleural thickening	2 [37, 39]	3039	0.01 (0.00; 0.04)
Calcified nodule	1 [39]	568	0
Noncalcified nodule	1 [39]	568	0
Fibrotic scarring	1[39]	568	0

# Welke afwijkingen wijzen op TBI?



# Thoraxfoto? CT?

# Trends in LUMC 2000-2018

Characteristic	CXR <i>N</i> = 273	CT <i>N</i> = 76	<i>p</i> value
Lesions on chest imaging <sup>a</sup>	62/273 (22.7)	<< 53/76 (69.7)	< 0.001
Calcified nodule	19/273 (7.0)	<< 32/76 (42.1)	< 0.001
Non-calcified nodule	17/273 (6.2)	<< 22/76 (28.9)	< 0.001
Fibrotic scarring	9/273 (3.3)	<< 8/76 (10.5)	0.007
Pleural thickening	13/273 (4.8)	7/76 (9.2)	0.22
Other	11/273 (4.0)	3/76 (3.9)	1.00

# Ultra low dose CT voor screening?

## Risk of reactivation vs Risk of underlying disease

- Liver failure
- Screening pretransplant

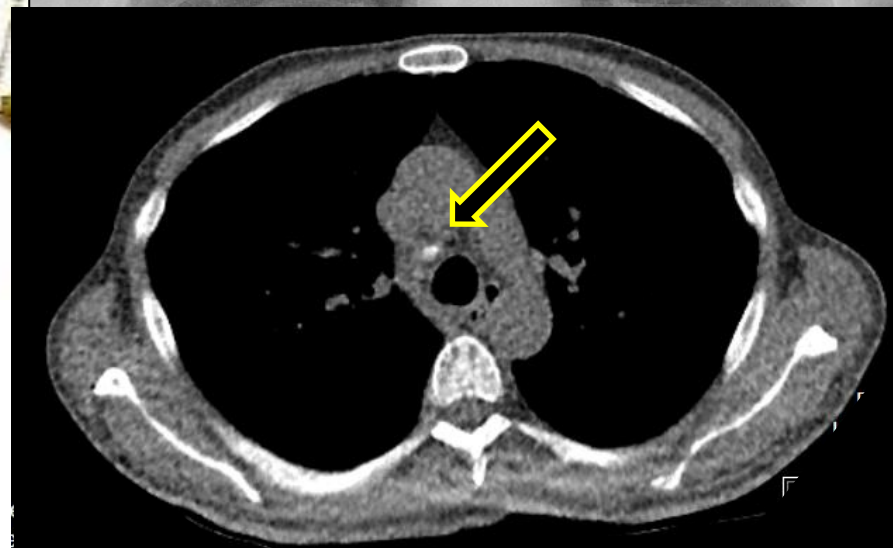
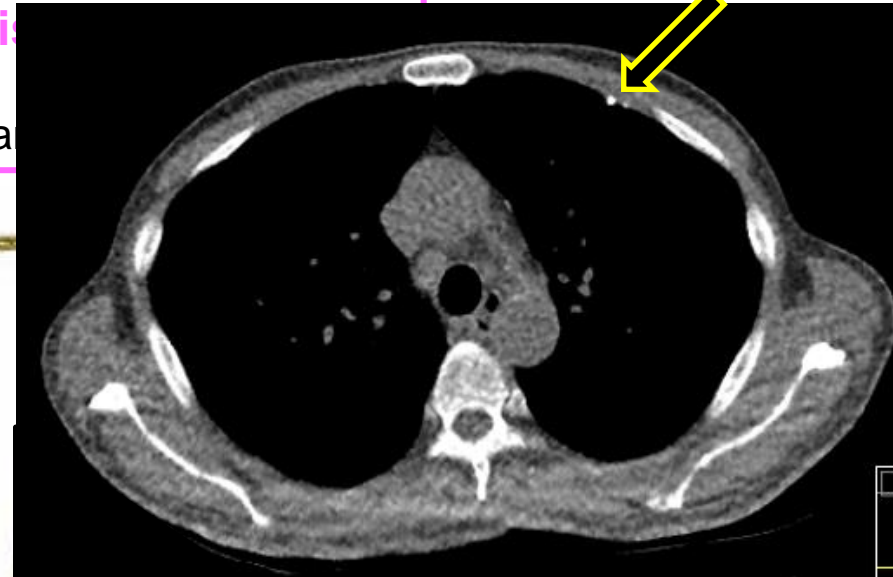
## Risk of LTBI

### *A priori*

- 1966 Afghanistan

### *A posteriori*

- TST 25 mm
- QFN TB1 4.07 IU/mL  
TB2 4.62 IU/mL
- Chest X ray: normal
- ULDCT:



# Studie ultra low dose CT voor screening?

- N=36 patienten met TB infectie
- X vs CT: probability TB infection (2 radiologists independent assessment/ consensus)
- 1: unlikely; 2: possible; 3: probable; 4: very likely

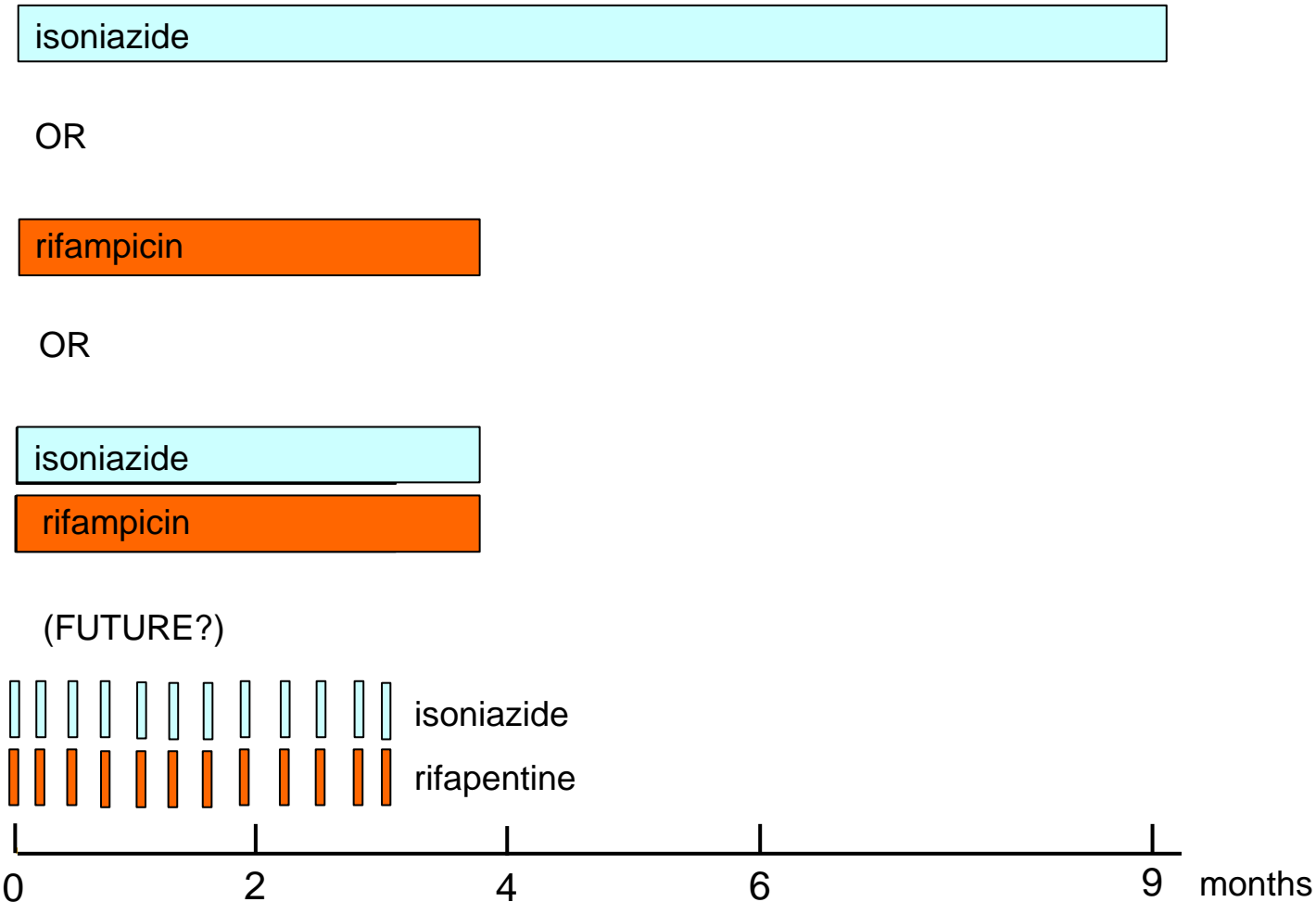
		ULDCT			
		1	2	3	4
CXR	1	16	4	5	0
	2	1	4	4	1
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	1

Q: Welke setting zou je ULDCT doen?

# Treatment of latent TB infection



# Treatment of latent TB infection



- **Lobue et al. *Respirology* 2010;15:603-622**
- *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 5;7:CD007545
- *Sterling et al. NEJM* 2011;365:2155-66



# Hoe maak je een keuze?

- Welke is effectiever?
- Welke is veiliger?

# Treatment of latent TB infection

isoniazide

versus

rifampicin

Variable	Isoniazid (N=2809)	Rifampin (N=2887)	Risk Difference (95% CI)	P Value
Treatment completed — no. (%)†	1890 (63.2)	2382 (78.8)	15.1 (12.7–17.4)	<0.001
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (–0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (–0.23 to 0.22)	0.98
Grade 3 or 4 hepatotoxic event	50 (1.8)	8 (0.3)	–1.5 (–2.0 to –1.0)	<0.001

*Menzies NEJM 2018 379:440-53.*

*Ook interessant: Campbell et al. Lancet Infect Dis 2020; 20: 318–29*

*Sterling et al. MMWR 2020;69(1): 1-11*

# Rifampicine



## Risk of reactivation vs Risk of underlying disease

- Type & duration of immunosuppression
- Cause/indication for immunosuppression

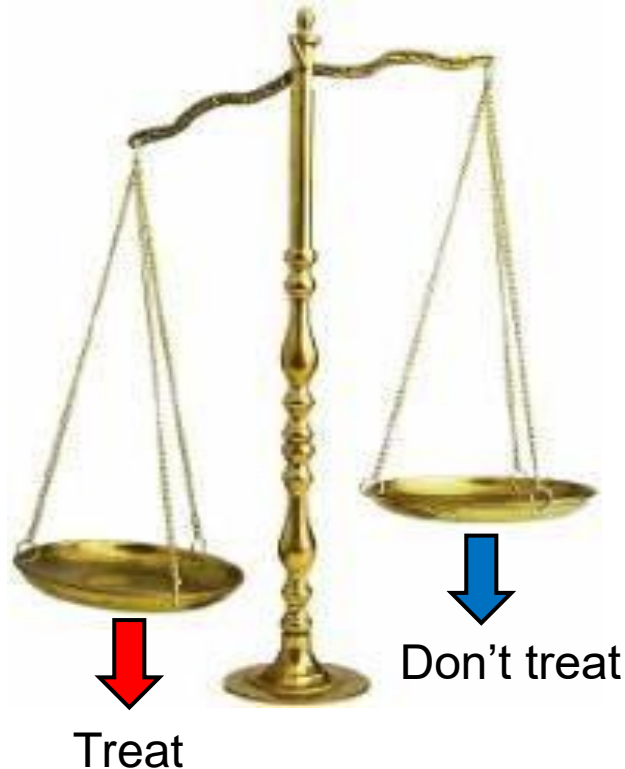
## Risk of LTBI

### *A priori*

- (age, origin)

### *A posteriori*

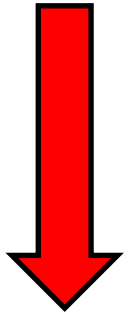
- Exposure history
- (past) TST
- IGRA
- Chest X ray
- Other information



## Risk of side effects of treatment LTBI

- Age
- Comorbidity
- Co-medication
- Liver disease
- Alcohol

# Better safe than sorry



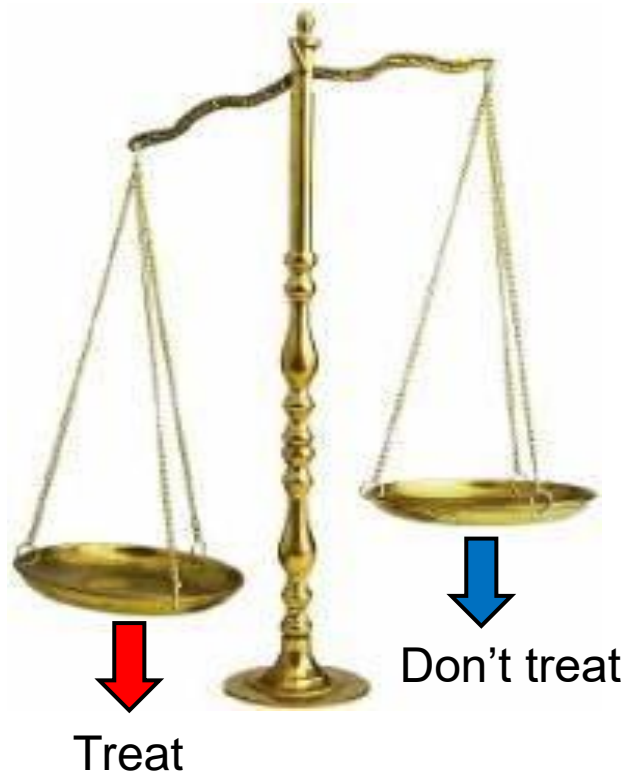
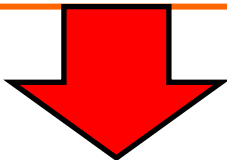
## Risk of LTBI

### *A priori*

- (age, origin)

### *A posteriori*

- Exposure history
- (past) TST
- IGRA
- Chest X ray
- Other information



Treat if reasonable risk of latent TB infection and risk of reactivation

# Take home messages

- Screen bij een verhoogd risico op TB reactivatie (en als het in de bijsluiter staat)
- Screen bij voorkeur als de patient nog immuuncompetent is
- Voor immuunsuppressie Mantoux + IGRA
  - Mantoux: doen tenzij eerder positief
  - IGRA: borderline uitslag vaak toch door TB infectie
- Negatieve testen sluiten TB infectie niet uit
- De thoraxfoto kan al informatief zijn, ultra low dose CT misschien in de toekomst
- Rifampicine 1<sup>e</sup> keus, tenzij...

