



# Παρουσίαση περιστατικού Παθολογική κλινική 1

ΜΑΡΙΑ ΛΑΓΚΑΔΙΝΟΥ  
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ  
ΕΠΙΜ. Β' ΤΕΠ ΠΠΓΝ Πατρών

# Εισαγωγή

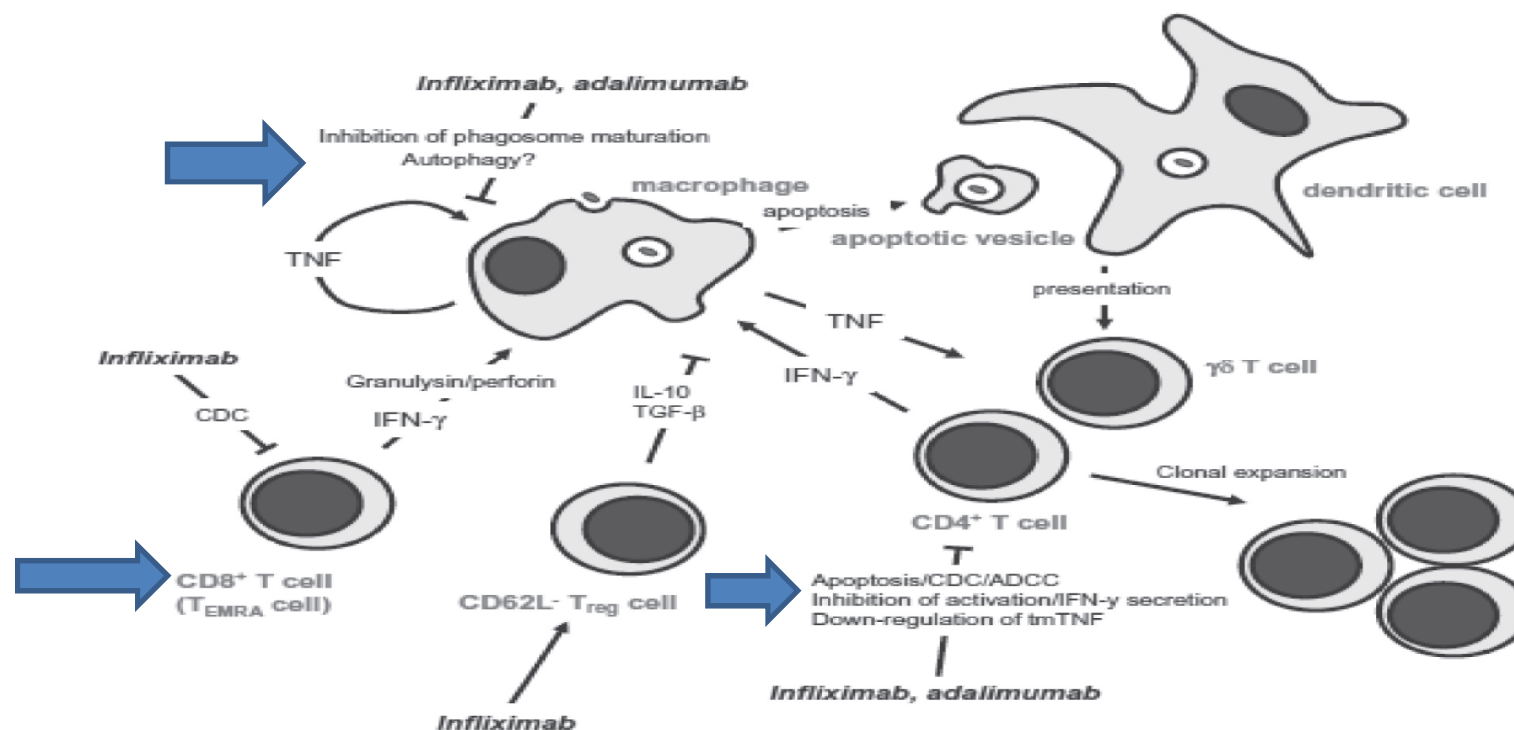
- Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση μια σειράς παθήσεων όπως φλεγμονώδεις αρθροπάθειες (ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα), δερματικές παθήσεις (ψωρίαση) και φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.
- TNF-a: μια κυττοκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτών των νοσημάτων. Για το λόγο αυτό αποτελεί κύριο μώριο-στόχο των βιολογικών θεραπειών με αναστολείς TNF-a.
- Πέντε γνωστοί TNF-a αναστολείς: infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab , etanercept

# Εισαγωγή

- Η ανοσοτροποποιητική τους δράση, συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, μια και ο TNF- $\alpha$ , είναι κυττοκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων όπως *Histoplasma capsulatum*, *Listeria monocytogenes* *Mycobacterium tuberculosis* κ.α

# Εισαγωγή

- Kaene και συν, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν αυξημένη επίπτωση της φυματίωσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με αναστολείς TNF-α (*N Engl J of Med* 2001)
- Η αναγνώριση αυξημένου κινδύνου ειδικά για την αναζωπύρωση της φυματίωσης σε ασθενείς υπό θεραπεία με anti-TNFα, οδήγησε στη δημοσίευση μιας σειράς οδηγιών για τον έλεγχο και τη θεραπεία αυτών των ασθενών



**Εικόνα 1.** TNF αναστολείς κι η ανοσολογική απάντηση στη φυματίωση: πιθανά σημεία αλληλεπίδρασης. Μετά τη μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο, η ικανότητα οξίνισης του μακροφάγου εξαρτάται από τον TNF και η ωρίμανσή του αναστέλλεται από τους αναστολείς TNF. Κάποιοι αναστολείς TNF ενοδώνουν επίσης την εξολόθρευση των T κυττάρων (και μονοκυττάρων) με την απόπτωση, την από το συμπλήρωμα εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (CDC) και την εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταροδιαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), ενώ επιτρέπουν την επέκταση των ανοσοκατασταλτικών ρυθμιστικών T κυττάρων. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μειωμένη απάντηση ιντερφερόνης-γ σε συνδυασμό με αυξημένη ιντερλευκίνη-10 που μαζί με άλλα άμεσα anti-TNF αποτελέσματα μπορεί να εξηγήσει την παρατηρούμενη αύξηση της TB αναζωπύρωσης σε ασθενείς που θεραπεύθηκαν με αναστολείς TNF<sup>5</sup>.

# Περιστατικό

## Κλινική εικόνα:

- Άνδρας ηλικίας 68 ετών προσέρχεται λόγω επιδείνωσης προϋπάρχοντος άλγους περιφερικών αρθρώσεων άμφω, οιδήματος, πρωινής δυσκαμψίας και αισθήματος κόπωσης
- Είχε λάβει αγωγή με ΜΣΑΦ αρχικά
- Λόγω μη ανταπόκρισης στην αγωγή του προστέθηκαν κορτικοστεροειδή, τα οποία διέκοψε με δική του πρωτοβουλία

# Ατομικό ιστορικό

- Ιστορικό έκθεσης σε TB σε νεαρή ηλικία (ενδοοικογενειακά)-είχε λάβει προφύλαξη
- Αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή
- χ/α: σκωληκοειδεκτομή

# Αντικειμενική εξέταση

- Οίδημα και έντονο άλγος στις ΜΚΦ, ΦΦΑ και ΠΔΚ άμφω
- Λοιπός κλινικός έλεγχος: κ.φ



# Εργαστηριακός έλεγχος

| Παράμετρος       | Τιμές                |
|------------------|----------------------|
| WBC              | 11.000 K/ $\mu$ L    |
| Urea /Creatinine | 40mg/dl/1.2mg/dl     |
| SGOT/SGPT        | 32U/l/38U/l          |
| CPK              | 34mg/dl              |
| LDH              | 134mg/dl             |
| TKE              | 92mm                 |
| CRP              | 12                   |
| RF<br>anti-CCP   | (+)<br>140(<20 u/ml) |
| ANA              | (-),1/80             |

# Διάγνωση

- Οροθετική ρευματοειδής αρθρίτιδα

# Ακτινολογικός έλεγχος



# Λοιπός έλεγχος

- HIV(-)
- Ηπατίτιδες B,C (-)
- Mantoux (-): ερυθρότητα χωρίς σκληρία



- Μετά από πολλαπλές θεραπείες ο ασθενής ξεκίνησε βιολογικό παράγοντα (2 μήνες μετά τη διάγνωση)



ADELIMUMAB 40mg / εβδομάδα

- 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, υποχώρηση των συμπτωμάτων

# Αλλά.....

- Ο ασθενής εμφάνισε:
  1. Ξηρό βήχα
  2. Νυκτερινές εφιδρώσεις
  3. Κόπωση και απώλεια βάρους
- Χωρίς πυρετό
- Αντικειμενική εξέταση: ουδέν παθολογικό

# Νέα Mantoux:



25mm σκληρία

# Το επόμενο βήμα:

- Διακοπή του βιολογικού παράγοντα
- Διαγνωστικές εξετάσεις για διάγνωση TB:
  - κ/ες και χρώσεις Ziehl-Neelsen στα πτύελα(+)
  - Βρογχοσκόπηση και BAL: κ/ες, χρώσεις Z-N, PCR (+)
  - Αξονική θώρακος: πυλαία λεμφαδενοπάθεια





# Έναρξη Θεραπείας για TB

- Ισονιαζίδη 300mg /ημέρα
  - Ριφαμπικίνη 600mg/ημέρα
  - Πυραζιναμίδα 2gr/ημέρα
  - Εθαμβουτόλη 1500mg/ημέρα
- 
- 4πλό σχήμα για 2 μήνες και συνέχιση με ισονιαζίδη/ριφαμπικίνη για 7 μήνες επιπλέον

Πόσο ασφαλείς είμαστε με τη  
χορήγηση βιολογικού παράγοντα  
σε ασθενή με ιστορικό ή μη TB ?  
Ποιος έλεγχος θα πρέπει να  
προηγείται, ποιές οι θεραπευτικές  
παρεμβάσεις και ποιό το follow up  
των ασθενών ?



# Tb και βιολογικές θεραπείες

- Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης κατά την λήψη βιολογικών παραγόντων εκτιμάται σε 8-12 φορές υψηλότερος σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου και 24-40 φορές υψηλότερος σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα, συγκριτικά με αυτόν του γενικού πληθυσμού
- Οι περισσότερες από τις ενεργείς φυματιώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα οφείλονται σε αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης.

**Table 1**  
**Recent studies of tuberculosis and biological therapy**

| Reference, Year                           | Study Type              | Location and Period          | Person-Years                     | TB Rate<br>(per 100,000<br>Person-Years) |
|-------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| Tubach et al, <sup>21</sup> 2009<br>RATIO | Prospective cohort      | France, 2004–2006            | 57,711                           | 116.7                                    |
| Dixon et al, <sup>22</sup> 2010<br>BSRBR  | Prospective cohort      | Great Britain, 2001–<br>2008 | 28,447<br>(on drug) <sup>a</sup> | 95                                       |
| Kim et al, <sup>23</sup> 2011             | Retrospective<br>cohort | South Korea, 2002–<br>2009   | 1784                             | 561                                      |
| Lee et al, <sup>24</sup> 2013             | Retrospective<br>cohort | South Korea, 2002–<br>2011   | 1717                             | 519                                      |
| Winthrop et al, <sup>25</sup><br>2013     | Retrospective<br>cohort | United States, 2000–<br>2008 | 20,330                           | 49                                       |
| Abreu et al, <sup>26</sup> 2013           | Retrospective<br>cohort | Portugal, 2001–2012          | NR                               | 1337 (INF), 792<br>(ADA), 405<br>(ETN)   |
| Yoo et al, <sup>27</sup> 2014             | Retrospective<br>cohort | South Korea, 2005–<br>2011   | 231                              | 1300                                     |
| Baddley et al, <sup>9</sup> 2014<br>SABER | Retrospective<br>cohort | United States, 1998–<br>2007 | 22,275                           | 36                                       |
| Arkema et al, <sup>28</sup> 2015          | Prospective cohort      | Sweden, 2002–2011            | 48,228                           | 39.4                                     |

**Paul A. Bryant et al, Opportunistic infections in Biological therapy,  
Risk and Prevention, Febr. 2017, 43(1), pg 27–41**

# Tb και βιολογικές θεραπείες

- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε περίπτωση θεραπείας με anti-TNFα μονοκλωνικά αντισώματα συγκριτικά με θεραπείες που περιλαμβάνουν διαλυτούς υποδοχείς TNFα ή οποιαδήποτε άλλη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.



# Επιδημιολογικά δεδομένα- Βρετανία

## Βιολογικός παράγοντας

- Etanercept
- Infliximab
- Adelimumab

## Ετήσια επίπτωση TB

39/100.000  
136/100.000  
144/100.000

- *Dixon WG et al Ann Rheum Disease 2010;69:522-8*
- *Xi Xie et al, Journal of Microbiology, Immunology and Infection(2014) 47,268-274*

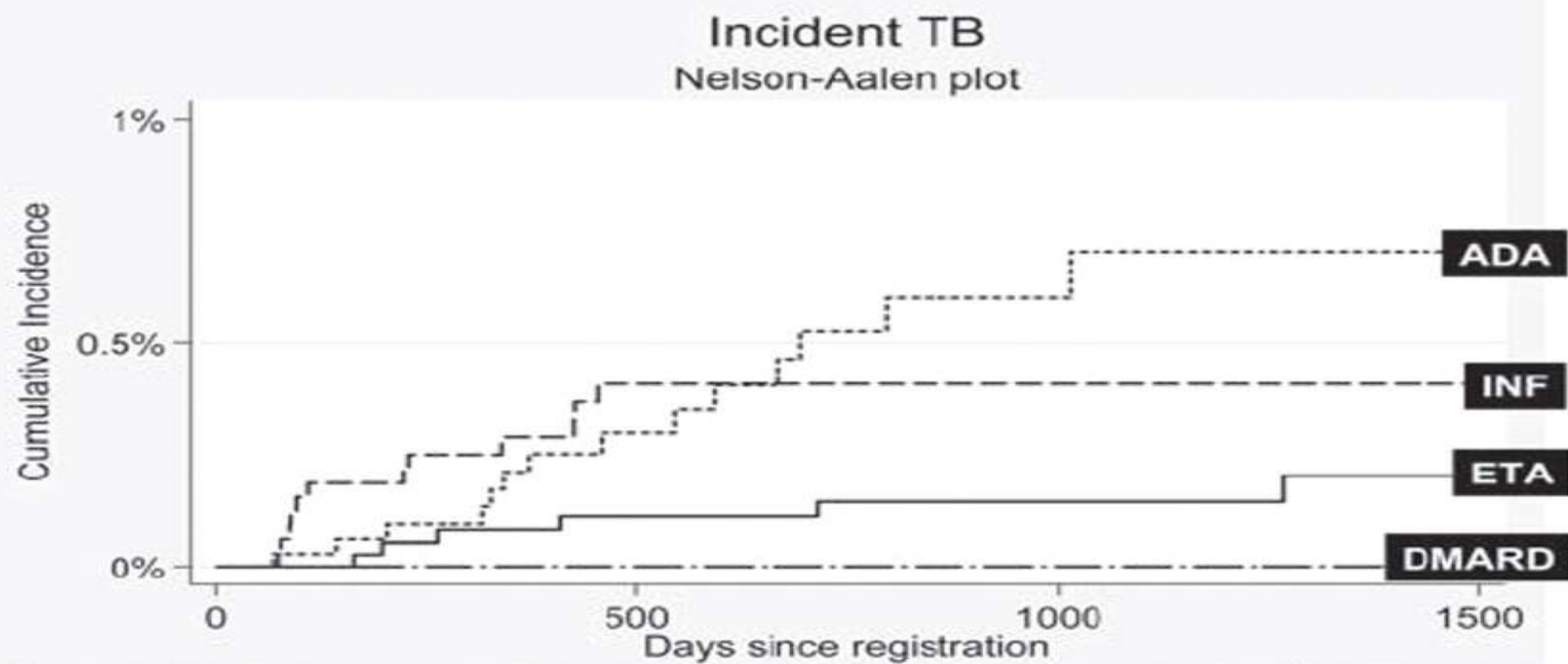
# Επιδημιολογικά δεδομένα- Γαλλία

Βιολογικός Παράγοντας      Ετήσια επίπτωση TB

|              |               |
|--------------|---------------|
| • Etanercept | 9.3/100.000   |
| • Infliximab | 187.5/100.000 |
| • Adelimumab | 215.0/100.000 |

8,7/100.000 στο γενικό πληθυσμό

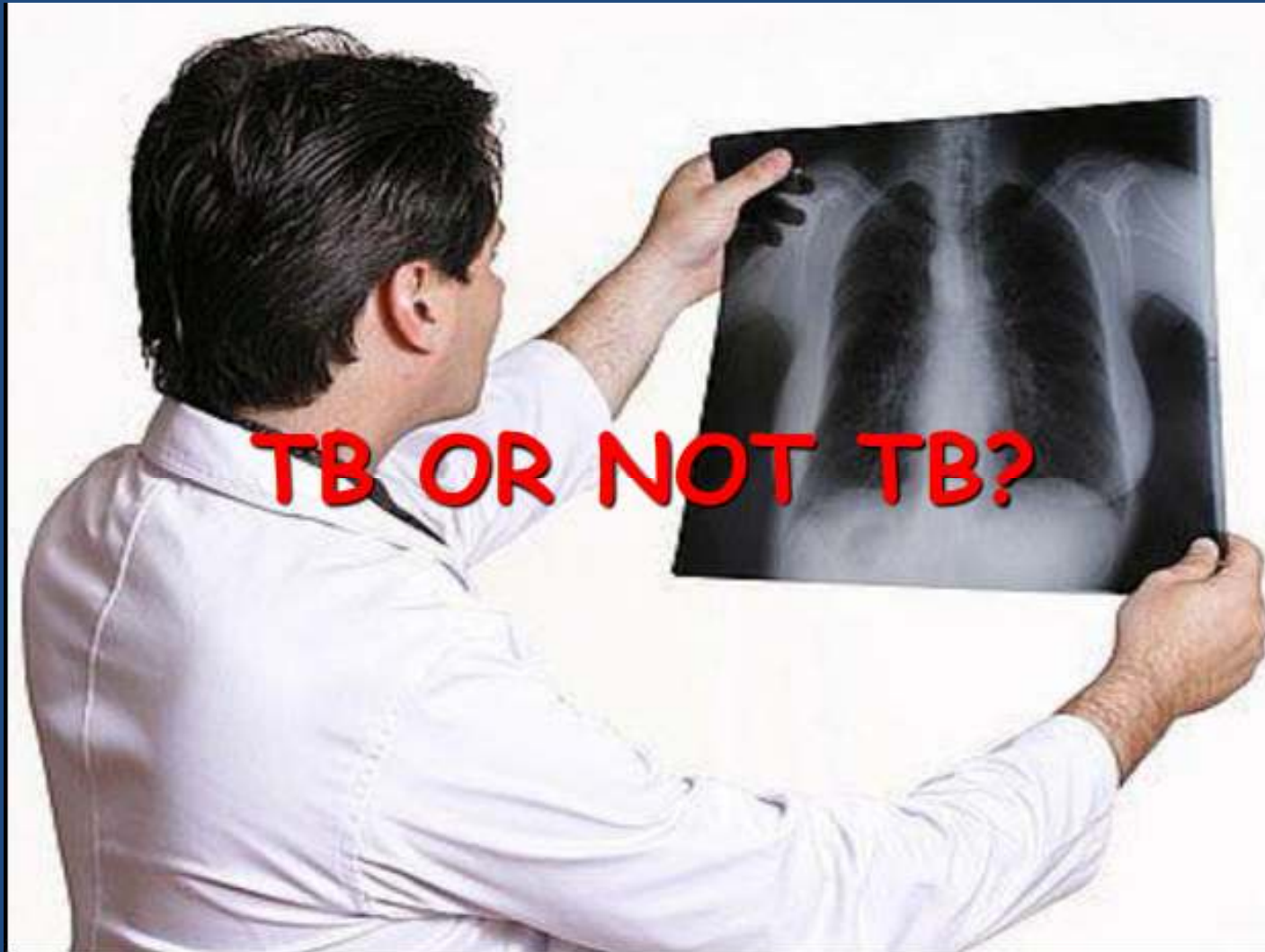
- *Tubach F, et al, Arthritis Rheum. 2009;60:1884-94*
- *Xi Xie et al, journal of Microbiology, Immunology and Infection(2014)47,268-274*



| Drug  | Registration<br>(entry to study) | 1 year<br>(365 days) | 2 years<br>(730 days) | 3 years<br>(1095 days) | 4 years<br>(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                    |

- *Annals of Rheumatic diseases*, 69(3):522-8 · October 2009





# Ποιούς ελέγχουμε?

Όλους τους ασθενείς

Παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσα TB:

- Διαμονή σε περιοχή με αυξημένη επίπτωση TB για >3 μήνες
- Στενή επαφή με άτομο με επιβεβαιωμένη νόσο
- Λήψη θεραπείας στο παρελθόν για TB

# Πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα...

- Σε κάθε ασθενή πριν θα πρέπει:
  - Να λαμβάνεται ιστορικό
  - Να γίνεται α/α Θώρακος
  - Να γίνονται τα τεστ ανοσολογικής μνήμης (Mantoux, μέτρηση ιντερφερόνης  $\gamma$ , IGRAs)

# Διάγνωση λανθάνουσας φυματίωσης πριν από την έναρξη βιολογικής θεραπείας

- Κανένα τεστ δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει ανάμεσα σε ενεργό και λανθάνουσα φυματίωση

# Ποιό TB test να προτιμάται πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα;

## Tables

Table 1| Comparison of the tuberculin skin test and interferon  $\gamma$  release assays

| Tuberculin skin test                                                                       | Interferon $\gamma$ release assays                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>False negatives</b>                                                                     |                                                                                                                                                                           |
| Higher rate in patients taking corticosteroids (lower sensitivity) <sup>2</sup>            | Lower rate in patients taking corticosteroids (higher sensitivity) <sup>2</sup>                                                                                           |
|                                                                                            | Interferon $\gamma$ release assays have similar sensitivity to tuberculin skin tests for the detection of latent tuberculosis in patients with HIV infection <sup>5</sup> |
| <b>False positives</b>                                                                     |                                                                                                                                                                           |
| Higher rate in BCG vaccinated people (lower specificity) <sup>3</sup>                      | Lower rate in BCG vaccinated people (higher specificity) <sup>5</sup>                                                                                                     |
| Higher rate of false positives in patients with non-tuberculous mycobacterium <sup>4</sup> |                                                                                                                                                                           |
| <b>Practical considerations</b>                                                            |                                                                                                                                                                           |
| Laboratory infrastructure not needed <sup>4</sup>                                          | Laboratory infrastructure needed <sup>4</sup>                                                                                                                             |
| Errors in administering or interpreting the test <sup>6</sup>                              | Indeterminate results <sup>8</sup>                                                                                                                                        |
| Patient needs to return to clinic for second reading <sup>7</sup>                          | Ease of testing; one blood test <sup>4</sup>                                                                                                                              |
|                                                                                            | Discrepancies between the two commercially available tests <sup>9</sup>                                                                                                   |
| <b>Costs</b>                                                                               |                                                                                                                                                                           |
| Low material costs <sup>4</sup>                                                            | Higher costs <sup>4</sup>                                                                                                                                                 |

**Καμία μέθοδος δεν έχει 100% ευαισθησία ή ειδικότητα**

# Ποιό TB test να προτιμάται πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα;

## Κατευθυντήριες Οδηγίες

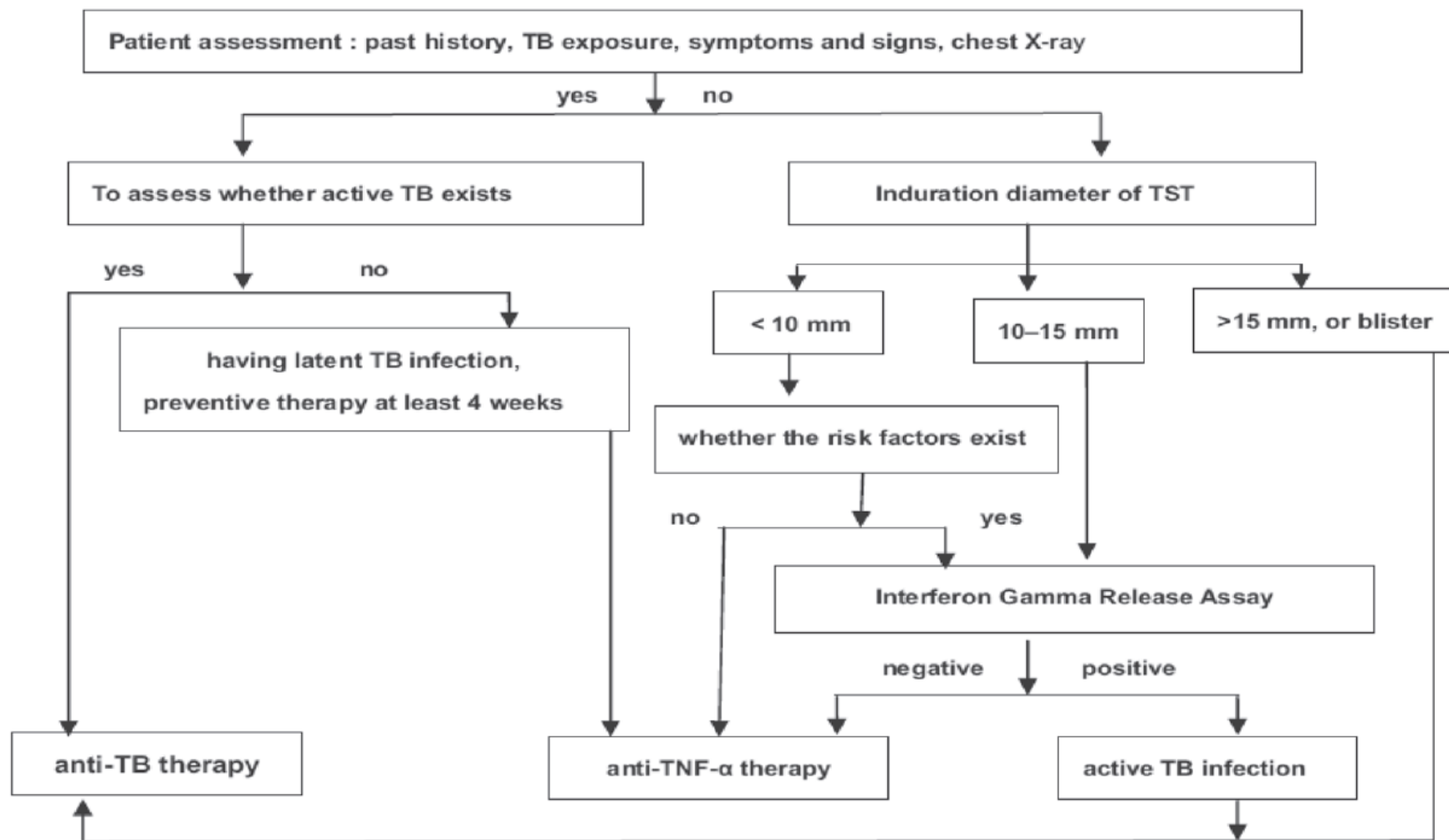
| Agency and/or country or region, year                                                                                         | LTBI screening tests                                                                                                                                                                                                        | LTBI treatment regimen (duration in months, medication) | Anti-TNF- $\alpha$ starting delay                                                                       | Repeat testing                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Centers for Disease Control and Prevention, United States, 2004 and 2010 (update) ( <a href="#">54</a> , <a href="#">55</a> ) | TST or IGRA, combined use of TST and IGRA supported<br>Positive TST: $\geq 5$ mm                                                                                                                                            | 9H                                                      | No definite recommendation, completion of LTBI treatment before anti-TNF- $\alpha$ therapy, if possible | Only in individuals at increased risk for TB infection                     |
| American College of Rheumatology, United States ( <a href="#">56</a> )                                                        | TST or IGRA                                                                                                                                                                                                                 | Not specified                                           | 1 mo                                                                                                    | Annually in individuals with risk factor for future or ongoing TB exposure |
| Canada, 2013 ( <a href="#">57</a> )                                                                                           | TST or IGRA, combined (sequential) use of TST and IGRA supported                                                                                                                                                            | 9H                                                      | No recommendation                                                                                       | Only in individuals at increased risk for TB infection                     |
| British Thoracic Society, United Kingdom, 2005 ( <a href="#">58</a> )                                                         | Use of risk stratification tables (and chest X ray) for patients on IST. TST performed only in patients not on IST (positive TST is $\geq 15$ mm in BCG-vaccinated patients and $\geq 5$ mm in non-BCG-vaccinated patients) | 6H<br>3RH                                               | $\geq 2$ mo<br>Delay until completed LTBI treatment if abnormal chest X ray, history of TB              | Not specified                                                              |
| France, 2003 ( <a href="#">59</a> , <a href="#">60</a> )                                                                      | TST only<br>Positive TST: $\geq 10$ mm                                                                                                                                                                                      | 2RZ<br>3RH<br>9H                                        | $\geq 3$ wks                                                                                            | Not specified                                                              |
| Switzerland, 2007 ( <a href="#">61</a> )                                                                                      | IGRA only                                                                                                                                                                                                                   | 9H<br>4R                                                | 1 mo                                                                                                    | Not specified                                                              |
| TBNET International consensus, Europe ( <a href="#">23</a> )                                                                  | TST or IGRA, TST performed only in patients without BCG.<br>Positive TST: $\geq 10$ mm                                                                                                                                      | 9–12H<br>3RH                                            | 4 wks                                                                                                   | Not specified                                                              |

# Αποτελέσματα Mantoux και έναρξη βιολογικού παράγοντα:

- Διάμετρος σκληρίας <10mm, χωρίς εικόνα συμβατή με TB: δυνατότητα έναρξης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα
- Διάμετρος σκληρίας >10mm και <15mm, χωρίς εικόνα συμβατή με TB: η έναρξη βιολογικού παράγοντα εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενή και προτείνεται προφύλαξη
- Διάμετρος σκληρίας >15mm ή <15mm με φυσαλίδα ή νέκρωση: έναρξη βιολογικού παράγοντα μόνο μετά από λήψη θεραπείας

• *Xi Xie et al, journal of Microbiology, Immunology and Infection(2014)47,268-274*





*Τουμπής-Βογιατζάκης, Φυματίωση, Τεύχος 28(4), Αθήνα 2016,*



# Προτεινόμενα «σημεία» ελέγχου

- History of previous TB checked? (Y/N)
- Chest radiograph within 3 months of starting anti-TNF- $\alpha$  treatment? (Y/N)
- Chest radiograph normal? (Y/N)
- If abnormal, referred to TB specialist? (Y/N)
- Tuberculin skin test possible before treatment? (Y/N)
- If no, referred for risk stratification? (Y/N)
- If skin test performed, is it positive? (Y/N)
- If risk stratification performed, given treatment for latent TB infection? (Y/N)

# Λανθάνουσα Φυματίωση

- Σε περίπτωση LTBI ➡ θεραπεία με INH για 9 μήνες
- Έναρξη παράγοντα τουλάχιστο 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της προφυλακτικής θεραπείας
- Σε περίπτωση παρουσίας ακτινολογικών ευρημάτων, προτείνεται η έναρξη παράγοντα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Αποφυγή έκθεσης

# Ενεργός φυματίωση

- Ασθενείς με TST/IGRA (+), ακτινολογικά ευρήματα: διηθήματα, κοιλότητες, πλευριτικές συλλογές, λεμφαδενοπάθεια ± συμπτώματα που εγείρουν την υποψία της ενεργού νόσου θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο



- κ/ες-χρώσεις πτυέλων, βρογχοσκόπηση και κ/ες-χρώσεις-PCR βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος
- Έναρξη αντιφυματικής αγωγής πριν την έναρξη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα

# Ενεργός φυματίωση επί anti-TNFα

- **Διακοπή anti-TNFα**

- Προσοχή: υπάρχει περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του βιολογικού παράγοντα (IRIS, σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης)
- Έναρξη αντιφυματικής αγωγής

# Επανέναρξη anti-TNFα

- Η επανέναρξη του βιολογικού παράγοντα είναι ασφαλής μετά την επιτυχή ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής
- Αν η ανάγκη για επανέναρξη είναι επείγουσα: μπορεί να γίνει μετά από ολοκλήρωση της εντατικής φάσης θεραπείας (2 μήνες από την έναρξη της αγωγής) και εφόσον ο ασθενής εμφανίζει καλή ανταπόκριση.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά 6μηνο για 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας

• *Tae Sun Shim Tuberc Respir Dis 2014;76:261-268*

**Table 1. Summary of recommendations regarding LTBI diagnosis and treatment in patients on anti-TNF therapy<sup>17</sup>**

Persons who will receive a TNF antagonist should be assessed for TB infection.

Baseline studies including prior TB treatment, TB contacts, and current symptoms should be performed and chest X-rays should be obtained. If active TB is suspected, further appropriate studies should be performed.

LTBI is diagnosed using IGRA only or using a combination of both TST and IGRA. In cases where both tests are used, LTBI is diagnosed if any one of these tests is positive (either test positive strategy).

Persons with evidence of TB scars on chest X-rays without a history of adequate treatment are regarded as LTBI without testing for LTBI and treatment is initiated after excluding active TB.

Treatment of LTBI is initiated with confirmation of LTBI. Treatment with a TNF antagonist is recommended after 3–4 weeks of LTBI treatment, but simultaneous initiation of treatment for LTBI with a TNF antagonist can be also considered.

Treatment of LTBI is not indicated for persons with a history of adequate treatment of TB if they are not suspected of active TB.

The LTBI treatment regimens include 9 months of isoniazid, 4 months of rifampicin, or 3 months of isoniazid/rifampicin.

Development of TB during anti-TNF therapy should be observed carefully.

During anti-TNF therapy, contact with infectious TB patients should lead to studies for active TB and LTBI.

During anti-TNF therapy, if a patient closely contacted infectious TB patients, even though the result of the first TST is negative, TST should be repeated after 8–10 weeks and LTBI treatment should be initiated during the window period.

If active TB develops during anti-TNF therapy, TNF antagonists should be stopped and treatment for TB should be initiated. Drug susceptibility tests (rapid tests if possible) should be performed if microbiological tests are positive.

If active TB develops during anti-TNF therapy, re-initiation of a TNF antagonist is considered after 2-months of intensive therapy of TB treatment with good response to TB treatment and drug-sensitive TB.

LTBI: latent tuberculosis infection; TNF: tumor necrosis factor; TB: tuberculosis; IGRA: interferon-gamma releasing assay; TST: tuberculin skin test.



# Take home message.....

- Είναι σημαντικό να διερευνάται η πιθανότητα εμφάνισης φυματίωσης πριν την έναρξη παραγόντων που τροποποιούν τον TNF, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο.
- Δεν ενοχοποιούνται όλοι οι βιολογικοί παράγοντες εξίσου (adal>inflix>etaner.)
- Οι διαδικασίες ελέγχου για τη φυματίωση θα πρέπει να περιλαμβάνουν αξιολόγηση κινδύνου, σημεία και συμπτώματα φυματίωσης, α/α θώρακα, TST και IGRA.
- Αφού αποκλεισθεί η ενεργός TB, η παρουσία θετικής TST  $\geq 5$  mm ή θετικής IGRA αναδεικνύει την πιθανότητα LTBI και πρέπει να χορηγείται θεραπεία για LTBI.

# Take home message...

- Στην περίπτωση πρόσφατης έκθεσης ασθενή σε TB, θεραπεία για LTBI οφείλει να δοθεί ακόμη και εάν ο έλεγχος έχει αποβεί αρνητικός.
- Η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση δεν επαναλαμβάνεται
- Να αξιολογείται η εμφάνιση ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με βιολογικό παράγοντα
- Η ενεργός φυματίωση υπό βιολογικό παράγοντα θεραπεύεται επιθετικά και εφόσον οι παράγοντες διακόπτονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας τίθενται εκ νέου κατά προτίμηση μετά την ολοκλήρωσή της.



Спасибо Gracias | شكر Obrigado Спасибо Dank U  
Grazie Euxαριστω Danke  
Merci Thank You Ngiyabonga Dank U  
Diolch Thank You  
Dank U Diolch Ngiyabonga  
Dzięki Euxαριστω Dank U  
Danke Grazie  
Diolch Gracias Merci  
Terima Kasih Diolch  
Grazie Tack Tack Euxαριστω