MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUTUL DE PNEUMOFTIZIOLOGIE“MARIUS NASTA”

UNITATEA DE ASISTENȚĂ TEHNICĂ ȘI MANAGEMENT - PNPSCT

GHID NAȚIONAL
MANAGEMENTUL TUBERCULOZEI DROGREZISTENTE

Material elaborat sub egida Societății Române de Pneumologie - Secțiunea Tuberculoza

2023

Prefață

Cu toate eforturile depuse în ultimii ani de către autoritățile guvernamentale și specialiștii în domeniu, tuberculoza continuă să fie o problemă de sănătate publică în România, iar formele de boală rezistente la medicația antituberculoasă de primă linie așa cum este rezistența la rifampicină și izoniazidă (TB MDR) reprezintă o prioritate majoră a sistemului de sănătate.

În România, se notifică anual circa 350 cazuri de pacienți cu tuberculoză multidrogrezistentă, iar rata de succes terapeutic pentru aceste forme de boală nu a depășit 50%, așa cum reiese din rapoartele anuale transmise către Centrul European de Control al Bolilor Transmisibile și Organizația Mondială a Sănătății.

Depistarea tardivă ca și rata scazută de vindecare a acestor forme de boală, i-a determinat pe specialiști să intensifice căutările în vederea identificării de noi metode de diagnostic și tratament.

Prezentul document „Ghid Național - Managementul Tuberculozei Drogrezistente" își propune în contextul actualizării de către Organizația Mondială a Sănătății în anul 2022 a recomandărilor privind tratamentul și îngrijirea pacienților cu TB DR pe baza celor mai recente și cuprinzătoare dovezi disponibile, să ofere instrumentul de lucru util oricarui specialist pentru managmentul acestor cazuri.

Ghidul conține informații despre epidemiologia TB DR, definiții și patogenia rezistenței, diagnosticul și tratamentul TB-DR , tratamentul TB-DR în situații speciale, modalitatea de monitorizare a evoluţiei sub tratament, identificarea şi managementul reacţiilor adverse, înregistrarea, monitorizarea şi evaluarea rezultatelor sub tratament, servicii de suport, managementul contacţilor pacienţilor cu TB DR, modalitățile de prevenire şi control al transmiterii infecţiei cu tulpini de M.tuberculosis chimiorezistente ca și managementul medicamentelor TB DR.

Documentul redactat de experții Unității de Asistență Tehnică și Management și ai Societății Române de Pneumologie- Secțiunea TB, a beneficiat de asistența tehnică oferită de expertiza colegilor de la Organizația Mondiala a Sănătății, cărora le multumim pentru suport.

Autorii

AUTORII (în ordinea alfabetică):

Nicoleta Valentina Cioran

Responsabil Departament Monitorizare-Evaluare, Unitatea de Asistență Tehnică şi Management, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Șef Lucrări - Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Medic primar Sănătate Publică și Management
Doctor în Științe Medicale

Andreea Dumitrescu

Psiholog, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta"

Adriana Moisoiu

Responsabil laboratoare TB, Unitatea de Asistență Tehnică şi Management, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Medic primar medicină de laborator Institutul “Marius Nasta” București
Doctor în științe Medicale

Cristian George Popa

Responsabil - TB Management medicamente, Unitatea de Asistență Tehnică şi Management, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Medic primar pneumolog - Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București
Consultant OMS în domeniul Transmiterii tuberculozei
Formator în domeniul pneumologiei

Cristina Marcela Popa

Responsabil -TB MDR/XDR, Unitatea de Asistență Tehnică şi Management, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Medic primar pneumolog - Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București
Formator în domeniul pneumologiei

Gilda Georgeta Popescu

Conf. univ. - Facultatea de Medicină - Universitatea Titu Maiorescu, București
Coordonator National Program Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"
Președinte Subcomisia pentru Controlul Tuberculozei MS
Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale
Formator în domeniul pneumologiei - prevenirea și terapia tuberculozei

Adriana Socaci

Preşedinte Secţiunea Tuberculoza - Societatea Română de Pneumologie
Cadru didactic asociat Facultatea de Medicină-Universitatea de Vest “Vasile Goldiş”Arad
Coordonator Ambulatoriul de Specialitate - Dispensar TB, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeş" Timişoara
Coordonator tehnic judeţean Timiş - Program Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei
Medic primar pneumolog, Doctor în Științe Medicale
Formator în domeniul pneumologiei - prevenirea și terapia tuberculozei

Victor Spînu

Medic primar pneumolog - Doctor în Științe Medicale
Responsabil TB- Cercetare si.Management Proiecte, Unitatea de Asistență Tehnică şi Management, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"

CUPRINS	
1. Introducere	10
2. Epidemiologia TB DR	11
3. Definiții şi patogenia chimiorezistenţei	12
3.1. Definiții chimiorezistenţă	12
3.2. Tipuri de chimiorezistență, după mecanismul de apariție	12
3.3. Dezvoltarea chimiorezistenței-patogenie	14
4. Diagnosticul TB DR	15
4.1. Diagnosticul bacteriologic al TB DR	17
5. Tratamentul cazurilor cu TB DR	22
5.1. Tratamentul cazurilor TB DR	22
5.2. Strategii de tratament în TB DR	24
5.3 Principii generale de tratament pentru TB DR	24
5.3.1. Tratamentul de lungă durată în TB DR	25
5.3.2. Tratamentul de scurtă durată în TB DR	28
5.4. Tratamentul pentru TB sensibilă la rifampicină și rezistenă la izoniazidă (TB Hr)	32
5.5. Reguli pentru inițierea și managementul tratamentului în TB DR	32
5.6. Terapii adjuvante în TB DR	35
6. Tratamentul TB DR în situații speciale	37
6.1. Tratamentul TB DR la copii	37
6.2. Tratamentul TB DR la pacienţii cu forme extrapulmonare	37
6.3. Tratamentul TB DR la pacienţii cu infecție HIV	38
6.4. Tratamentul TB DR la pacienţii cu diabet zaharat	39
6.5. Tratamentul TB DR la pacienţii cu insuficienţă renală	40

6.6. Tratamentul TB DR la pacienţii cu patologie gastrointestinală	42
6.7. Tratamentul TB DR la femeia însărcinată şi postpartum	42
7. Monitorizarea evoluţiei sub tratament a pacienților cu TB DR	44
7.1. Monitorizarea pacienților TB DR sub tratament de lungă durartă	44
7.2 Monitorizarea pacienților TB DR sub tratament de scurtă durată	47
7.3 Monitorizarea pacienților cu TB Hr	49
7.4. Monitorizarea pacientului când este suspectat eşecul terapeutic	50
7.5. Indicaţii pentru întreruperea tratamentului cu durtă lungă/scurtă	50
8. Identificarea şi managementul reacţiilor adverse	51
9. Înregistrarea, monitorizarea şi evaluarea cazurilor TB DR	57
9.1 Termeni și definiții cheie pentru înregistrarea cazurilor TB DR	57
9.2. Înregistrarea informaţiilor privind cazurile TB DR	59
9.3. Monitorizarea cazurilor TB DR	60
9.4. Evaluarea cazurilor TB DR	60
9.5. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB DR	62
10. Alte servicii de suport pentru pacienţii cu TB DR	63
10.1. Servicii de suport şi creşterea aderenţei la tratament	63
10.2. Servicii de paliaţie şi îngrijiri pe termen lung	64
10.3. Reabilitare respiratorie	64
11. Managementul contacţilor pacienţilor cu TB DR	65
11.1. Termeni și definiții utilizate în managementul contacților	65
11.1. Diagnosticul contacţilor pacienţilor cu TB DR	65
11.2. Managementul infecţiei latente în cazul contacţilor pacienţilor cu TB DR	68
12. Prevenirea şi controlul transmiterii infecţiei cu MTB chimiorezistente	69
13. Managementul medicamentelor pentru TB DR	71
Anexe	72

Anexa nr. 1a Grupuri de medicamente utilizate în TB DR (doze și ritm de administrare)	72
Anexa nr.1b Dozarea medicamentelor în tratamentul TB DR în funcție de greutate și vărstă	75
Anexa nr. 2 Fişa de anamneză terapeutică	76
Anexa nr. 3 Informaţii privind pacientul TB DR	77
Anexa nr. 4 Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză	79
Anexa nr. 5 Fişa de tratament pentru cazul de tuberculoză TB DR	80
Anexa nr. 6 Fişa de monitorizare sub tratament a pacientului cu TB DR	81
Anexa nr. 7 Screening pentru sănătate mentală	82
Bibliografie selectivă	83

Lista tabelelor:

Tabelul nr. 1. Factori programatici şi socio-economici care contribuie la apariţia TB DR (pag 13)

Tabelul nr. 2. Clasificarea OMS a medicamentelor antituberculose utilizate în tratamentul TB DR (pag 23)

Tabelul nr. 3. Algoritm pentru structura regimului de lungă durată în TB MDR (pag 27)

Tabelul nr. 4. Dozarea medicamenentelor în regimul BPaLM/BPaL (pag 29)

Tabelul nr. 5. Dozarea medicamentelor componente pentru regimul oral de 9 luni (pag 31)

Tabelul nr. 6 Modificarea dozelor şi ritmului de administrare a medicamentelor antituberculoase în insuficienţa renală (pag 40)

Tabelul nr. 7 Monitorizarea pacienților cu TB DR sub tratament de lungă durată (pag 45)

Tabelul nr.8 .Plan de monitorizare pe parcursul trataentului și post-tratament pentru regimul BPaLM/BPaL (pag 47)

Tabelul nr. 9. Plan de monitorizare pentru regimul oral de 9luni, TB RR/MDR (pag 48)

Tabelul nr. 10. Managementul principalelor reacţii adverse apărute în cursul tratamentului TB DR (pag 51)

Tabelul nr.11. Evaluarea cazurilor TB DR (pag 61)

Tabel nr.12. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB DR (pag 62)

Lista figurilor:

Figura nr. 1. Algoritm de identificare a cazurilor TB DR (pag 16)

Figura nr. 2. Algoritm de diagnostic de laborator al TB DR (pag 19)

Figura nr. 3. Algoritm de laborator al monitorizării bacteriologice a TB DR (pag 21)

Figura nr. 4. Principiul gestionării contacţilor TB, cercul concentric (pag 66)

Figura nr. 5. Algoritm de screening al contacţilor pacienţilor cu TB DR (pag 67)

Listă abrevieri:

ABG = antibiograma, testarea sensibilităţii la substanţele antituberculoase

ADA = Adenozin dezaminidaza

ANMDM = Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale

BAAR = bacili acido-alcoolo-rezistenţi

BPaL =regim de bedaquilină, pretomanid și linezolid

BPaLM = regim de bedaquilină, pretomanid, linezolid și moxifloxacină

DOT = tratament direct observat (Directly Observed Treatment)

DR = drog rezistenţă

DPF = dispensar de pneumoftiziologie

ECG = electrocardiograma

GDF = Global Drug Facility

HIV = virusul imunodeficienţei umane

QFT = Quantiferon TB

IMC = indice de masă corporală (kg/m^2)

LPA MDR TB DR plus = line probe assay, test genetic de amplificare genică pentru identificarea complexului MTB şi a rezistenţelor la HIN şi/sau RMP

LPA MTB DRsl= line probe assay, test genetic de amplificare genică pentru identificarea complexului MTB şi a rezistenţelor la HIN şi/sau RMP sau/şi AGL şi/sau Q

LCR = lichid cefalo-rahidian

OMS = Organizaţia Mondială a Sănătăţii

MTB = Mycobacterium tuberculosis

PNPSCT = Programul Naţional de Prevenire, Supraveghere şi Control al Tuberculozei

TA = tensiune arterială

TCT=test cutanat la tuberculină

TB = tuberculoză

TB DR = TB drogrezistentă

TB DS = TB drogsensibilă

TBEP = TB extrapulmonară

TBP = TB pulmonară

TB Hr = TB sensibilă la rifampicină și rezistentă la izoniazidă

TB RR= TB rezistentă la rifampicină

TB MDR = TB multidrogrezistentă;

TB MDR/RR= TB multidrog sau rezistentă la rifampicină

TB pre-XDR = TB pre-extensivrezistentă;

TB XDR = TB extensivrezistentă;

UATM = Unitatea de Asistenţă Tehnică şi Management

SpO2 = saturaţia O2 măsurată prin pulsoximetrie

Xpert MTB/Rif/ULTRA = test genetic rapid, standardizat, de identificare a complexului M.tuberculosis şi a mutatiilor asociate cu rezistență la RMP

Xpert MTB/XDR= test genetic rapid, standardizat, de identificare a complexului M.tuberculosis si a mutatiilora asociate cu rezistența la H, Q, la medicamente injectabile de linia a II a (Ak, Km, Cpm) și Etm

Medicamente antituberculoase

Ak = amikacină

Amx/clv=acid clavulanic (amoxicilină/ clavulanat)

B, Bdq = bedaquilina

Cfz = clofazimina

Cpm = capreomicina

Cs = cicloserina

Dlm = delamanid

E, ETB = etambutol

Etm = etionamida

H, HIN = Izoniazidă

Ipm-Cln = imipenem - cilastatin

Km = kanamicina

Lfx = levofloxacin

L, Lnz = linezolid

Ofl = ofloxacin

Mfx = moxifloxacin

Mpn = meropenem

Pa= Pretomanid

PAS = acid para- aminosalicilic

Ptm = protionamida

Q = Fluorochinolone

RMP, RIF, R = Rifampicină

S = streptomicină

Tzd = terizidona

Z, PZM = pirazinamidă

1. Introducere

În ciuda progresului notabil din ultimul deceniu, tuberculoza (TB) rămâne o problemă reală de sănătate publică, cu caracter endemic în multe regiuni ale globului, fiind totodată una din principalele 10 cauze de deces pe plan mondial. Raportul Global al Organizaţiei Mondiale al Sănătăţii (OMS) pentru Tuberculoză, 2021[1], repoziționează atitudinea față de principalele afecțiuni problemă de sănătate publică, menționând printre scopurile, ţintele şi obiectivele de dezvoltare durabilă până în 2030, eliminarea epidemiilor de SIDA, tuberculoză, malarie. Din datele prezentate în raport, 10,6 milioane de persoane au avut tuberculoză şi 1,3 milioane au decedat din cauza bolii în anul 2020. Tuberculoza drogrezistentă (TB DR) continuă să fie o ameninţare majoră la nivel mondial, în ciuda faptului că Strategia EndTB[2] și-a propus diagnosticarea precoce şi tratamentul prompt al tuturor persoanelor, prezentând orice formă de tuberculoză sensibilă sau rezistentă la medicamentele antituberculoase indiferent de vârstă.
Tuberculoza multidrogrezistentă (TB MDR) este forma de tuberculoză cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* rezistent la Isoniazidă şi Rifampicină, cele mai eficiente medicamente antituberculoase asociate în tratamentul standard.

TB MDR, constituie o problemă de gravitate majoră la nivel mondial. Lipsa unui regim MDR sigur şi eficient reprezintă un obstacol major în furnizarea unui tratament adecvat pentru toți pacienţii cu TB MDR activă. Fiecare pacient cu TB MDR netratat sau tratat ineficient poate infecta 3 - 6 persoane susceptibile în fiecare an. Cei care primesc un tratament "adecvat" efectuează in prezent timp de 18 - 24 luni, un regim toxic şi dificil de tolerat, care conduce adesea la abandon[1] terapeutic.

Marile provocări ale eliminării TB DR în prezent sunt: (1) dificultatea asigurării accesului universal la diagnostic rapid şi corect prin extinderea metodelor genetice de identificare a rezistenţei la rifampicină, (2) regimuri de tratament complete, adecvate rezistenţelor identificate, (3) sprijin social şi psihologic pentru pacienţii cu TB DR[1].

2. Epidemiologia TB DR

La nivel mondial[1], în anul 2021, OMS estima apariția unui număr de 10,6 milioane de persoane cu tuberculoză (95% UI: 9,9–11 millioane) și 450 000 (95% UI: 399 000–501 000) pacienți TB noi cu rezistenţă la rifampicină (TB RR), cel mai eficient medicament de primă linie, mai mult cu 3,1% față de anul 2020. În același an, proporția estimată a persoanelor cu TB care au avut TB MDR/RR a fost de 3,6% (95% UI: 2,7–4,4%) printre cazurile noi și 18% (95% UI: 11–26%) printre cele tratate anterior.

Dintre persoanele diagnosticate cu TB pulmonară (TBP) confirmată bacteriologic, 71% au fost testate pentru rezistența la rifampicină. Dintre cei testați, au fost detectate 141 953 de cazuri de TB MDR/RR și 25 038 de cazuri de TB pre-XDR sau TB XDR, rezultând un total combinat de 166 991 la nivel mondial; 161 746 de persoane cu TB DR au fost înrolate în tratament în anul 2021, adică aproximativ una din trei persoane care dezvoltă TB DR în fiecare an[1].

La nivel global, în 2019 (cea mai recentă cohortă de pacienți pentru care sunt disponibile date), rata de succes terapeutic a fost de 60%, reflectând îmbunătățiri constante în ultimii ani de la valoarea de 50% în 2012. În regiunea OMS Europa, rata de succes terapeutic în 2019 a fost de 57%.

Până la sfârșitul anului 2021, 124 de țări foloseau bedaquilina ca parte a schemelor de tratament pentru TB DR (în creștere de la 110 în 2020). Un total de 109 de țări foloseau regimuri cu administrare orală mai lungi (de la 92 în 2020) pentru tratamentul TB RR/MDR, iar 92 utilizau regimuri mai scurte (de la 65 în 2020).

În România, tuberculoza constituie una din problemele prioritare de sănătate publică, iar Strategia Naţională de Control al Tuberculozei 2022 – 2023[3] are la bază direcțiile şi coordonatele stabilite prin Strategia End TB 2015[2] a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii și actualizările esențiale ale Strategiei EnTB din 2022[4] privind acțiunile necesare la nivel mondial/național pentru a atinge obiectivul global de eliminare a tuberculozei.

Cu toate că în România incidența globală a TB (cazuri noi şi recidive) este de departe cea mai ridicată din UE şi una din cele mai ridicate din Regiunea OMS Europeană, în ultimii 15 ani s-a înregistrat o scădere a acesteia cu 72,4% de la un maximum de 142,9 ‰ în 2002, la 39,4‰ în 2021. Mortalitatea s-a redus de la 10,5‰ în 2001 la 3,7‰ în 2021. Rata de succes terapeutic la 12 luni la cazurile noi, pulmonare, confirmate bacteriologic, a crescut de la 78,8% în 2002, până la 83,2% în 2020, menţinându-se la peste 80% în ultimul deceniu.

În ciuda acestor rezultate remarcabile, România înregistrează în continuare una dintre cele mai ridicate incidenţe pentru TB din ţările europene EU/EEA, raportând anual peste 11.000 de cazuri notificate (11.618 în 2019), cu o scădere în anii pandemiei (7693 în 2020 și 7979 în 2021) și 919 decese în rândul românilor cauzate de TB în 2019, ca apoi, numărul să scadă la 784 în 2020 și să crească la 825 în 2021. Aceste date provin din informațiile oferite de către Departamentul de Supraveghere Epidemiologică şi Monitorizare din cadrul Programului Naţional de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei din România și de la Institutul Național de Statistică.

3. Definiţii şi patogenia chimiorezistenței

3.1. Definiţii chimiorezistenţă

Diferitele modele de rezistenţă la medicamentele antituberculoase sunt clasificate în categorii bazate pe rezultatele obținute din investigarea bacteriologică genotipică sau fenotipică[5, 6, 7, 8]:

- **Monorezistenţă**: rezistenţă la un singur medicament antituberculos de primă linie;
- **Polirezistenţă**: rezistență la mai mult de un medicament antituberculos de primă linie, altul decât izoniazidă și rifampicină;
- **Rezistenţă la Izoniazidă (Hr):** rezistența la izoniazidă și sensibilitate la rifampicină;
- **Rezistenţă la rifampicină (RR)**: rezistenţă la rifampicină detectată prim metode genotipice sau fenotipice, cu sau fără rezistenţă la alte medicamente antitubrculoase; include orice rezistenţă la rifampicină, sub formă de monorezistenţă, polirezistenţă, MDR sau XDR;
- **Multidrogrezistenţă (MDR)**: rezistenţă cel puţin la rifampicină și izoniazidă cu sau fără rezistenţă la alte medicamente, dar cu sensibilitate la fluorochinolone (levofloxacina și moxifloxacina) și medicamente din grupul A (bedaquilină sau linezolid);
- **MDR/RR-TB**: se referă fie la TB multidrogrezistentă (TB-MDR), fie la TB rezistentă la rifampicină (TB-RR);
- **Prextensiv drogrezistenţă (pre-XDR)**: rezistenă la rifampicină și izoniazidă și la cel puţin o fluorochinolonă (fie levofloxacină, fie moxifloxacină);
- **Extensiv drogrezistenţă (XDR)**: rezistentă la rifampicină (posibil asociată și rezistentă la izoniazidă) și rezistenţă la cel puţin o fluorochinolonă (fie levofloxacină, fie moxifloxacină) și la cel puţin un alt medicament din “Grupa A” (bedaquilină sau linezolid).

Fiecare tip de chimiorezistenţă corespunde câte unei categorii de caz cu care se operează în Registrul Naţional al Cazurilor de Tuberculoză: TB monorezistentă/polirezistentă, TB Hr, TB RR TB MDR, TB XDR.

3.2. Tipuri de chimiorezistenţă, după mecanismul de apariţie

În prezent sunt definite două tipuri de chimiorezistenţă la medicamentele antituberculoase[5,6]; ele sunt interconectate şi depind de o serie de factori care pot influenţa transmisia sau progresia bolii:

- **Chimiorezistenţa primară (*iniţială*)**: rezistenţă datorată infecţiei cu bacili rezistenţi identificată la pacienţi netrataţi anterior pentru tuberculoză;
- **Chimiorezistenţă secundară (*dobândită*)**: rezistenţă care apare prin selecţia de mutanţi cu rezistenţă în urma unui tratament anterior pentru tuberculoză activă, cu o durată de mai mult de o lună; regimul terapeutic anterior fie a fost necorespunzător, fie au existat alte condiţii care i-au scăzut eficienţa (malabsorbţia medicamentului, interacţiuni medicamentoase care duc la scăderea nivelului seric al medicamentelor).

Cauzele care pot contribui la apariţia chimiorezistenţei sunt redate în tabelul nr.1.[6,7,8,9,10]

Tabelul nr. 1: Factori programatici şi socio-economici care contribuie la apariţia TB DR

Furnizori de servicii medicale: ***Mecanism:*** ***Tratament inadecvat***	***Medicamente inadecvate*** ***Livrare-continuitate /calitate***	***Pacienţi*** ***Administrare incorectă a medicamentelor sau răspuns inadecvat la tratament***
• Protocol de tratament necorespunzătoare • Nerespectarea protocoalelor de tratament • Absenţa recomandărilor naţionale • Instruire inadecvată a personalului medical • Educaţie deficitară a pacienţilor • Absenţa monitorizării tratamentului • Managementul ineficient al reacţiilor adverse pentru medicamentele antituberculoase • Suport insuficient pentru aderenţa la tratamentul TB • Dezavantaje financiare • Organizare inadecvată a programului de control al TB sau/şi finanţare insuficientă	• Medicamente de slabă calitate • Indisponibilitatea anumitor medicamente (lipsă stocuri sau probleme de livrare) • Condiţii de depozitare necorespunzătoare • Doză greşită sau combinaţii neadecvate în regimul terapeutic recomandat • Reglementări legislative ineficiente/ complicate pentru managementul medicamentelor antituberculoase	• Lipsa de informare despre TB • Lipsa mijloacelor de aderenţă la tratament (transport, alimentaţie, suport social etc.) • Efecte adverse la medicamentele antituberculoase • Bariere sociale • Boli asociate: - HIV, - diabet zaharat, - subnutriţie, - malabsorbţie - boli psihice • Abuz de alte substanţe/dependenţă

3.3. Dezvoltarea chimiorezistenţei – patogenie

Tuberculoza activ-evolutivă (tuberculoza boală) presupune existenţa intralezională concomitentă[5,6] de bacili în mai multe faze:

- în multiplicare rapidă, exponenţială;
- în multiplicare lentă;
- în multiplicare intermitentă;
- dormanţi.

Populaţia bacilară expusă la acţiunea medicamentelor antituberculoase este cea în multiplicare rapidă, prin urmare dezideratul unui medicament perfect ar fi să acţioneze pe toate tipurile de populaţii bacilare descrise. Medicamentele antituberculoase au efect bactericid împotriva microbilor aflaţi în multiplicare rapidă şi efect sterilizant prin distrugerea populaţiei de bacili în multiplicare lentă, intermitentă, dormanţi.

Chimiorezistenţa secvenţială la medicamente apare cel mai frecvent prin tratamentul fragmentat sau inadecvat din cauza unor factori programatici şi socio-economici; cu toate acestea, sunt situaţii în care apar chimiorezistenţe în ciuda aderenţei excelente la tratament.

Factori ca asocierea cu medicamente antipompă eflux protonic, variabilitatea farmacocinetică între pacienţi şi imunopatologia extensivă în plămâni, pot duce la o penetrare diferită în granuloame şi cavităţi cu concentraţii inferioare intralezionale sub concentraţiile minime inhibitorii pentru unele dintre medicamentele antituberculoase, permiţându-se probabil dobândirea de rezistenţă la acestea[7].

După ce se dezvoltă rezistenţa dobândită la medicamente, transmiterea de la persoană la persoană ar putea constitui calea principală de răspândire a tuberculozei rezistente, aşa cum reiese din studii efectuate în comunităţi în ultimele decenii (penitenciare, transmiterea în spitale etc.[8]

4. Diagnosticul TB DR

Strategia EndTB[2] elaborată şi recomandată de OMS și actualizările esențiale ale Strategiei EndTB din 2022[4] recomandă diagnosticarea şi tratamentul precoce al tuturor persoanelor indiferent de vârstă, cu orice formă de tuberculoză, tuberculoză drogsensibilă (TB DS) sau tuberculoză drogrezistentă (TB DR).

Gestionarea eficientă a cazurilor de TB DR se bazează pe diagnosticul rapid, aflarea spectrului de chimiorezistenă şi tratamentul prompt al formelor de boală cu rezistenţe la medicamentele antituberculoase.

Algoritmul de identificare a cazurilor de tuberculoză TB DR (Figura nr. 1) urmăreşte procesul de identificare, diagnosticare prin metode de laborator, evaluare adecvată, înregistrare şi raportarea cazurilor de tuberculoză conform criteriilor standardizate recomandate de PNPSCT în acord cu cele mai recente recomandări ale OMS. [6,7,13]

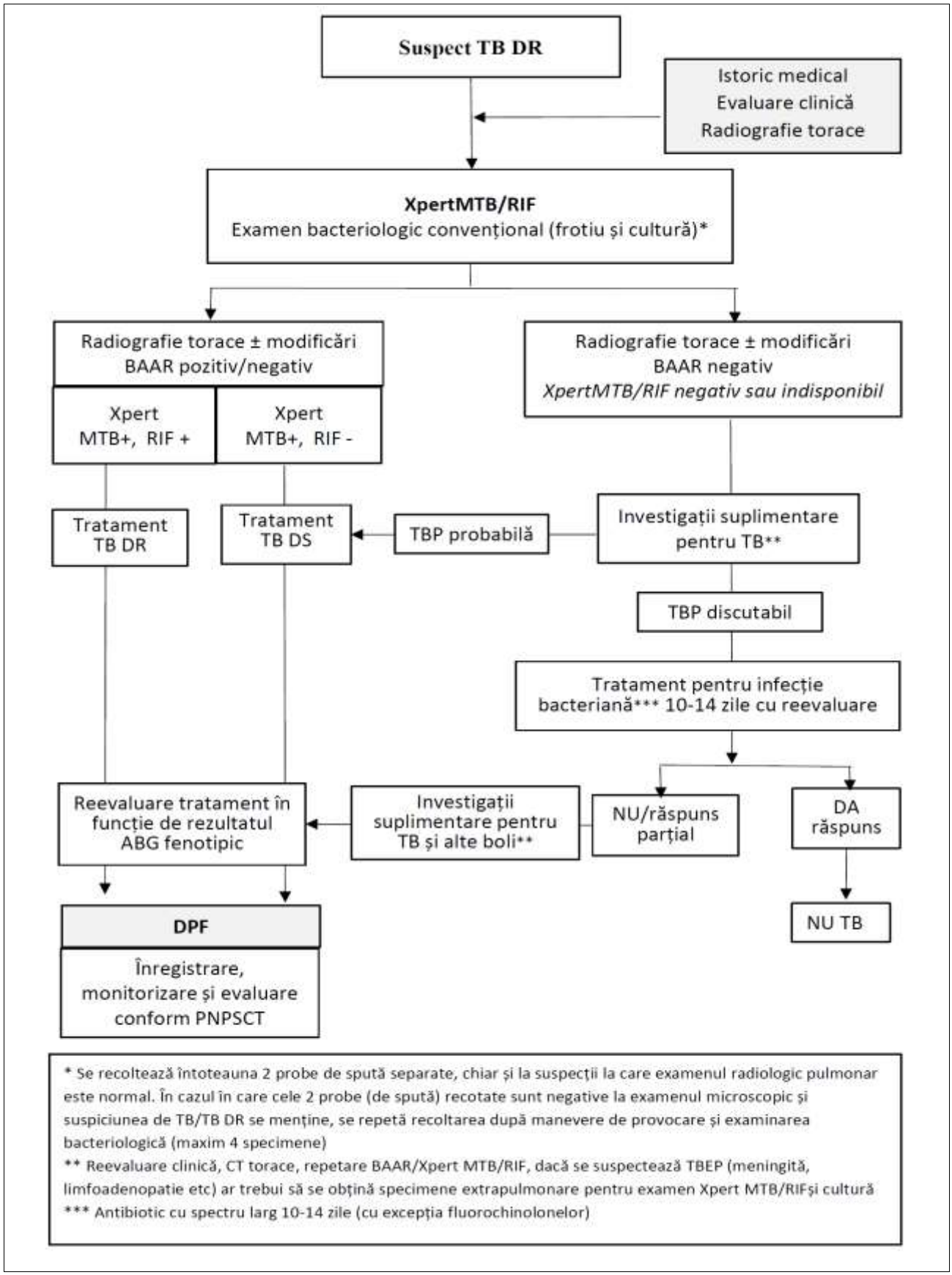
Suspiciunea de TB DR poate fi clinică, dar certitudinea este dată de rezultatele obţinute prin testarea sensibilității la medicamente prin metode genotipice și antibiograma (ABG) prin metode fenotipice[9,13,14,15]. Pentru fiecare pacient cu TB (localizare pulmonară şi/sau extrapulmonară, cazuri de tuberculoză la copii, pacienţii cu coinfecţie HIV/TB, etc.) sunt necesare demersuri diagnostice complete care să se încheie cu identificarea unei tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* şi prin ABG [13,14,15], însă sunt câteva categorii de pacienţi la care se insistă pentru obţinerea spectrului de rezistenă rapid prim metode genotipice de testare a sensibilității la medicamentele antituberculoase.

Categorii de pacienţi vizaţi pentru obţinerea precoce a spectrului de chimiorezistenă la medicamentele antituberculoase: [6,13,15]

- orice pacient cu TB activă înainte de începerea unui regim de retratament (cei care au eşuat la primul regim, au recidivat sau reluat tratamentul după abandon);
- toţi contacţii apropiaţi ai pacienţilor cu TB DR care au fost diagnosticaţi cu TB activă; pacienţii care nu răspund la tratamentul antituberculos de primă linie (pacienţii care au cultură pozitivă la controlul de la două luni sau mai mult);
- pacienţi infectaţi HIV cu tuberculoză activă;
- orice pacient cu TB activă care provine dintr-un grup identificat conform definiţiilor PNPSCT ca având un risc crescut de TB DR.

Cu toate acestea, microscopia și cultura convențională rămân necesare pentru a monitoriza răspunsul pacientului la tratament. Cultura este încă importantă în diagnosticul TB pediatrice și tuberculozei extrapulmonare (TBEP) din probe paucibacilare și în diagnosticul diferențial al infecției cu micobacterii non-tuberculoase (NTM)[13,14,15].

Figura nr. 1 Algoritm de identificare a cazurilor TB DR



Produsele recoltate pentru diagnosticul TB DR pot fi: sputa expectorată spontan, sputa indusă, aspiratul bronşic, aspiratul gastric, LCR, lichidul pleural, lichidul pericardic, lichidul peritoneal, produse de biopsie etc:[13]

- pentru examenul bacteriologic din spută se recoltează întotdeauna 2 probe de produs separate, la interval de cel puţin 8 ore, chiar şi la suspecţii la care examenul radiologic pulmonar este normal; în cazul în care primele 2 probe de spută recoltate sunt negative la examenul microscopic şi suspiciunea de TB DR se menţine, se repetă recoltarea şi examinarea bacteriologică (maxim 4 specimene).
- în cazul lichidelor de puncţie se recoltează un singur eşantion de produs patologic, dar examinarea unuia adiţional creşte şansele de diagnostic.

4.1. Diagnosticul bacteriologic al TB DR

Abordarea generală a diagnosticului bacteriologic al tuberculozei este prezentată în Ghidul Naţional pentru Reţeaua laboratoarelor TB, Bucureşti 2017 aprobat de către Ministerul Sănătăţii[13] la aceasta adăugându-se recoandările recente ale OMS [17]

Testarea sensibilității la medicamente, în TB DR este obligatorie și reprezintă testarea în vitro folosind tehnici moleculare sau genotipice pentru a detecta mutații care conferă rezistență sau metode fenotipice pentru a determina susceptibilitatea la medicamentele antituberculoase[16,17].

Toate probele de spută recoltate se însămânțează pe mediul solid Lowenstein Jensen sau pe mediul lichid Middlebrook 7H10, iar dint-un prelevat se efectuează, dacă există dotarea necesară, teste moleculare rapide (Xpert MTB/Rif ULTRA şi/sau LPA MTBDR).[13,14,15]

Toate tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* depistate cu rezistenţe trebuie retestate în laboratorul regional sau central prin antibiograme extinse, de linia a doua, pentru a exclude/confirma TB XDR şi pentru a ajuta la stabilirea unui regim eficient de tratament.

Antibiograma (ABG) fenotipică are limite în ce priveşte identificarea rezistenţelor la Etambutol şi Pirazinamidă; pentru alte medicamente nu sunt încă disponibile/standardizate testele de sensibilitate (bedaquilină, linezolid, cicloserină, clofazimină, delamanid, imipenem, protionamidă)[15,16]. Cu toate aceste în cadrul Laboratorulului Național de Referință (LNR) de la Institutul de Pneumoftiziologie Marius Nasta testează în mediu lichid PZM, Bdq, Lnz, Dlm, testări absolut neceare în situuația tratamentelor pentu TB RR/MDR/XDR.

Diagnosticul de laborator al tuberuclozei necesită identificarea în culturi a prezenței complexului *Mycobacterium tuberculosis* prin testul imunocromatografoc specific Ag MPT64.[13,15]

Ulterior, pentru diagnosticul TB este necesară identificarea în cultură, prin teste de sensibilitate la medicamente antituberculoase (antibiogramă - ABG), cel puțin a rezistenței la RIF, marker pentru multidrogrezistență. Metoda clasică constă în efectuarea ABG pe mediul solid Lowenstein Jensen și/sau lichid Middlebrook 7H9 în aparatul MGIT (960 sau 320). Dar aceste metode clasice sunt consumatoare de timp, iar managementul cazurilor de TB DR trebuie să fie unul rapid și cât mai eficient și să includă și detecția rezistenței la alte medicamente antituberculoase (fluoroquinolone, medicamente injectabile de linia a II-a).

Cu toate acestea, metode moleculare (genetice) de depistare a rezistenței la medicamente antituberculoase bazate pe detectarea ADN-ului micobacterian și pe detectarea celor mai frecvente mutații ale genelor de rezistență la medicamentele antiTB, au apărut și sunt acum disponibile în România; aici amintim teste precum GeneXpert (RIF/Ultra/XDR) și LPA (MTBDRplus, MTBDRsl):[17,18,19,20]

- Testele de GeneXpert/Rif/Ultra se pot efectua pe aparaele de GeneXpert cu 6 culori sau pe cele de GeneXpert cu 10 culori în timp ce testele de GeneXpert/XDR se pot efectua doar pe aparatele de GeneXpert cu 10 culori.
- Testul GeneXpert MTB/RIF și testul GeneXpert MTB/RIF/Ultra detectează prezența complexului *Mycobacterium tuberculosis* și rezistența la RMP (RIF) direct din prelevatul patologic; testul trebuie utilizat ca test inițial de diagnostic pentru depistarea rezistenței la RIF din prelevate clinice precum sputa, aspiratul bronșic, lichide de puncție, suc gastric, urină.
- Testul GeneXpert MTB/XDR depistează prezența complexului *Mycobacterium tuberculosis* și rezistența la HIN, Q, Ak, Km, Cpm și Etm din prelevate clinice precum sputa, aspiratul bronșic, cultura (izolată în tub MGIT sau pe mediul solid în diluție 1:100)
- Testul de LPA MTBDR*plus* depistează prezența complexului *Mycobacterium tuberculosis* și genele de rezistență pentru HIN și RMP.
- Testul de LPA MTBDR*sl* depistează prezența complexului *Mycobacterium tuberculosis* și genele de rezistență pentru Q, Km, Ak, Cpm.

OMS recomandă utilizarea testului Xpert RIF/XpertUltra în următoarele situații [18,21]:

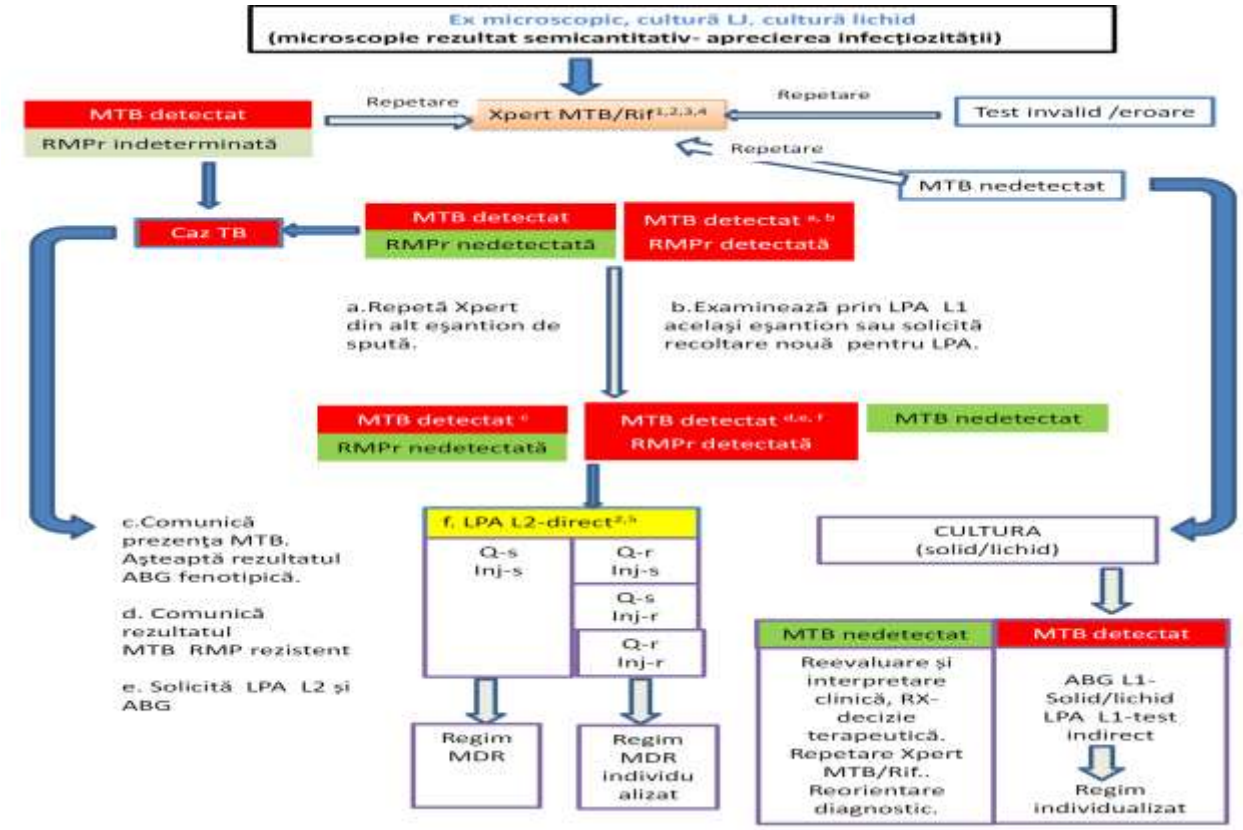
- La adulții cu semne și simptome de TBP, *ar trebui utilizat* ca test de diagnostic inițial pentru TB și detectarea rezistenței la RMP în spută;
- La copiii cu semne și simptome de TBP, *ar trebui utilizat* ca test de diagnostic inițial pentru TB și detectarea rezistenței la RMP în spută, aspirat gastric, aspirat nazofaringian;
- La adulții cu semne și simptome de TBP și fără antecedente de TB (≤5 ani) sau cu antecedente îndepărtate de tratament TB (>5 ani de la încheierea tratamentului), *a ar trebui utilizat* ca test de diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la RMP în spută;
- La adulții cu semne și simptome de TBP și cu antecedente de TB și cu tratment încheiat în ultimii 5 ani, *poate fi utilizat* ca test de diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la RMP în spută;
- La adulți și copii cu semne și simptome de meningită TB, *trebuie utilizat* în lichidul cefalorahidian (LCR) ca test de diagnostic inițial pentru meningita TB;
- La adulți și copii cu semne și simptome de TBEP, *trebuie utilizat* în aspiratele ganglionilor limfatici, biopsia ganglionilor limfatici, lichidul pleural, lichidul peritoneal, lichidul pericardic, lichidul sinovial sau probele de urină ca test de diagnostic inițial și pentru detectrea rezistenșe la RMP.

OMS include testul Xpert MTB/XDR în clasa de teste automate de amplificare a acidului nucleic (NAAT) de complexitate scăzută, recomandat ca test reflex în probele de tuberculoză (sputa neprocesată sau sedimente concentrate de spută) MTB pozitive (detectate prin testul Xpert MTB/RIF Ultra), în urătoarle situații [17,20,22]

- la persoanele cu TBP confirmată bacteriologic și rezistență la RIF pentru detectarea inițială a rezistenței HIN, Q, Ak, Km, Cpm și Etm;
- la persoanele cu TBP confirmată bacteriologic și fără rezistență la RIF pentru detectarea inițială a rezistenței HIN, Q, Ak, Km, Cpm și Etm;
- la persoanele infectate HIV;
- la persoanele cu TBEP.

Interpretarea şi raportarea rezultatelor de către clinician se face în acord cu algoritmul de diagnostic de laborator a TB DR, redat în figura nr. 2:

Figura nr. 2. Algoritmul de diagnostic de laborator al TB DR[6,13, 14]



- Interpretarea rezultatelor de laborator de către medicul de laborator şi colaborarea cu clinicianul care a solicitat aceste investigaţii sunt cruciale, mai ales în situaţiile în care rezultatele sunt discordante sau inconsistente. Testele invalide sau cu eroare necesită repetarea lor din alt produs recoltat.

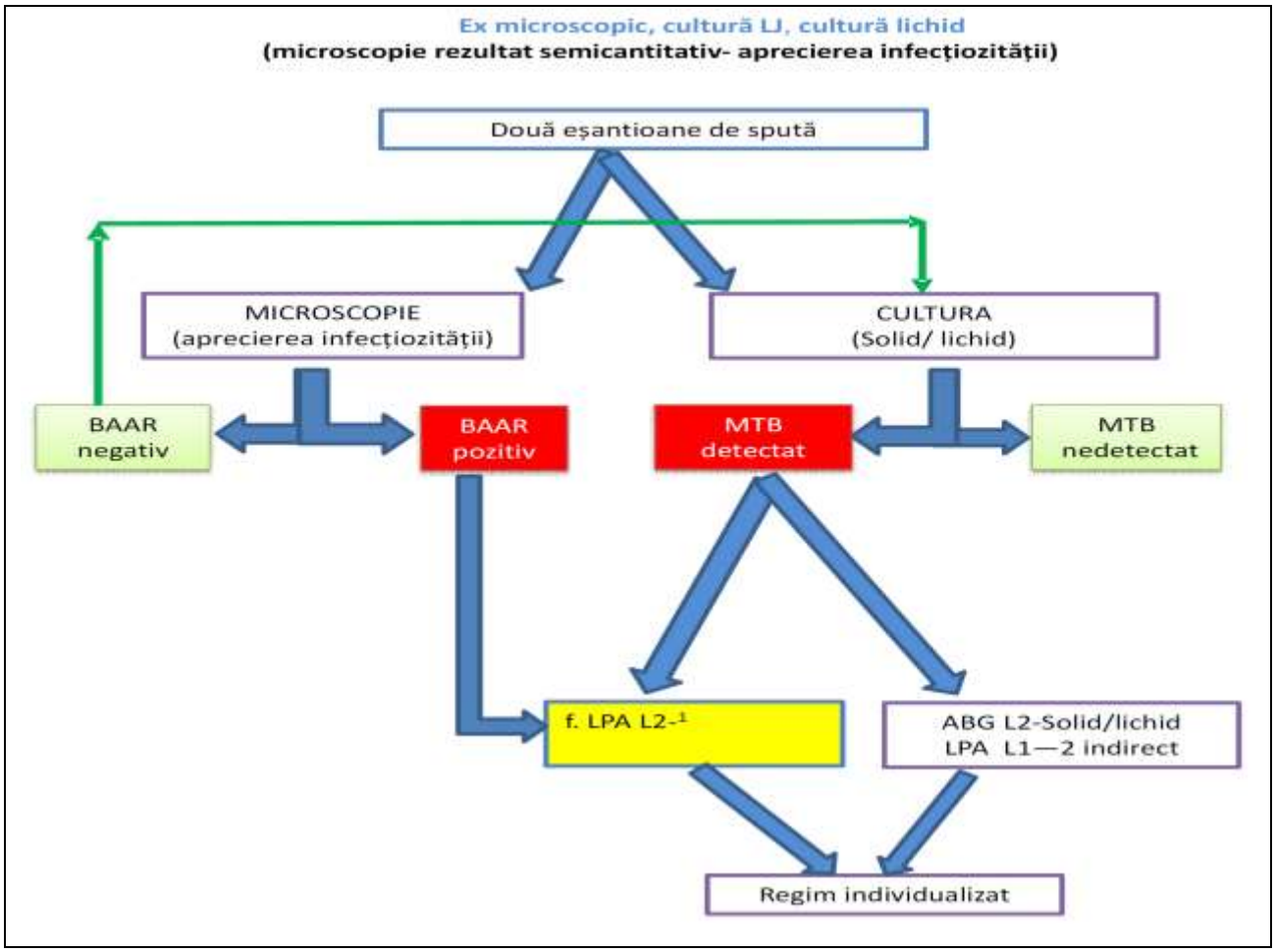
- Toate rezultatele de laborator trebuie comunicate clinicianului imediat ce devin disponibile, pentru o decizie terapeutică cât mai rapidă (vezi figura nr. 2, subpunctele c, d, e).
- Pentru cazurile cu MTB detectat de GeneXpertMTB/Rif/Ultra, fără rezistenţă la RMP, se foloseşte LPA MTBDR*plus* dacă este disponibil şi nu a fost deja folosit, pentru detectarea rezistenţei la izoniazidă INH (vezi figura nr. 2, subpunctele a, b).
- Pentru fiecare test GeneXpertMTB/Rif/Ultrala care se identifică MTB şi rezistenţa la rifampicină (RMP) se va recolta o a doua probă pentru retestare (vezi figura nr. 2, subpunct b). LPA MTBDR*sl* care permite testarea genetică rapidă suplimentară pentru injectabile şi/sau fluorochinolone, se va folosi în laboratoarele de microbiologie la nivel central sau regional, unde există infrastructura necesară; testul se aplică pentru tulpinile identificate cu rezistenţă cel puţin la RMP (vezi figura nr. 2 subpunctele e, f).

Rezistenţa la RMP detectată prin XpertMTB/Rif/Ultraeste un marker foarte bun pentru MDR, deoarece în România, la cazurile noi monorezistenţa la RMP este de 0,5%, iar la cazurile tratate anterior, de 0,9%.

Monitorizarea bacteriologică a cazurilor de TB DR se face în acord cu algoritmul de laborator prezentat în figura nr. 3:

- Identificarea rezistenţei la RMP şi/sau HIN se poate face şi pe parcursul tratamentului standard atunci când examenul bacteriologic se menţine pozitiv (microscopia şi culturile) sub tratamentul corect administrat (vezi figura nr. 2, pct. 5 - subpunctul d, e, f) prin metoda de LPA;
- Pentru pacienţii aflaţi în tratament individualizat pentru TB DR, monitorizarea bacteriologică se face lunar prin recoltarea cel puţin a unui eşantion de spută (de preferat 2 eşantioane pentru microscopie și cultură);
- Testele genetice pentru identificarea rezistenţei la injectabile şi fluorochinolone (LPA MTBDR*sl*, L2) se pot face direct din sputa cu bacteriologie microscopică pozitivă dacă nu se cunoaşte rezultatul la testările anterioare sau nu a fost testat anterior;
- Un rezultat pozitiv la testul GeneXpert/XDR nu implică neapărat existența bacililor tuberculoși viabili; utilizarea acestui tip de test pe parcursul tratamentului cu medicamente antiTB poate genera erori de detecție a rezistențelor;
- În cazul repozitivării microscopiei şi/sau culturii pe parcursul tratamentului individualizat, se recomandă efectuarea LPA MTBDR*sl* L2 (LPA L2) direct din spută sau din cultura MTB pozitivă şi ulterior, antibiograma extinsă pe medii solide sau lichide (testare fenotipică pentru medicaţie de linia a doua);
- Chiar dacă se efectuează lunar examen microscopic şi cultură, testele de sensibilitate (fenotipice sau genetice) nu se repetă la interval mai mic de 4 luni de la testarea anterioară pentru aceeaşi categorie de informaţie.

Figura nr. 3 Algoritmul de laborator al monitorizării bacteriologice a TB DR[6,13, 14]



NOTĂ:

Aparatura necesară efectuării testelor de GeneXpert/Rif/Ultra este disponibilă actualmente în foarte multe din laboratoarele de bacteriologia TB din România, ca de altfel și pentru testarea pe cartușe de GeneXpert/XDR. Testarea prin metoda de LPA este disponibilă doar în 7 laboratoare de bacteriologia TB.

Antibiograma extinsă la medicamente antituberculoase pe mediul lichid Middlebrook 7H9 în aparatele MGIT (960 sau 320) permite actualmente efectuarea testării sensibilității tulpinilor de Mycobacterii depistate cu rezistență la RMP la nivelul Laboratorului Național de Referință (LNR) din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” și testarea sensibilitîții pentru Bdq, Lnz și Dlm.

5. Tratamentul cazurilor TB DR

5.1. Tratamentul TB DR

Recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru tratamentul pacienților cu TB RR/MDR/XDR subliniază necesitatea accesului la testarea sensibilității la medicamente prin antibiograme fiabile și de calitate in scopul implementarii regimurilor terapeutice actuale.[21,22]

Testarea moleculară (genetică) rapidă ar trebui să fie disponibilă și accesibilă, pentru a asigura identificarea rezistenței la medicamentele antituberculoase, cel puțin pentru rifampicină, izoniazidă și fluorochinolone, având în vedere că ABG pentru aceste medicamente este esențială pentru selectarea celui mai potrivit regim inițial pentru tratamentul TB DR.[6,1,22]

OMS, recomandă utilizarea testului molecular rapid Xpert MTB/Rif/Ultra ca test inițial pentru a detecta boala TB, înainte de inițierea terapiei adecvate, pentru toți pacienții cu tuberculoză cu sensibilitate și rezistențe la medicamente. [6,21,22]

Alegerea schemei de tratament antituberculos se face pe baza elementor clinice, disponibilitatea medicamentelor, preferința pacientului, rezultatele antibiogramei, istoricul bolii, riscul pentru unele efecte secundare, severitatea și localizarea bolii.

Modelul de îngrijire centrat pe pacient presupune un plan de masuri ce cuprinde consimțământ informat al pacientului, tratament medicamentos standardizat conform recomandărilor internaționale, respectarea principiilor de bune practici, suport psihosocial, identificarea precoce și tratamentul reacțiilor secundare, monitorizarea tratamentului pentru diagnosticare precoce a altor rezistențe care ar putea modifica eficiența tratamentului. [6,21,22]

În conformitate cu recomandările actuale ale OMS pentru îmbunătățirea tratamentului și îngrijirii pacienților cu TB RR/MDR/XDR sunt disponibile trei tipuri de regimuri terapeutice: regimul de lungă durată (18-20 luni) și încă două regimuri noi de scurtă durată (de 6 luni respectiv 9 luni); alegerea regimului terapeutic depinzând de o serie de factori cheie și anume:[22]

- profilul de rezistență la medicamentele antituberculoase, antibiograma (ABG) ;
- istoricul terapeutic al pacientului (tratamente anteriore și antecedentele patolotgice ale pacientului);
- contact anterior cu un caz cunoscut cu TB DR (profilul de rezistență la medicamentele antituberculoase);
- vârsta pacientului;
- gradul de severitate al TB pulmonare (TBP) și localizarea leziunilor extrapulmonare.

Clasele de medicamente antituberculoase

Compoziția regimurilor antiuberculoase în tratamentul TB DR este guvernată de selecția medicamentelor considerate a fi eficiente și de necesitatea de a combina suficiente medicamente, conform clasificării OMS[17,18] prezentată în Tabelul nr. 2, pentru a maximiza probabilitatea de vindecare fără recidivă și fără a crește toxicitatea/efectele adverse.

Tabelul nr. 2 Casificarea OMS a medicamentelor antituberculose utilizate în tratamentul TB DR

Grup de medicamente și recomandări	Denumirea medicamentului	Abrevieri
Grup A Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacina sau Moxifloxacină	Lfx M sau Mfx
	Bedaquilină	B sau Bdq
	Linezolid	L sau Lnz
Grup B Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofazimină	C sau Cfz
	Cicloserina sau Terizidonă	Cs Tz
Grup C Adăugați pentru a finaliza regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Etambutol	E sau ETB
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamidă	Z sau PZM
	Imipenem-cilastatină sau Meropenem	Ipm-Cln Mpm
	Amikacina sau Streptomicina	Ak S
	Etionamidă sau Protionamidă	Etm Ptm
	Acid para-aminosalicilic	PAS
Alte medicamente	Izoniazidă (doza mare)	H sau HIN
	Acid clavulanic (amoxicilină/ clavulanat)	Amx/clav
	Pretomanid	Pa

Dozele medicamentelor antituberculoase utilizate în tratamentul TB DR au fost stabilite de grupul de dezvoltare a ghidurilor OMS privind tratamentul TB DR, actualizări din 2018 și 2020, și se regăsesc în Anexa 1a și Anexa 2b.

5.2. Strategii de tratament în TB DR

Strategia de tratament pentru TB RR/MDR/XDR recomandată în România este tratamentul individualizat, respectiv schema de tratament se va stabili în funcţie de rezultatele testărilor genetice (test Xpert MTB/Rif/Ultra/Xpert MTB XDR, LPA MDR TB DR şi/sau MTB DR***sl***) sau fenotipice ale tulpinii de MTB identificate (ABG de linia întâi sau a doua, în mediu lichid sau solid). La întocmirea schemei terapeutice se folosesc date despre istoricul terapeutic al pacientului, mai cu seamă aspecte ale reacţiilor adverse la medicamentele antituberculoase.[6,13]

Alte tipuri de strategii clasificate de OMS regimuri noi de scurtă durată (de 6 luni respectiv 9 luni) sunt recomandate în funcţie de accesul la testele moleculare (genetice) rapide pentru testarea sensibilității la medicamente- cel puțin pentru rifampicină, izoniazidă și fluorochinolone, ABG, procentul de rezistenţe identificate la pacienţii cu tuberculoză din populaţia respectivă, prevalenţă HIV, capacitatea tehnică şi resursele financiare ale programului naţional pentru asigurarea medicmentelor antituberculoase pentru noile scheme terapeutice.

5.3. Principii generale de tratament pentru TB DR

Principiile de bază în tratamentul TB DR adoptate de PNPSCT[6]:

- Discutarea fiecărui caz TB DR în cadrul comisiei MDR. şi stabilirea tratamentului individualizat în acord cu cele mai recente recomandări ale OMS;
- Iniţierea tratamentului este condiţionată de diagnosticul cât mai rapid al rezistenţelor prin teste genetice, izolare în culturi, antiobiograma de linia întâi cu identificarea spectrului de rezistenţă, ulterior validată de o nouă antibiogramă serie lungă în LNR (obligatorie pentru fluorochinolonă şi injectabil).
- Înainte de iniţierea oricărui tratament se va obţine acordul informat al pacientului pentru tipul şi numărul de medicamentele administrate, calea lor de administrare, durata tratamentului, posibilele efecte adverse şi modul de management pentru acestea, monitorizarea evoluţiei sub tratament, prevenirea reacţiilor adverse; se va răspunde la orice altă întrebare pusă de pacient, inclusiv alternative posibile de tratament.
- Terapia antiretrovirală (ARV) este recomandată tuturor pacienților cu HIV și TB RR/MDR/XDR care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme posibil (în primele 8 săptămâni) după inițierea tratamentului antituberculos.
- Fiecare factor responsabil din mecanismul de procurare al medicamentelor antituberculoase va asigura la nivelul său de competenţă continuitatea aprovizionării cu medicamente pentru toată durata prevăzută a tratamentului.
- Se va lua în considerare utilitatea şi posibilitatea chirurgicalizării. La pacienții cu TB-RR sau TBMDR, rezecția pulmonară parțială electivă (lobectomie sau rezecție în pană) poate fi utilizată împreună cu un regim recomandat de TB MDR.
- Se va asigura suportul nutriţional, psihologic şi social corespunzător.
- Vor fi tratate prompt reacţiile adverse pentru a limita nonaderenţa la tratament.
- Furnizarea de consiliere, în funcție de comorbiditățile pacientului (de exemplu, HIV sau diabet) sau de afecțiunile preexistente care trebuie tratate pentru a optimiza rezultatele

tratamentului TB RR/MDR/XDR

- Este necesară colaborarea cu alţi specialişti pentru managementul terapeutic corect al situaţiilor particulare asociate (infecţia HIV, diabet, afecţiuni gastroenterologice, boli renale, toxicomanie, boli psihice, boli neoplazice, sarcină, copii etc.).

Pentru pacienţii cu TB DR, la începerea tratamentul vor fi completate de către medicul curant *fişa de tratament pentru TB DR* (Anexa nr. 2) și *fisa dr monitorizare,* fișe ce conţin rubrici dedicate atât monitorizării bacteriologice, cât şi monitorizării clinice şi radiologice (Anexa nr. 3).

Suspiciunea de TB DR trebuie să fie confirmată de teste moleculare rapide și ABG

În cazul TB RR/MDR/XDR, se recomandă iniţierea tratamentului individualizat în funcţie de testele moleculare rapide și rezultatele ABG de linia întâia și a doua

5.3.1. Tratamentul de lungă durată în TB DR

Recomandările pentru regimuri de lungă durată în TB MDR au fost emise de OMS de câțiva ani și au fost implementate în multe țări din întreaga lume, inclusiv la nivel național.

Regimurile de lună durată, pentru TB MDR sunt individualizate și se bazează pe: (1) gruparea medicamentelor antituberculoase de linia a; (2) profilul de rezistență la medicamente și (3) istoricul medical al pacientului.[21,22]

Criterii pentru tratamentul de lună durată

Conform actualelor recomandări OMS în tratamentul de lungă durată pentru TB RR/MDR se utilizează în următoarele situații [21,22]:

- TB XDR
- TB extrapulmonară (TBEP) severă;
- rezistență suplimentară la medicamentele cheie ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția moxifloxacinei) sau regim oral de 9 luni;
- lipsa răspunsului la scheme de tratament scurte (de exemplu, eșecul tratamentului din cauza lipsei de conversie bacteriologică, a lipsei de răspuns clinic, a rezistenței emergente sau a pierderii din urmăririi);
- intoleranță la medicamentele componente ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția moxifloxacinei) sau regim de tratament oral de 9 luni
- femeile însărcinate și care alăptează care nu au putut beneficia de regimul oral de 9 luni din cauza anumitor afecțiuni clinice sau
- copiii cu vârsta sub 14 ani care nu au putut fi tratați cu BpaLM/BpaL sau care, din orice motiv, nu pot opta pentru un regim de 9 luni.
- un regim mai lung ar putea fi considerat o opțiune și pentru pacienții cu IMC scăzut (<17 kg/m2), enzime hepatice alterate (de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului), anemie inițială (hemoglobină <8 g/dL) , trombocitopenie (număr de trombocite <150 000/mm3) sau neuropatie periferică preexistentă de gradul 3–4.

Orice pacient eligibil pentru un regim de tratament de lungă durată ar trebui să fie supus unei evaluări pre-tratament pentru a optimiza selecția medicamentelor, a reduce șansele de evenimente adverse și, astfel, a crește probabilitatea rezultatelor favorabile ale tratamentului.

Evaluarea pre-tratament include în tratamentul de lungă durată:

- un istoric clinic detaliat (inclusiv toate comorbiditățile, medicamentele și intoleranțe cunoscute), un examen fizic, analize de laborator, radiografie toracică sau alte teste imagistice și examene bacteriologice;
- o listă a medicamentelor actuale eficiente pentru TB disponibile pe baza istoricului terapeutic anterior și ghidat de rezultatele ABG sau de secvențierea celui mai recent eșantion de la pacient (sau cazul index).

La pacienții cu *TB RR/MDR/XDR* cu regimuri de lungă durată, pentru majoritatea pacienților este sugerată o ***durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie.***[22]

În alcătuirea schemelor terapeutice de lungă durată se va ține cont de eficienţa terapeutică prioritizată în clasificarea actuală OMS[22] a medicamentelor antituberculoase:

- se vor folosi toate medicamentele antituberculoase din grupa A și cel puțin 1medicament din grupa B pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin 4 medicamente antituberculoase eficiente și că cel puțin 3 medicamente antituberculoase eficiente sunt incluse pentru restul tratamentului dacă bedaquilina este întreruptă.
- dacă sunt utilizate doar 1 sau 2 medicamente antituberculoase din grupa A (intoleranţă, reacţii adverse, contraindicaţii), trebuie să fie incluse ambele medicamente antituberculoase din grupa B.
- dacă regimul nu poate fi compus numai cu medicamente antituberculoase din Grupele A și B, medicamente antituberculoase din Grupa C sunt adăugate pentru a completa schema terapeutică (până la un totalul de 4 medicamente antituberculoase).[6,17,18]

Situațiile de mai sus nu sunt exhaustive, sunt și alți factori care pot influența alegerea medicmentelor antituberculoase pentru structura schemei, cum ar fi

- riscul pacientului pentru un rezultat slab la tratament sau interacțiuni medicament-medicament,
- preferința medicului curant și a pacientului și disponibilitatea medicamentelor.

Pot fi adăugate mai multe medicamente decât minimul recomandat dacă există o încredere limitată în eficacitatea componentelor regimului sau dacă pacientul a fost expus într-un cadru în care rezistența la medicamentele de linia a doua TB este frecventă și regimurile de lungă durată pentru TB MDR au rezultate slabe, în managementul bolii în ciuda programelor bune.

Pentru TB-preXDR cu rezistență confirmată la fluorochinolone, nu se utilizează fluorochinolone și, dacă sunt necesari agenți de grup C, gruparea recomandată de OMS va fi urmată în funcție de beneficiu versus risc și circumstanțe individuale.[22]

În Tabelul nr.3 sunt redate diferite modalități de structurare a regimurilor de lungă durată pentru TB MDR, propuse de OMS, în acord cu spectrul de rezistență și contraindicații.[22]

Tabelul nr. 3 Algoritm pentru structura regimului de lungă durată în TB MDR

Medicamente la care există rezistență sau contraindicație de utilizare	**Luați în considerare adăugarea de medicamente probabile sau confirmate a fi eficiente**			**Exemple de regimuri de lungă durată**
	Grup A	**Grup B**	**Grup C***	
Două medicamente din grup A	Medicamente ramase	Ambele medicamente	Cel puțin 1 medicament	**18 Bdq (6 luni sau mai mult)- Cfz -Cs-Dlm (6 luni sau mai mult) -(Z sau E)** **18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm (6 luni sau mai mult) -(Z sau E)** **18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm (6 luni sau mai mult) -(Z sau E)** Dacă există o rezistență suspectată la E sau Z, înlocuiți cu medicamente din grupa C
Un medicament din grup B	Toate medicamentele	Medicamente ramase	Poate să nu fie nevoie	**18 Bdq (6 luni sau mai mult)-(Lfx sau Mfx)-Lzd-(Cfz sau Cs)**
Ambele medicamente din grup B	Toate medicamentele	Nici unul	1 sau 2 medicamente	**18 Bdq (6 luni sau mai mult)-(Lfx sau Mfx)- Lzd – Dlm (6 luni sau mai mult) -(Z sau E)** Dacă există o rezistență suspectată la E sau Z, înlocuiți cu medicamente din grupa C
Un medicament din grup A și ambele din grup B	2 medicamente ramase	Nici unul	Cel putin 3 medicamente	**18 Bdq (6 luni sau mai mult) - (Lfx sau Mfx) – Dlm (6 luni sau mai mult) - Z- E** **18 (Lfx sau Mfx) - Lzd - Dlm(6 luni sau mai mult) – Z - E** **18 Bdq (6 luni sau mai mult)-Lzd – Dlm (6 luni sau mai mult) - Z-E** Dacă există o rezistență suspectată la E sau Z, înlocuiți cu medicamente din grupa C
Toate medicamentele din grup A	Nici unul	Ambele medicamente	3 sau mai multe medicamente	**18–20 Cfz – Cs – Dlm – Z - E** sau alte combinații de medicamente din grupa C, în funcție de rezistența cunoscută sau suspectată
*Alegerea medicamentelor și numărul lor din Grupa C care trebuie incluse în regimul de lungă durată depind de încrederea în eficacitatea medicamentelor din acest grup și a celorlalte componente ale regimului, astfel: dacă sunt incluse 4 medicmente din Grupa A și B și există încredere în toate medicamentele din aceste grupe, atunci medicmentele din Grupa C nu sunt necesare; dacă sunt incluse 3 medicamente din Grupa A și B și există toate medicamentele din aceste grupe, atunci se adaugă cel puțin un medicament din Grupa C; și dacă sunt incluse 2 medicamente din Grupa A și B și există încredere în toate medicamentele din aceste grupe, atunci se adaugă cel puțin 3 medicmente din Grupa C				

În acord cu actualele recomandări ale OMS:[22]

- Pirazinamida poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu MDR/RR-TB în regimurile de lungă durată;
- Protionamida/Etionamida/PAS pot fi administrate în regimurile de lungă durată numai dacă bedaquilina, linezolid, clofazimină sau delamanid nu sunt utilizate/disponibile, sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune pentru alcătuirea unui regim terapeutic;
- Amikacina su Streptomicina ar putea fi inclusă în tratamentul pacienților cu TB

RR/MDR/XDR în vârstă de 18 ani sau mai mult, în regimuri de lungă durartă dacă se confirmă sensibilitatea MTB la medicamentele respective și dacă se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse;

- Kanamicina și Capreomicina nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu TB RR/MDR/XDR în regimuri mai lungi;
- Imipenem-cilastatină sau meropenem pot fi incluse în tratamentul pacienților cu TB RR/MDR/XDR în regimuri de lungă durată;
- Acidul clavulanic nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu TB RR/MDR/XDR în regimuri de lungă durată.

În schemele în care se utilizează în primă linie medicaţie injectabilă (amikacină sau streptomicina) când bedaquilina nu se poate utiliza datorită contraindicaţiilor, faza intensivă a regimului individualizat este stabilită de administrarea injectabilului la minim 6-7 luni (durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie), iar durata totală a tratamentului este de 18 –20 luni.[22]

În TB XDR succesul terapeutic este mai mare dacă se utilizează cel puţin şase medicamente în faza intensivă şi patru în faza de continuare (mai ales pentru scheme cu Bedaquilină şi/sau Delamanid.[6,7,9]

Bedaquilina şi Delamanidul vor fi folosite pentru 6 luni de tratament, o prelungire a administrării peste această limită va fi posibilă doar în situaţii speciale care vor fi discutate şi argumentate în cadrul comisiei MDR. [6,11,12]

Linezolidul se administrează pe toata durata tratamentului, dar va fi întrerupt mai devreme dacă apar reacţii secundare majore.[21,22]

Bedaquilina, linezolid și moxifloxacina sunt utilizate atât în reimurile de scurtă durată, cât și în regimurile de lungă durată pentru TB RR/MDR.[21,22]

Tratamentul va fi administrat zilnic pe toată durata lui, excepţie fac medicamentele care au recomandări exprese de administrare intermitentă (ex Bedaquilina 3/7 după primele 14 zile de tratament).

Dozele medicamentelor antituberculoase vor fi maxime (coeficientul lor de depăşire este mic), dar se va corela cu toleranţa lor.

5.3.2. Tratamentul de scurtă durată în TB DR

OMS începand cu anul 2022 a actualizat recomandările privind tratamentul TB RR/MDR/XDR prin introducerea recomandări noi ce se referă la utilizarea scheme noi de tratament de scurtă durată și anume: regimul BPaLM/BPaL și regimul oral de 9 luni.[22]

Schemele de scurtă durată reprezintă o provocare pentru Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT), tratamentul lor fiind unul dintre obiectivele Strategiei Naționale pentru Controlul Tuberculozei 2022 – 2023.[3]

Diagnosticul rapid și creșterea ratei de succes terapeutic sunt deziderate stabilite, atât la nivel mondial cât și pentru țara noastră, așa cum reiese și din raportul anual al OMS[1] și din Strategia Naționala pentru Controlul Tuberculozei [3].

Dotarea rețelei de laboratore de micobacteriologie TB cu aparatură ce identifică genetic rezistența la rifampicină (GeneXpert RifTB/Ultra) și mai mult, rezistența la izoniazidă, quinolonă, injectabile, etionamidă (GeneXpert XDR) din surse locale sau în cadrul granturilor internaționale (Fonduri Norvegiene, Fondul Global de Luptă împotriva HIV,TB, Malariei), permite depistarea cazurilor cu rezistență în câteva ore de la solicitarea acestor investigații de laborator.

Regimul BPaLM/ BPaL

Regimul BPaLM/BPaL include patru componente: bedaquilina, pretomanid, linezolid și moxifloxacină și este standardizat[22] ca durată conform recomandărilor OMS:

- BPaLM-(bedaquilina, pretomanid, linezolid și moxifloxacină) cu standardizarea duratei tratamentului la 6 luni (26 de săptămâni);
- BPaL(bedaquilina, pretomanid, linezolid) cu posibilitatea unei prelungiri la un total de 9 luni (39 săptămâni) dacă culturile de spută sunt pozitive între lunile 4 și 6;
- Toate medicamentele din regim trebuie să fie utilizate pe toată durata tratamentului, inclusiv o posibilă extindere de la 26 la 39 de săptămâni (când se utilizează BPaL);
- Dacă dozele sunt omise, orice întrerupere mai lungă de 7 zile trebuie compensată prin extinderea duratei tratamentului (pentru numărul de doze omise); prin urmare, 26 sau 39 de săptămâni de doze prescrise trebuie completate într-o perioadă totală de 7 sau, respectiv, 10 luni.

În tabelul nr.4. sunt prezentate dozele și medicamentele componente ale regimului BPaLM/BPaL pentru adulți și adolescenți (cu vârsta ≥14 ani)

Tabelul nr.4 Dozarea medicamenentelor componente în regimul BPaLM/BPaL

Medicament	**Doză recomandată pentru adulți și adolescenți (cu vârsta ≥14 ani)**
Bedaquiline (100 mg/tb)	400 mg/zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de 3 ori pe săptămână *SAU* 200 mg/zi timp de 8 săptămâni, apoi 100 mg/zi
Pretomanid (200 mg/tb)	200 mg/zi
Linezolid (600 mg tb)	600 mg/zi
Moxifloxacin (400 mg tb)	400 mg/zi

*Modificările de doză pentru bedaquilină, moxifloxacină și pretomanid nu sunt permise.

**doza de linezolid poate fi redusă la 300 mg sau poate fi întreruptă (și reluată atunci când este posibil) dacă există o toxicitate semnificativă (în funcție de severitatea evenimentelor adverse specifice sau a evenimentelor adverse grave) asociată cu linezolid, inclusiv nevrita optică, neuropatie periferică sau mielosupresie; modificarea dozei de linezolid trebuie evitată, dacă este posibil, în primele 9 săptămâni de terapie.

Regimul BPaLM/BPaL poate fi utilizat pentru tratamentul TB RR/MDR în următoarele situații:

- TBP sau toate formele de TBEP, cu excepția TB care implică sistemul nervos central, TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară);
- pacienți în vârsta de 14 ani sau mai mult;
- nicio alergie cunoscută la oricare dintre medicamentele componente ale BPaLM;
- nicio dovadă de rezistență la bedaquilină, linezolid, delamanid sau pretomanid, sau pacientul nu a primit anterior la niciunul dintre medicamentele componente timp de 4 săptămâni sau mai mult;
- toate persoanele indiferent de statutul HIV;
- pacienta nu este însărcinată sau alăptează sau, dacă pacienta este o femeie în premenopauză, este dispusă să utilizeze metode contraceptive eficiente.
- regimul BPaL poate fi prescris în caz de rezistență dovedită la fluorochinolone

Regimul oral de 9 luni

Regimul oral de 9 luni[22] include: bedaquilină, în asociere cu levofloxacină sau moxifloxacină, etionamidă, etambutol, izoniazidă (doză mare), pirazinamidă și clofazimină:

(4–6 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd$_{(2\ m)}$ / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E)

Faza inițială: 4–6 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto
Faza de continuare: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

- bedaquilină utilizată timp de 6 luni, în asociere cu levofloxacină sau moxifloxacină, etionamidă, etambutol, izoniazidă (doză mare);
- pirazinamidă și clofazimină timp de 4 luni, cu posibilitatea de extindere la 6 luni, dacă pacientul rămâne pozitiv în spută la sfârșitul a 4 luni);
- urmat de tratament cu levofloxacină sau moxifloxacină, clofazimină, etambutol și pirazinamidă timp de 5 luni;
- etionamida poate fi înlocuită cu 2 luni de linezolid (600 mg pe zi).

Regimul oral de 9 luni (cu etionamidă sau linezolid) poate fi utilizat la pacienții cu TB RR/MDR la care a fost confirmată rezistența cel puțin la rifampicină și a fost exclusă rezistența la fluorochinolone, în următoarle situații:[18]

- cei fără rezistență documentată sau suspectată ineficacitate Bdq, Cfz, Etm sau Lnz
- cei care nu au primit tratament anterior cu Bdq, Q (Lfx/Mfx), Cfz, Etm sau Lnz mai mult de 1 lună
- cei fără boală TB extinsă sau severă și fără TBEP severă;
- toate persoanele care trăiesc cu sau fără HIV;
- femeile însărcinate sau care alăptează pot fi considerate eligibile pentru regimul de 9 luni care conţine Lnz, dar nu ar trebui să primească regimul de 9 luni care conţine Etm.

În tabelul nr. 5 sunt prezentate dozele și medicamentele componente pentru regimul oral de 9 luni.

Tabelul nr.5. Dozarea medicamentelor componente pentru regimul oral de 9 luni

Medicament	Doză recomandată
Bedaquiline (100 mg/tb)	400 mg/zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de 3 ori pe săptămână
Levofloxacina (500 mg/tb) sau Moxifloxacină (400mg/tb)	1000 mg/zi 400 mg/zi
Clofazimin(100mg/tb)	100 mg/zi
Pirazinamida (500 mg/tb)	1500-2000/mg/zi
Etambutol (400 mg/zi)	800-1600 mg/zi
Izoniazidă (doze inalte)	600 mg/zi
Etionamidă (250 mg/tb)	500-1000 mg/zi in functie de tolerantă
Linezolid (600mg)	600 mg/zi

Pacienții cu forme extensive de rezistență XDR sau cei care nu sunt eligibili pentru regimul cu durată scurtă sau care au fost evaluați ca eșec la regimul de scurtă durată vor beneficia ca și in prezent, de un regim individualizat cu durată lungă cu medicamente din cele 3 grupe (A,B,C).[18]

În prezența uneia dintre situațiile de mai jos, ***NU se va administra regimul de tratament de scurtă durată:***

- Imposibilitatea administrării medicației pe cale orală.
- Prezența alergiilor sau hipersensibilității cunoscute la oricare dintre medicamentele incluse în regimurile menționate.
- Utilizarea anterioară cel puțin o lună a unuia dintre medicamentele: bedaquilină, delamanid, linezolid, clofazimină, într-un regim antituberculos evaluat eșec,.
- Forme de TBEP (ex.: meningită tuberculoasă, tuberculoză miliară sau osteomielită tuberculoasă).
- Interval QT corectat (QTc după corecție Fridericia) de ≥ 500 msec pe ECG la screening, după corecția electroliților serici.
- Citoliză hepatică (AST sau ALT de 5 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale).
- Clearance-ul creatininei sub 30 ml/min, pe 1,73 m2 suprafață corporală.
- Starea clinică foarte severă (< 40 pe scară Karnofski sau ECOG = 4).

5.4 Tratamentul pentru TB sesibilă la rifampicină și rezistenă la izoniazidă (TB Hr)

OMS a lansat primele linii directoare bazate pe dovezi pentru tratamentul TB-Hr în 2018, recomandări care sunt reluate în actualizarea din 2022 în recomandarea regimului zilnic de 6 luni cu schema: [6,21,22]

6 (H) RZE-Lfx 7/7 din momentul adăugării fluorochinolonei

Regimul Hr-TB este recomandat odată ce rezistența la izoniazidă a fost confirmată și rezistența la rifampicină exclusă. Rezistența la rifampicină trebuie exclusă utilizând teste moleculare rapide (de ex. Xpert MTB/RIF) înainte de utilizarea levofloxacinei, pentru a evita tratamentul accidental al MDR/RR-TB cu un regim inadecvat.

În mod ideal, se efectuează și testare moleculară rapidă pentru fluorochinolone și pirazinamidă. Un test nou aprobat de OMS – ca test de detectare moleculară rapidă Xpert MTB/ XDR poate detecta rezistenţa la izoniazidă și este rcomandat a se efectua înainte de a inița tratamentul pentru TB Hr.

Odată ce regimul TB Hr a fost început, dacă rezultatele ABG fenotipică inițiale evidențiază sensibilitate la izoniazidă, regimul poate fi modificat astfel încât pacientul să poată finaliza eficient un curs de tratament de primă linie pentru TB.

Identificarea rezistenţei la **RIFAMPICINĂ**/polirezistenţele asociate rifampicinei **(RE, RS, RZ, RZE, RZS, RZSE) SE TRATEAZĂ DUPĂ ACELEAŞI PRINCIPII ŞI CU ACELEAŞI SCHEME DE TRATAMENT CA ŞI TB MDR/XDR** întrucât rezistenţa la Rifampicină este marker surogat al TB MDR (se poate asocia cu rezistenţa la HIN în până la 85% din cazuri).

5.5. Reguli de inițiere şi administrare a tratamentului în TB DR

Evaluarea inițială a pacienților cu TB DR[6]

Evaluarea inițială a pacienților reprezintă un bilanţ de bază clinic/paraclinic/psihologic al pacientului, informaţiile vor fi consemnate în fișa/foaia de observaţie a pacientului:

- Istoric medical, anamneză terapeutică;
- Examen clinic general: date antropometrice (Greutate, înălţime, IMC), semne vitale (temperatură, pulsoximetrie SaO_2, tensiune arterială TA), semne/simptome TB, alte semene și simptome;
- Examen bacteriologic din spută pentru MTB (microscopie, cultură, teste moleculare (genetice) rapide (Xpert MTB/FIF, Xpert MTB XDR, LPA), ABG fentotipică pentu medicamentele de linia întâia/a doua în mediu solid si/sau lichid;
- Radiografie toracică (postero-anterioară şi/sau profi) sau altă evaluare radiologică (CT torace, etc);
- Electrocardiogramă ECG;
- Analize sanguine: Hemoleucogramă completă (hemoglobină, hematocrit, formulă leucocitară), VSH, biochimie (uree, creatinină, acid uric, electroliţi sangvini, teste pentru

funcția hepatică ALAT, ASAT și bilirubiă, glicemie, albumină serică);

- Markeri virali pentru HVB, HVC, în caz de citoliză hepatică;
- Testare HIV (nu se repetă pentru pacienţii seropozitivi cunoscuţi);
- Consult psihologic;
- Planificarea familială și test de sarcină;

Consimţământul informat al pacientului cu TB DR[6]

Tuberculoza reprezintă o prioritate a sănătăţii publice, prin urmare interesul comunitar de eliminare a unei boli contagioase prin tratamentul corect al fiecărui individ bolnav contagios trebuie să primeze în faţa deciziei individuale de a urma corect /de a întrerupe tratamentul curativ.

Înainte de iniţierea tratamentului antituberculos este obligatorie transmiterea către pacient şi familia acestuia de informaţii necesare pentru semnarea consimţământului informat precum şi acordul de prelucrare a datelor personale.

Informaţiile trebuie să cuprindă următoarele aspecte: ce este tuberculoza, semne şi simptome sugestive de tuberculoză, cum se stabileşte diagnosticul corect de tuberculoză, de ce este necesară spitalizarea, durata spitalizării la pacientul cu TB DR, medicamentele care se vor administra pentru tratamentul TB DR, modul lor de administrare, durata tratamentului, modalitatea de urmărire a evoluţiei sub tratament, necesitatea investigaţiilor de laborator pe parcursul tratamentului şi ritmicitatea acestora, posibilele efecte secundare şi modul lor de gestionare, importanţa aderenţei la tratament (administrarea zilnică a medicamentelor sau aşa cum sunt ele prescrise de medic).

Pentru TB DR nu există alte scheme de tratament dovedite eficiente decât cele adoptate de către PNPSCT din ghidurile şi recomandările organismelor internaţionale.

Se va explica pacientului şi familiei care este evoluţia sub tratament, evoluţia în absenţa tratamentului, cum se face controlul contacţilor de la domiciliu, dar şi de la locul de muncă, a altor persoane din anturaj, alte măsuri de protejare a acestora.

O comunicare eficientă şi repetată a acestor informaţii duce la o aderenţă bună pentru tratament, fiind cunoscut că aderenţa la tratament este influenţată de gradul de încredere din relaţia medic-pacient-familie[21].

Pacientul poate refuza semnarea consimţământului şi implicit a tratamentului, dar îmbolnăvirea altor persoane cu bună ştiinţă este pedepsită conform Codului Penal (Legea nr. 286/2009):[23]

- Art. 352 "(1) Nerespectarea măsurilor privitoare la prevenirea sau combaterea bolilor infecto-contagioase, dacă a avut ca urmare răspândirea unei asemenea boli, se pedepseşte cu închisoare de la 6 luni la 2 ani sau cu amendă.

  (2) Dacă fapta prevăzută în alin. (1) este săvârşită din culpă, pedeapsa este închisoarea de la o lună la 6 luni sau amendă."

Tratamentul TB DR în spital versus ambulator[6]

Modelul de îngrijire bazat pe spitalizarea pacientului cu tuberculoză în primele săptămâni de tratament urmează să fie restructurat astfel încât tot mai mulţi pacienţi să rămână la domiciliu pentru această perioadă dacă se poate asigura izolarea şi administrarea tratamentului în ambulator.

Sume considerabile care în prezent reprezintă cheltuieli legate de zilele de spitalizare TB ar putea fi îndreptate către acoperirea costurilor legate de furnizarea tratamentului antituberculos la domiciliul pacientului (de exemplu mai mult personal în dispensarele de pneumoftiziologie, servicii medicale suplimentare oferite în dispensarele de pneumoftiziologie, acoperirea costurilor de transport, educarea pacienţilor şi motivarea lor de a urma tratamentul). Pentru trecerea la îngrijirea centrată pe nevoile pacientului sunt necesare echipe multidisciplinare (medic, asistent medical, psiholog, asistent social etc.) care să identifice specific aceste aspecte.

Comisia MDR[6]

Comisia MDR reprezintă o ***structură multidisciplinară***, cu ***rol consultativ*** în managementul cazurilor de tuberculoză rezistentă. În România funcţionează din anul 2005 un număr de 2 comisii MDR, în cadrul secţiilor TB MDR din Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" şi Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani. Activitatea acestora a vizat iniţial selecţia pacienţilor pentru includere în proiectele DOTS plus, ulterior ele au dobândit rol consultativ pentru toate cazurile cu TB DR. În ***componenţa comisiei MDR*** sunt incluşi medici pneumologi din unităţile cu paturi şi ambulatoriu cu experienţă clinică în tuberculoză rezistentă, specialist din laboratorul de bacteriologie TB şi asistenta şefă din secţia MDR; membrii sunt numiţi de către coordonatorul naţional al PNPSCT.

Membrii comisiilor MDR nu sunt renumeraţi pentru activitatea de consultanţă, ce se desfăşoară în intervalul programului de activitate din secţie/ambulatoriu/laborator.

Responsabilităţi. Comisia MDR are responsabilităţi în asigurarea de consultanţă în managementul pacientului cu tuberculoză drogrezistentă pentru unităţile de specialitate - medicii pneumologi curanţi care implementează PNPSCT şi tratează (au în evidenţă) pacienţi cu TB RR/MDR/XDR, înţelegând prin aceasta:

- acordarea de consultanţă privind iniţierea tratamentului pentru pacienţii (adulţi şi copii) cu TB RR/MDR/XDR;
- acordarea de consultanţă privind modificarea schemei terapeutice sau sistarea tratamentului, dacă este cazul, pentru pacienţii (adulţi şi copii) cu TB RR/MDR/XDR, în funcţie de situaţia clinică, bacteriologică şi de aderenţă;
- se întruneşte săptămânal sau la nevoie pentru discutarea fiecărui caz supus discuţiei în comisie;
- formulează recomandări privind conduita terapeutică pentru fiecare pacient supus discuţiei în comisie;
- elaborează proces-verbal privind recomandările consultative făcute;
- participă la verificarea, în registul electronic TB, înregistrarea pacientului, a recomandărilor consultative şi rezultatele obţinute.

Atribuţii Comisie MDR:

- primeşte documentele relevante (pe adresa de e-mail) pentru fiecare caz cu TB RR/MDR/XDR: fişa de anamneză terapeutică (Anexa nr. 4), informaţii despre pacientul (adult şi copil) cu TB DR (Anexa nr. 2), rezultate relevante bacteriologie MTB (ABG, teste genetice);
- analizează datele fiecărui pacient (adult şi copil) propus pentru discuţie: istoric terapeutic pentru tuberculoză, rezultate bacteriologie MTB, informaţii minime pacient cu TB DR;
- formulează recomandări privind conduita terapeutică în condiţii de spitalizare sau ambulatoriu;
- redactează procesul-verbal în care se consemnează: datele pacientului, dispensarul TB arondat, judeţul, cod identificare pacient din registrul PNPSCT (în cazul în care pacientul este deja înregistrat în registrul TB), medicul solicitant, recomandările rezultate în urma discuţiilor;
- transmite procesul-verbal al fiecărei şedinţe către medicii curanţi ai pacienţilor discutaţi şi către coordonatorul tehnic judeţean PNPSCT din judeţele în care sunt arondaţi pacienţii.

Corespondenţa cu Comisiile MDR se face pe adresele de email: comisiamdr.bucuresti@marius-nasta.ro (Comisia MDR Bucureşti - Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"), respectiv office@spitalulbisericani.ro sau mdr.etaj1@spitalulbisericani.ro (Comisia MDR Bisericani - Spitalul de Pneumoftiziologie Bisericani).

5.6. Terapii adjuvante în TB DR

Tratamentul adjuvant în TB DR este reprezentat de o serie de măsuri nefarmacologice menite să contribuie la vindecarea bolii prin completarea tratamentului medicamentos sau prin asigurarea de condiţii pentru creşterea acceptabilităţii şi toleranţei pacientului la administrarea medicaţiei; principalele metode adjuvante sunt reprezentate de tratamentul chirurgical, suportul nutriţional, psihologic şi social.

Tratamentul chirurgical în TB DR

Tratamentul chirurgical reprezintă o ***componentă adjuvantă*** în abordarea tuberculozei MDR, în scădere ca indicaţie după introducerea chimioterapiei eficiente. Beneficiul unei intervenţii trebuie judecat în fiecare caz în parte, ţinându-se întotdeauna cont de faptul că ***operaţia nu poate vindeca un caz de tuberculoză, ci este doar un mijloc de completare a tratamentului.***[24, 25,26]

Orientările consolidate actualizate ale OMS din 2022[18] includ o recomandare condiționată pentru rezecția pulmonară parțială electivă (lobectomie sau rezecție în pană) ca tratament adjuvant la chimioterapia pentru TB RR/MDR. Rezecția pulmonară parțială la pacienții cu TBRR/MDR trebuie luată în considerare numai în condiții de structuri chirurgicale bune și chirurgi instruiți și experimentați și cu o selecție atentă a cazurilor.

Criterii de selecție pacienți cu TB RR/MDR pentru intervenție chirurgicală parțială[22]:

- persistenţa pozitivităţii în microscopie și/sau cultură pentru MTB în ciuda tratamentului antituberculos optimal,
- pattern extins de rezistenţe la medicamente, cu probabilitate mare de recidivă sau eşec,
- boală pulmonară localizată radiologic, cu posibilitate de rezecţie parțială electivă.

Intervenția chirurgicală de rezecție pulmonară ar trebui să fie programată pentru a oferi pacientului cea mai bună șansă posibilă de vindecare cu cel mai mic risc de vătămare. Astfel, momentul intervenției chirurgicale poate fi mai devreme în cursul bolii, atunci când riscul pacientului de morbiditate și mortalitate este mai scăzut (de exemplu, când boala este încă localizată la un plămân sau un lob pulmonar). În general, ***cel puțin 2 luni de terapie trebuie administrate înainte de operația de rezecție***, pentru a reduce infecția bacteriană în țesutul pulmonar din jur. Prognosticul pare a fi mai bun atunci când se efectuează rezecția pulmonară parțială după conversia culturii.[6,21]

Consimţământul pacientului pentru intervenţia chirurgicală este obligatoriu, semnificând că înţelege rolul intervenţiei chirurgicale în tratamentul complex al bolii, că este de acord cu efectuarea ei şi că aceasta nu exclude continuarea tratamentului medical pe durata recomandată post-operator.

Echipa medico-chirurgicală formată din pneumolog, chirurg toracic şi anestezist ***evaluează operabilitatea*** pacientului pe baza datelor clinice, testelor biologice, examenului bronhoscopic, examenului CT, explorării funcţiei pulmonare şi cardiovasculare.[6,26]

Suport nutriţional în TB DR

În numeroase cazuri, persoanele cu TB, şi cele cu MDR/XDR în special suferă de malnutriţie, iar oamenii subnutriţi au un risc mai mare de dezvoltare a tuberculozei. Denutriţia acestor bolnavi este consecinţa anorexiei toxic-infecţioase, caracterului catabolic al bolii, consumului energetic crescut specific bolilor consumptive precum şi unor cauze preexistente (afecţiuni digestive cu tulburări de digestie şi de absorbţie intestinală sau tulburări metabolice, hormonale şi de stocaj cum ar fi diabetul zaharat dezechilibrat, afecţiuni tiroidiene sau hepatopatiile.[6,21,22]

O nutriţie bună înseamnă un aport zilnic de macronutrienţi (carbohidraţi, proteine şi grăsimi) şi micronutrienţi (vitamine şi minerale) venind în sprijinul normalizării metabolismului, ameliorării statusului imunitar, creşterii în greutate şi în forţa musculară, permiţând astfel pacientului de a relua o viaţă activă.[6,21,22]

6. Tratamentul TB DR în situaţii speciale

6.1 Tratamentul TB DR la copii

Diagnosticul tubercculozei la copil este mai dificil decât la adult datorită confirmării scăzute în condiţiile dificultăţilor de recoltare a produselor biologice; atunci când copiii sunt contacţi cu cazuri cunoscute cu TB DR sunt necesare eforturi suplimentare pentru stabilirea certitudinii acestei etiologii. Decizia de iniţiere a tratamentului antituberculos individualizat aparţine atât medicului curant cât şi persoanei răspunzătoare legal pentru copil, necesită consimţământ informat, cu privire la evoluţie, prognostic, reacţiile secundare ale medicaţiei ce urmează să fie administrată.[6,21,22]

Medicamentele antituberculoase trebuie să fie dozate în funcţie de greutatea corporală şi se modifică periodic atunci când aceasta creşte pe parcursul tratamentului.[22,27]

Administrarea de formule lichide (sirop) la copii cu greutatea sub 15 kg ar fi de preferat dacă acestea ar fi disponibile. Din păcate, în România, pentru cele mai multe dintre medicamentele antituberculoase nu există formule pediatrice (formule în doze mai mici, sub formă lichidă, gust plăcut) cu o absorbţie intestinală mai bună; medicaţia se administrează prin divizarea formelor farmaceutice (tablete sau comprimate) pentru adulţi; Dozele medicamentelor antituberculoase recomandate de OMS pe grupe de greutate și vârste sunt redate în Anexa 1b.[22]

Recomandările OMS privind regimurile de lungă durată pentru TB RR/MDR se aplică atât copiilor, cât și adulților. În prezent, nu există o restricție de vârstă privind utilizarea bedaquilinei, așa că copiii de toate vârstele ar trebui să o primească în regimuri de lungă, cu excepția cazului în care există o contraindicație specifică.[22,27]

Durata tratamentului cu regimurile de lungă durată la copii depinde de localizarea și severitatea bolii și de gradul de rezistență. Copiii cu boală mai puțin severă pot fi tratați de obicei o perioadă mai scurtă de 18 luni. Copiii cu boală extinsă/severă pot necesita durate mai lungi de tratament, în funcție de progresul clinic sau de localizarea bolii. [22,27]

6.2 Tratamentul TB DR la pacienţii cu forme extrapulmonare

Diagnosticul de TB-DR se face prin confirmarea rezistenţei la antibiotice din prelevate specifice pentru organul afectat (lichid pleural sau prelevat bioptic pleural în tuberculoza pleurală, examen de spută în tuberculoza laringiană, lichid pericardic sau prelevat bioptic pericardic în tuberculoza pericardică, lichid peritoneal sau prelevat bioptic peritoneal în peritonita bacilară, lichid cefalorahidian LCR în tuberculoza meningocerebrală, urina în tuberculoza urogenitală, alte ţesuturi prelevate bioptic ca pentru osteodiscită, etc.[6,22] Pe lângă criteriile specifice care orientează diagnosticul către tuberculoză (aspectul lichidului pleural, pericardic, LCR, peritoneal cu predominenţa de limfocite, creştere ADA, aspectul specific de granulom cu necroză de cazeificare pentru prelevatele bioptice, etc..), toate metodele diagnostice bacteriologice prezentate anterior pot fi folosite şi pentru aceste produse; nu trebuie omise metodele genetice (GeneXpert, LPA) şi culturile pe medii lichide, ce pot scurta timpul de obţinere a diagnosticului; tratamentul individualizat se va administra numai după identificarea unei tulpini MTB rezistente.[13,15,16,22]

OMS recomandă regimurile BPaLM/BPaL pentru toate formele de TB extrapulmonară (TBEP, cu excepția TB care implică sistemul nervos central (SNC), TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară); regimurile de lungă durată pentru TB MDR sunt recomandate acestor pacienți.[18,25]

La copiii cu vârsta sub 15 ani, formele TBEP de boală, altele decât limfadenopatia (ganglioni periferici sau masă mediastinală izolată fără compresie a căilor respiratorii) sunt considerate severe și nu se recomadă a fi tratate cu regimul oral de 9 luni.[22,27]

Corticosteroizii ar trebui luați în considerare de la caz la caz, dar sunt recomandați în meningita TB și TB pericardică pentru a reduce complicațiile și invaliditatea.[22]

Aprecierea evoluţiei sub tratament se face de către medicul specialist pentru organul afectat în colaborare cu medicul pneumolog.

Unele localizări extrapulmonare beneficiază de asocierea intervenţiilor chirurgicale, nu doar pentru prelevarea bioptică de ţesuturi în scop diagnostic, dar şi pentru asanarea focarului infecţios (empiem, abces, vertebrodiscită) sau reconstrucţia funcţională a organului afectat (artrită).

Pentru tuberculoza meningo-cerebrală se vor folosi medicamente antituberculoase care au o penetrare adecvată în zona barierei hematoencefalice. Cea mai bună penetrare în lichidul cefalorahidian dintre fluorochinolone o are moxifloxacina, restul au o penetrare variabilă[29]. Linezolid penetrează sistemul nervos central şi este utilizat de către medicii infecţionişti în tratamentul meningitei. Nu există date despre penetrarea în LCR a clofaziminei[22]. Isoniazida are o mare penetrabilitate în LCR datorită moleculei mici lipofile, este cea mai eficientă în tratamentul meningitei tuberculoase cu sensibilitate INH sau cu rezistenţă INH scăzută. Pirazinamida, protionamida/etionamida şi cicloserina au o bună penetrare în lichidul cefalorahidian, în timp ce kanamicina, amikacina şi streptomicina trec prin membrana meningeală numai în prezenţa inflamaţiei acesteia.[6,22]

Imipenem pătrunde prin bariera hematoencefalică, dar are risc mai mare de convulsii la copii; de preferat ar fi probabil meropenemul pentru aceste cazuri, dacă nu sunt disponibile alte medicamente.[21,22]

PAS şi Etambutol au un nivel scăzut în lichidul cefalorahidian sau nu penetrează. Pentru disponibilitatea la nivelul barierei hematoencefalice pentru bedaquilină sau delamanid sunt necesare studii clinice. [21,22]

6.3 Tratamentul TB DR la pacienţii cu infecţie HIV

Pacienţii infectaţi HIV au câteva particularităţi ale diagnosticului şi tratamentului în funcţie de momentul diagnosticării celor două boli. În 2017 s-a elaborat ghidul naţional[28] în care sunt relatate detaliat aceste aspecte. Fiecare pacient HIV necesită screening bacteriologic pentru stabilirea coinfecţiei TB-HIV şi pentru identificarea rapidă a unei rezistenţe la rifampicină.

Tratamentul TB RR/MDR la pacientul cu infecţie HIV respectă aceleaşi principii generale: asocieri de medicamente, administrare zilnică, durata tratamentului, monitorizare pe parcursul tratamentului. Tratamentul antituberculos primează, se iniţiază primul la pacienţii care nu sunt în mod curent sub tratament antiretroviral. Ulterior, cât mai curând posibil (în primele 8 săptămâni

de tratament TB sau în primele 2 săptămâni la pacienții cu imunosupresie profundă -de exemplu, număr CD4 <50 celule/mm3), se va iniţia şi tratamentul antiretroviral pentru infecţia HIV.

Tratamentul antiretroviral stabilit de către medicul curant de boli infecţioase trebuie să ţină cont de interacţiunile cu medicamentele antituberculoase, putând apare efecte cumulative de toxicitate, de exemplu de creştere a intervalului QTc (asocieri între bedaquilină, delamanid, fluorochinolone, mai frecvent moxifloxacină cu efavirenz, tenofovir etc. Nu se recomandă utilizarea bedaquilinei și efavirenzului în asociere).

După iniţierea tratamentului antituberculos şi antiretroviral poate apare sindromul de reconstrucţie imună (IRIS) care necesită diferenţierea de alte situaţii (lipsa de răspuns la tratamentul antituberculos, asociere de alte infecţii oportuniste, reacţii adverse la medicaţia administrată). Semnele clinice sunt de recrudescenţă a simptomelor de boală, iar tratamentul presupune administrarea de corticoterapie pe o perioadă de câteva săptămâni.

Tratamentul zilnic sub directă observare atât pentru medicaţia antituberculoasă cât şi pentru medicaţia antiretrovirală duce la rezultate foarte bune pentru ambele patologii.

Pentru date suplimentare privind managementul cazurilor TB-HIV a se consulta "Ghidul Naţional Managementul cazurilor TB HIV".[28]

6.4 Tratamentul TB DR la pacienţii cu diabet zaharat

Diagnosticul tuberculozei la pacienţii cu diabet zaharat (DZ) urmează acelaşi protocol, orice degradare clinică şi control neadecvat al diabetului poate fi semnal de alarmă pentru medicul curant să iniţieze investigaţia pentru diagnosticul tuberculozei (simptome clinice, radiografie pulmonară, solicitare de investigaţii pentru identificarea de MTB până la identificarea de rezistenţe la medicaţia antituberculoasă.[29]

Pacienţii cu diabet zaharat necesită modificarea schemei de tratament fie prin creşterea dozelor de insulină pentru DZ tip I, fie prin iniţierea insulinoterapiei în DZ tip II până la stabilizarea glicemiei. Diabetul zaharat poate fi greu de controlat până la obţinerea unui răspuns terapeutic sub medicaţia antituberculoasă, atât datorită aportului mare de alimente în perioada de recuperare cât şi datorită faptului că unele medicamente pot interfera cu nivelul bazal de insulină. De aceea, pacientul necesită monitorizare atentă a valorilor glicemiei preprandiale pentru a se stabili necesarul de insulină, în colaborare cu medicul curant pentru boli de nutriţie.[30]

În plus, pentru pacienţii cu DZ complicat (nefropatie, retinopatie, neuropatie diabetică) este dificil de stabilit dacă este vorba de evoluţia bolii sau de o reacţie secundară a tratamentului antituberculos individualizat (neuropatie oftalmică la administrare de etambutol, linezolid, neuropatie periferică la administrare de linezolid, insuficienţă renală la administrare de injectabil). Prin urmare, pacienţii cu DZ vor fi evaluaţi iniţial din punct de vedere al complicaţiilor diabetului, monitorizarea ulterioară urmărind şi aceste aspecte particulare (consult diabetologic, oftalmologic, neurologic, nefrologic.[29, 30]

6.5 Tratamentul TB DR la pacienţii cu insuficienţă renală

Pacienții cu insuficiență renală pot fi mai în vârstă, pot avea DZ sau prezintă alte comorbidități și pot utiliza mai multe medicamente; astfel, este necesară o evaluare aprofundată pentru fiecare caz. Pacienții cu insuficiență renală pot prezenta o anemie inițială (posibil o complicație clinică) care poate fi agravată prin utilizarea linezolidului sau a unui alt medicament mielotoxic.Tuberculoza poate apărea la pacienţii cu insuficienţă renală ca urmare a deprimării sistemului imunitar. Tratamentul pentru TB RR/MDR la pacienţii cu insuficienţă renală poate fi ajustat în funcţie de gradul de retenţie azotată şi de păstrarea diurezei. Pentru pacienţii cu retenţie azotată şi diureză prezentă se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină (Clcreatinină) şi ajustarea administrării în funcţie de acest rezultat aşa cum e menţionat în tabelul nr. 6.[6,21,22]

Tabelul nr. 6 Modificarea dozelor şi ritmului de administrare a medicamentelor antituberculoase în insuficienţa renală

Medicament	Dozarea medicamentelor și ritmul de administrare
Izoniazidă	300 mg o dată pe zi
Rifampicină	Nu necesită modificare
Pirazinamidă	25 mg/kg/doză, de trei ori pe săptămână (nu zilnic)
Etambutol	15 - 25 mg/kgc o doză, de 3 ori/săptămână (nu zilnic)
Rifabutin	Doză normală, monitorizarea concentraţiei serice dacă e posibil
Rifapentină	Nu necesită modificare
Streptomicină*	12 - 15 mg/kgc o doză, de 3 ori/săptămână (nu zilnic)
Amikacină*	15 - 25 mg/kgc o doză, de 3 ori/săptămână (nu zilnic)
Levofloxacină	750 - 1000 mg o doză, de 3 ori/săptămână (nu zilnic)
Moxifloxacină	Nu necesită modificare
Cicloserină**	250 mg doză zilnică, sau 500 mg o doză de 3 ori/săptămână
Terizidonă	Nu se cunosc recomandări
Protionamidă	Nu necesită modificare
Etionamidă	Nu necesită modificare

PAS	Nu necesită modificare
Bedaquilină	Nu necesită modificare pentru cei cu afectare renală uşoară/moderată; nu se cunosc reacţiile în insuficienţa renală gravă- trebuie utilizat cu prudență la pacienții care necesită dializă renală
Delamanid	Nu necesită modificare pentru cei cu afectare renală uşoară/moderată; nu se cunosc reacţiile în insuficienţa renală gravă, nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă.
Linezolid	Nu necesită modificare
Clofazimină	Nu necesită modificare
Amoxicilină/clavulanat	Cl creatinină 10 - 30 ml/min: 1000 mg de 2 ori zilnic Cl creatinină < 10 ml/min: 1000 mg doză unică zilnică
Imipenem/cilastatin	Cl creatinină 20 - 40 ml/min: 750 mg la interval de 12 ore/zi Cl creatinină < 20 ml/min: 500 mg la interval de 12 ore/zi
Meropenem	Cl creatinină 20 - 40 ml/min: 750 mg la interval de 12 ore/zi Cl creatinină < 20 ml/min: 500 mg la interval de 12 ore/zi
Pretomanid	Nu se cunosc recomandări

* Atenţie deoarece administrarea de injectabile la pacienţii cu afectare renală poate duce la ototoxicitate şi nefrotoxicitate. Se administrează după şedinţa de hemodializă.
** Doza de 250 mg/zi necesită monitorizare pentru nefrotoxicitate, monitorizați concentrațiile medicamentului, dacă este posibil, pentru a menține concentrațiile maxime <35 mcg/mL
*** Ar trebui evitat aportul de sodiu crescut la pacienţii cu insuficienţă renală, sunt de preferat preparatele care nu conţin sodiu.

Clearance-ul pentru creatinină se calculează după mai multe formule, una dintre ele este cea Cockcroft-Gault care ia în calcul sexul, vârsta, greutatea şi nivelul creatininei serice[6]

CrCl = [(140 - vârsta) x greutate x K]/creatininemie ml/min

K = 1,23 pentru bărbaţi şi 1,04 pentru femei

Există aplicaţii care calculează direct această valoare.

Valoarea critică pentru clearance-ul creatininei este ***30 ml/min***, valoare sub care se recomandă individualizarea tratamentului prin administrarea lui la doze mai mici sau spaţiat.

Pentru pacienţii cu dializă peritoneală sau hemodializă se recomandă ca tratamentul să se administreze în aceleaşi doze ca pentru pacienţii cu funcţie renală păstrată, dar administrarea acestora se va face după şedinţa de dializă din ziua respectivă.

6.6 Tratamentul TB DR la pacienţii cu patologie gastrointestinală

Afecţiunile cronice ale tubului digestiv, în special gastrita, duodenita, ulcerul gastric şi duodenal sunt frecvent asociate cu tuberculoza pulmonară. Durata mare a tratamentului tuberculozei rezistente cu numeroase medicamente cu efecte secundare în sfera digestivă justifică de ce asocierea TB RR/MDR cu patologia gastrointestinală complică evoluţia şi tratamentul ambelor afecţiuni. La pacienţii ce au suferit rezecţii gastrice sau intestinale apar secundar modificări ale procesului de adsorbţie, metabolismului vitaminelor şi ale funcţiilor motorii şi secretorii ale tubului digestiv ce favorizează apariţia tuberculozei prin scăderea rezistenţei organismului. Primii 5 - 10 ani de la dezvoltarea bolii ulceroase reprezintă perioada cea mai vulnerabilă pentru dezvoltarea tuberculozei; rezecţia gastrică contribuie la activarea sau dezvoltarea tuberculozei la 2 - 16% din cazuri.[31]

Afecţiunile funcţiei şi structurii hepatice la pacienţii cu tuberculoză pot apărea prin modificări ale sintezei enzimatice, proteice şi secretorii în contextul toxic-infecţios al bolii, efectelor toxice medicamentoase, hipoxemiei sau leziunilor tuberculoase la nivelul sistemului hepatobiliar. Frecvenţa hepatitei toxice postmedicamentoase la pacienţii cu tuberculoză variază între 4 şi 16%.[32] La pacienţii cu TB RR/MDR, hepatotoxicitatea este datorată mai ales protionamidei/etionamidei, pirazinamidei şi PAS; fluorochinolonele, cicloserina şi etambutolul sunt puţin hepatotoxice; dacă citoliza este confirmată de creşterea nivelului enzimelor hepatice de peste 3 ori în prezenţa simptomelor sau de peste 5 ori la asimptomatici, se impune oprirea medicamentelor suspectate a fi implicate în procesul de citoliză. Introducerea acestora se face gradat, cu monitorizarea funcţiei hepatice (măsurarea enzimelor hepatice de 2 ori pe săptămână până la remiterea sindromului de citoliză[32]. Efectuarea de markeri virali atunci când persistă citoliza hepatică poate duce la identificarea unei hepatite virale cu virus B, C sau D care va necesita ulterior colaborare cu medicul specialist.

Diareea, uneori asociată cu flatulenţă şi crampe poate creea dificultăţi pacienţilor cu tuberculoză rezistentă, dar rareori impune oprirea medicaţiei; PAS este frecvent asociat cu diaree prin mecanism iritativ, dar pacientul trebuie informat că aceasta se ameliorează după câteva săptămâni de tratament, timp în care doza de PAS poate fi crescută gradat[6]). Fluorochinolonele şi linezolidul pot şi ele cauza diaree, ce poate persista parţial pe durata tratamentului. Refacerea florei cu alimente ce conţin lactobacil (iaurt) sau probiotice şi administrarea de loperamid 1 - 2 mg după fiecare scaun pot fi luate în considerare. În cazul diareei severe, neresponsive, trebuie luate în considerare, investigate şi tratate alte cauze ale diareei: colita cu ***Clostridium difficile***, boli parazitare, intoleranţa la lactuloză, alte cauze infecţioase sau noninfecţioase de diaree.

6.7 Tratamentul TB DR la femeia însărcinată şi postpartum

Toate femeile diagnosticate cu tuberculoză la vârsta fertilă trebuie să fie evaluate pentru sarcină la vizita iniţială.[6,21,22] La iniţierea tratamentului pentru TB RR/MDR/XDR, pacientele trebuie informate asupra riscurilor de afectare a sarcinii şi consiliate pentru a utiliza metode contraceptive. La pacientele însărcinate se va ţine cont de vârsta sarcinii şi de severitatea bolii.

Riscurile şi beneficiile tratamentului cu medicamente antituberculoase de linia a II-a trebuie bine cântărite, scopul acestuia fiind conversia bacteriologică în condiţiile protejării vieţii mamei şi

produsului de concepţie înainte şi după naştere.

Întrucât tuberculoza afectează negativ sarcina, netratarea acesteia poate avea consecinţe serioase, punând în pericol vieţile mamei şi fătului; în aceste condiţii, se recomandă iniţierea tratamentului antituberculos cât de curând după ce s-a stabilit diagnosticul. Cum majoritatea efectelor teratogene apar în primul trimestru de sarcină, în cazul identificării bolii în această perioadă se poate întârzia iniţierea tratamentului dacă pacienta este stabilă, cu formă uşoară de boală. Decizia de a începe tratamentul în primul trimestru de sarcină sau de a-l întârzia după primul trimestru se ia în consens cu pacienta şi familia acesteia, în condiţiile monitorizării atente pentru a surprinde orice formă de agravare a bolii.

Medicamentele antituberculoase utilizate în tratamentul TB DR au efecte toxice recunoscute în sarcină, majoritatea având contraindicaţii şi atenţionări în acest sens în informaţiile furnizate de producător: NU se recomandă utilizarea în sarcină a aminoglicozidelor, care au efecte teratogene dovedite şi nici a etionamidei/protionamidei, care sunt asociate cu retard în creştere, anomalii ale sistemului nervos central (SNC) şi sistemului osos cel puţin în prima parte a sarcinii.

Sub rezerva lipsei unor date privind absenţa afectării produsului de concepţie mai ales în condiţiile administrării prelungite, în schema de tratament a pacientei gravide cu TB RR/MDR se pot include fluorochinolonele, bedaquilina (singurul medicament antituberculos de linia a II-a inclus în grupa de risc B în sarcină a FDA-risc limitat), linezolidul, cicloserina, delamanidul, PAS, alături de medicamentele de linia I la care s-a păstrat sensibilitatea micobacteriană (pirazinamidă, etambutol).[6,21,22]

Alăptatul în timpul tratamentului pentru TB DR

Concentraţiile atinse de medicamentele antituberculoase în laptele matern sunt inferioare dozelor terapeutice indicate pentru tratamentul tuberculozei la copil. Totuşi, efectele asupra sugarului sunt greu de prezis, încât se recomandă alegerea opţiunii alimentării cu formule artificiale de lapte atâta timp cât mama este în tratament pentru TB MDR. Pretomanidul trece în lapte matern, în prezent nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării. [6,21,22]

7. Monitorizarea evoluţiei sub tratament a pacienților cu TB DR

Monitorizarea pacienților cu TB DR pe parcursul tratamentului este esenţială pentru maximalizarea şanselor de succes și are două obiective majore: stabilirea evoluţiei sub tratament (monitorizarea progresului sub tratament) şi identificarea posibilelor evenimente adverse.[6,21,22,32]

Monitorizarea progresului tratamentului presupune evaluare clinică, bacteriologică, radiologică. Monitorizarea anumitor semne, simptome precum şi alte analize de laborator/investigații paraclinice sunt necesare pentru a identificarea posibilele efecte adverse care pot duce la schimbări importante ale tratamentului atunci când acestea sunt majore.

Personalul medical, orice furnizor de tratament sub directă observare (DOT) care asistă pacienţi cu TB DR trebuie să fie familiarizat cu recunoaşterea şi tratamentul reacţiilor adverse pentru medicamentele din schemele individualizate, precum şi semnele precoce de eşec al tratamentului.

Este necesar ca toţi cei implicaţi în tratamentul cazurilor cu TB DR să cunoască şi să adopte recomandările din acest ghid național de practică medicală pentru a se ajunge la un standard de îngrijire pentru aceşti pacienţi.[32]

7.1. Monitorizarea pacienților TB DR cu tratament de lungă durartă

Pacienților cu TB DR cărora li s-a prescris regimul de tratament de lungă durată ar trebui monitorizați pentru a evalua eficacitatea și siguranța regimului, ținând cont de modelele de rezistență și de condițiile clinice provocatoare, folosind în același timp medicamente mai puțin active și mai toxice.[6,21,22]

Monitorizarea pacienților cu TB DR tratați cu regim de lungă durată se realizează *zilnic, la 2 săptămâni, lunar, la 3 luni, la 6 luni, la 12 luni şi la finalul tratamentului* şi include aspecte sistematizate în tabelul nr. 7. Monitorizarea pacientului va fi continuată la 3 luni - 6 luni după evaluarea finală cel puţin 12 luni.[22]

În situaţii speciale:[6]

- Examen ORL (audiometrie) dacă se utilizează injectabile;
- Examen oftalmologic (dacă se utilizează Linezolid, Etambutol, la pacienţii diabetici);
- Examen psihologic/psihiatric;
- Examen endocrinologic în caz de tratament prelungit cu Protionamida/Etionamida/PAS;
- Tomografie computerizată torace, Bronhoscopie, Probe funcţionale respiratorii (spirometrie, probe funcţionale complexe). Gazometrie arterială - se adaugă în cazul unei intervenţii chirurgicale toracice;
- Orice alt examen de specialitate sau paraclinic pe care medicul curant pneumolog îl consideră necesar în situaţia clinică dată.

Tabelul nr. 7 Monitorizarea pacienților cu TB DR sub tratament de lungă durată

Examinare	Iniţial	La 2 saptamâni	Lunar	La 3 luni	La 6 luni	La 12 luni	La finalul tratamentului	Observaţii
Evaluare Clinică								
Semne vitale, status funcţional (greutate, temperatură, puls, tensiune arterială), simptome (tuse, dispnee, hemoptizie, apetit, transpiraţii etc.)	X		X				X	Pe perioada spitalizării la fiecare consult, în ambulatoriu la fiecare control clinic
Screening neuropatie periferică	X		X	X	X	X	X	În caz de acuze, se solicită consult neurologic
Audiometrie	X			X	X			La pacienţii cu medicaţie injectabilă, în caz de acuze, se solicită consult ORL, se întrerupe injectabil
Screening acuitate vizuală şi daltonism	X			X	X	X	X	În caz de acuze, se solicită consult oftalmologie și se întrerupe linezolidul și/sau etambutolul
Evaluare bacteriologică								
Microscopie și cultură pe mediu solid sau lichid	X	X	X				X	Monitorizarea va fi continuată trimestrial după încheierea tratamentului (și evaluarea finală) cel puțin 12 luni
Xpert MTB/RIF Xpert MTB/XDR	X							
LPA GenoType MTB DRplus LPA GenoType MTBDRsl	X							Se repetă în caz de absenţa negativării la 4 luni sau repozitivare pe parcursul tratamentului
ABG fenotipică linia I	X							Se repetă în caz de absenţa negativării la 4 luni sau repozitivare pe parcursul tratamentului
ABG fenotipică linia a 2-a	X							
Investigaţii paraclinice								
ECG	X		X	X			X	Evaluare QTc, în caz de prelungire peste 500 msec se

								va monitoriza săptămânal, peste 600 msec se oprește medicaţia Bdq/Q/Clz
Radiografie toracică (sau altă modalitate de examinare radiologică)	X			X	X	X	X	Pentru orice degradare clinică se repetă radiografia
Investigații de laborator								
Hemoleucogramă completă	X		X					Modificările hematologice necesită întreruperea medicamentelor suspectate Lnz, Q
Glicemie	X							Pacienţii cu diabet zaharat tip I sau II necesită monitorizare de mai multe ori zilnic în primele zile de la iniţierea tratamentului antituberculos
Uree, creatinină	X		X					Se va opri medicaţia injectabilă dacă creatinina atinge valori de peste 1,5 x VN
Ionogramă serică (potasiu, magneziu)	X		X					Doar pe perioada administrării de injectabil
Teste funcție hepatică (AST, ALT, bilirubină)	X		X					De preferat pe toată perioada tratamentului
Markeri hepatite virale B, C	X							În caz de citoliză hepatică pe perioada tratamentului
Albumină serică	X							Dacă se administrează delamanid
Testare HIV	X			X (dacă a fost negativ anterior)				Repetați la fiecare 3 luni în medii cu prevalență ridicată a HIV sau dacă este indicat
Număr CD4 (repetare conform protocolului național)	X							Pentru pacienţii HIV + se va colabora cu medicul infecţionist curant
HIV încărcătura virală VL (repetare conform protocolului	X							Pentru pacienţii HIV + se va colabora cu medicul

naţional)								infecţionist curant
Test de sarcină (la femei)	X							În caz de amenoree secundară apărută pe parcursul tratamentului
Hemoglobina glicozilată HbA1c	X							Se colaborează cu medicul specialist diabetolog

7.2 Monitorizarea pacienților TB DR cu tratament de scurtă durată

Ca și în cazul pacienților TB DR tratați cu regimuri de lungă durată, pacienții tratați cu regimuri se scurtă durată trebuie monitorizați pentru a evalua eficacitatea și siguranța regimului terapeutic administrat și pentru a minimiza morbiditatea pe termen scurt și lung a pacienților.[22]

Pacienții trebuie să fie supuși unei evaluări adecvate la începutul tratamentului (inițial) și în pe paarcursul tratamentului precum și după finalizarea tratamentului; modelele de evaluare pentru regimurile de scurtă durată sunt redate in Tabelul nr.8. si Tabelul nr.9

Toți pacienții cărora li se administrează regimuri de scurtă durată trebuie urmăriți prin reevaluare clinică (ideal pe o perioadă de 12 luni) după terminarea tratamentului, pentru a monitoriza eventualele recidive.[22]

Tabelul nr.8. Plan de monitorizare pe parcursul traramentului și post-tratament pentru regimul BPaLM/BpaL

Examinare	Iinițial	La 2 săptpmâni	Lunar	La sfârțitul tratamentului	La 6 luni după încheierea tratmenului	La 12 luni după încheierea tratmenului
Evaluări clinice						
Consult clinic: -semene vitale -semne/simptome TB -durere, greață -apetit, nutriție -diaree, candidoză	X	X	X	X	X	X
Consult psihologic: -securitatea alimentară, - locuința -starea mentală și -consumul de substanțe -evaluare psihosocială	X	X	X	X	X	X
Greutate/IMC	X	X	X	X	X	X
Starea de performanță	X					
Screeningul neuropatiei periferice	X	X	X	X		
Screeningul pentru achitatea vizuală și discriminarea culorilor	X	X	X	X		
Evaluarea și urmărirea evenimentelor adverse	X	X	X	X	X	X

Rezultatul evaluării					X	X
Evaluări bacteriologice						
Froiu spută	X		X	X	X	X
Cultură spută	X		X	X	X	X
Spută testarea sensibilității la medicamente*	X		Dacă frotiu sau cultură pozitiv			
Alte probe (frotiu/cultură/ testarea sensibilității la medicamente)	X		Dacă nu există un răspuns documentat la tratament			
Evaluări radiologice, ECG și de laborator						
Rdiografie torace	X			X	X	X
Hemoleucograma completă	X	X	X	X		
Teste funcție hepatică (AST, ALT și bilirubină)	X	X	X	X		
Electroliți serici	X					
Uree, creatinina	X					
Teste HIV/HBV/HCV	X					
Glicemie/ Hemoglobina glicozilată (HbA1c)	X					
Test de sarcina (la femei)	X					
* În mod ideal, pacientul ar trebui să aibă la momentul inițial un test molecular (genetic) rapid recomandat de OMS (pentru rezistența la rifampicină și fluorochinolonă). Alte investigații, dacă sunt disponibile, inclusic ABG de linia a doua bazată pe cultură, secvențierea de generație următoare și ABG pentru medicamentele componente ale regimului BPaLM/BPaL						

Tabelul nr. 9. Plan de monitorizare pentru regimul oral de 9 luni, TB RR/MDR

Examinare	**La start de tratament**	**Luna :T_0-T_2**	**Luna:T_3-T_6**	**Luna: T_7 - T_9 (sau T_{11})**
Istoric clinic și examinare	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Instruire pt tratament și consigliere pt aderență	X	X	După cum este necesar pe tot parcursul tratamentului	
Consult psihologic: - Evaluarea consumului de substanțe și a sănătății mintale (cu intervenție și sprijin adecvate)	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Greutate / IMC (și suport nutrițional)	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Planificarea familială și testarea de sarcină	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Probă respiratorie pentru frotiu și cultura TB (ABG dacă este indicat)	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Radiografia toracică (sau	X		X	

altă evaluare radiologică)				
Testarea HIV	X		X (dacă a fost negativ anterior, repetați la fiecare 3 luni în medii cu prevalență ridicată a HIV sau dacă este indicat)	X (dacă a fost negativ anterior, repetați la fiecare 3 luni în medii cu prevalență ridicată a HIV sau dacă este indicat)
Glicemie (cu glucometru)	X	Repetați regulat dacă este indicat clinic		
Hemoleucograma completă (dacă se administrează Lnz)	X	X (în săptămânile 2, 4 și 8 dacă primiți Lnz)	Repetați dacă este indicat clinic	
Teste ale funcției hepatice (cel puțin ALT, AST și bilirubină)	X	Repetați regulat dacă este indicat clinic: vărsături, durere în cadranul superior drept, icter sau dacă persoana nu se simte bine sauare vreo dovadă de leziuni hepatice		
Creatinină	X	Repetați regulat dacă este indicat din punct de vedere clinic (adică dacă persoana se simte rău sau dacă creatinina inițială a fost anormală sau este necesară dozarea medicamentului renal)		
Electroliții serici	X	Repetați în mod regulat dacă este indicat clinic (adică dacă persoana se simte rău, vărsă, are diaree sau are prelungirea intervalului QTcF)		
TSH (dacă se administrează Etm)	X	Repetați la 3 luni dacă este tratat cu Etm sau când QTcF este prelungit		
ECG (calculat QTcF)	X	X (lunar)	X (lunar)	X (lunar)
Neuropatia periferică și screeningul acuității vizuale (dacă se administrează Lnz)	X	X (lunar)	Repetați regulat dacă este indicat clinic	

7.3 Monitorizarea pacienților cu TB Hr

Monitorizarea tratamentului TB Hr urmează principii similare cu cele care se aplică altor regimuri de TB de primă linie (TB DS).[6,21,22]

- Monitorizarea bacteriologică a sputei urmează, în general, același program ca TB-DS, cu microscopie în lunile la inițierea tratamenului și monitorizare la 2, 5 și 6.
- Este de dorit însă să se efectueze frotiul împreună cu cultură (sau cel puțin în ultima lună de tratament) pentru a verifica orice rezistență emergentă, în special la rifampicină.
- Lipsa de răspuns la tratament trebuie investigat cu ABG fenotipică.
- Investigații de laborator (hemoleucogramă completă, funcție hepatică_ALAT, ASAT, bilirubună, funcție renală-uree, creatinină) la inițierera tratamentului și pe partcursul tratamentului
- Electorcardiograma (ECG) nu este de obicei necesară, cu excepția cazului în care există altele riscuri de prelungire a intervalului QT.

7.4. Monitorizarea pacientului atunci când este suspectat eşecul terapeutic

Menţinerea pozitivităţii examenului bacteriologic pe parcursul tratamentului antituberculos individualizat sau repozitivarea sputei pe parcursul acestuia pune problema diferenţierii între un eşec terapeutic şi noncomplianţă la tratament[7]. Prima măsură ce trebuie luată în această situaţie este reluarea anamnezei atente a pacientului pentru a evalua posibilitatea ca pacientul să nu fi luat corespunzător tratamentul. Administrarea sub directă observare a tratamentului elimină această posibilitate. În cazul în care pacientul şi-a administrat corespunzător tratamentul, se va verifica schema de tratament, concordanţa acesteia cu testul de sensibilitate şi dozele prescrise; în acelaşi timp trebuie exclusă posibilitatea unui sindrom de malabsorbţie.[6,33]

Culturile pozitive pe parcursul tratamentului (repozitivate în cursul tratamentului sau în cazul absenţei negativării bacteriologice) vor fi retestate pentru testul de sensibilitate genotipic şi fenotipic pentru a identifica eventuale noi rezistenţe dobândite faţă de antibiograma iniţială.[13] Reluarea tratamentului cu o nouă schemă, conform noului spectru de rezistenţă se va face în condiţii obligatorii de observare directă a tratamentului.

7.5. Indicaţii pentru întreruperea tratamentului de lungă durată/scurtă durată

Întreruperea temporară a tratamentului poate fi impusă în caz de reacţii adverse la medicaţia antituberculoasă (sindrom de citoliză hepatică, insuficienţă renală, modificări hematologice, neuro-psihice).[6,33]

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi impusă de imposibilitatea asigurării unui regim terapeutic eficient datorită rezistenţelor medicamentoase extensive şi intoleranţei la medicamentele antituberculoase sau de refuzul pacientului de a i se administra medicaţia. Pentru decizia de întrerupere definitivă a medicaţiei se recomandă consultarea Comisiei MDR, care poate propune o nouă schemă de tratament sau susţine decizia medicului curant de întrerupere a tratamentului.[6]

Pacientul pozitiv bacteriologic la care se ia decizia de întrerupere a tratamentului necesită izolare la domiciliu sau în centre medicale de îngrijiri paliative cu posibilităţi de izolare epidemiologică.[34]

8. Identificarea şi managementul reacţiilor adverse

Pacienţii în tratament pentru TB DR pot prezenta o varietate de reacţii adverse, mai frecvente şi mai severe decât în tratamentul standard, care pot fi ameliorate fără să fie nevoie de întreruperea tratamentului şi astfel se va evita dezvoltarea de noi rezistenţe. Cel mai frecvent apar în primele săptămâni de tratament; pentru a se păstra aderenţa la tratament trebuie tratate eficient. Pentru consemnarea efectelor adverse ale terapiei antituberculoase se va completa fişa de farmacovigilenţă care se va trimite către Agenţia Naţională a Medicamentelor şi Dispozitivelor Medicale.

Identificarea timpurie, monitorizarea continuă și gestionarea adecvată a evenimentelor adverse (EA) asociate cu medicamentele antituberculoase sunt esențiale pentru ameliorarea suferinței și îmbunătățirea calității îngrijirii pacienților care urmează tratament pentru TB RR/MDR/XDR.[35]

Respectarea programului de monitorizare este importantă pentru surprinderea apariţiei reacţiilor adverse. Apariţia de noi semne şi simptome pe parcursul bolii în cursul tratamentului antituberculos vor fi evaluate ca reacţii secundare sau ca urmare a altor condiţii patologice asociate.

În funcţie de gravitate şi după impactul pe care îl au asupra tratamentului, reacţiile adverse pot fi clasificate în:[35, 36, 37, 38]

- ***Uşoare*** - regimul de tratament nu este modificat;
- ***Moderate*** - se întrerupe medicamentul cauzal sau toate medicamentele pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariţia reacţiei adverse, reintroducerea medicamentelor întrerupte se face pe rând, în ordinea inversă a probabilităţii de a da reacţia adversă - medicamentul presupus ca fiind responsabil pentru reacţia adversă se introduce ultimul;
- ***Severe*** - oricare dintre medicamentele administrate în orice doză pot duce la deces, spitalizare sau prelungirea spitalizării existente, persistenţa unei dizabilităţi sau incapacităţi, apariţia unei anomalii sau defect congenital. În aceste situaţii este necesară întreruperea definitivă a medicamentului cauzal şi raportarea obligatorie către autorităţi.

Unul sau mai multe medicamente antituberculoase pot duce la apariţia de reacţii adverse sub formă de semne şi simptome ale mai multor aparate şi sisteme (tabelul nr. 10). [35, 36, 37, 38]

Tabelul nr. 10. Managementul principalelor reacţii adverse apărute în cursul tratamentului TB DR

Reacţii adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacţiei adverse	Comentarii
Reacţii generale			
Reacţii anafilactice	Toate medicamentele antituberculoase	Exclude alte cauze. Se întrerupe medicaţia şi se administrează adrenalina 0,2 - 0,5 1:1000 sc, repetat/hidratare/ corticoizi/antihistaminice; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Reacţia anafilactică apare în interval de minute de la administrarea medicamentului; simptome: dispnee, eczeme, angiodem, hipotensiune, febră, şoc.

Reacţii cutanate			
Prurit, rash, eritem, erupţii, dermatită,	Toate medicamentele antituberculoase Pirazinamida Clofazimina	Exclude alte cauze. Se întrerupe medicaţia; se pot administra antihistaminice, soluţii locale mentolate, creme; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Pot apărea imediat sau de la 1 -21 zile de la administrarea medicamentelor antituberculoase
Sindrom Stevens Johnson şi necroliza epidermică toxică (SJS/TEN)[39]	Toate medicamentele antituberculoase	Reacţii acute, rare şi potenţial fatale postmedicamentoase. ***Caracteristici:*** febră ≥ 38º C, sindrom gripal, tuse şi afectarea tegumentelor şi mucoaselor (vezicule/pustule şi răni pe piele şi pe membranele mucoase ale gurii, gâtului, ochilor, organelor genitale şi anusului). Se întrerupe medicaţia antituberculoasă. Tratament în Unitate de Terapie Intensivă: corticoizi sistemici în doză mare şi locali, hidratare, soluţie electroliţi, antipiretice. O abordare multidisciplinară este adesea necesară pentru gestionarea corectă a SJS/TEN. Greu de identificat medicamentul incriminat, prognostic foarte grav.	Pot apărea la 4 - 28 zile de la administrarea medicamentelor antituberculoase
Sindromul eozinofilic sistemic (DRESS syndrome - Drug Related Eosinophils Systemic Simptoms syndrome)[39,40]	Toate medicamentele antituberculoase (în special Izoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutolul şi Streptomicina)	Reacţie acută postmedicamentoasă, potenţial ameninţătoare de viaţă. ***Caracteristici:*** febră ≥ 38º C, sindrom gripal, erupţie cutanată maculopapuloasă, adenomegalie, afectare hepatică, renală şi eozinofiliei în sângele periferic (> 700 celule/µl). Se întrerupe medicaţia antituberculoasă. Tratament în Unitate de Terapie Intensivă: corticoizi sistemici în doză mare, hidratare, soluţie electroliţi, antipiretice. O abordare multidisciplinară este adesea necesară pentru gestionarea corectă a DRESS. Greu de identificat medicamentul incriminat, prognostic foarte grav.	Pot apărea la 2 -6 săptămâni de la administrarea medicamentelor antituberculoase.
Reacţii neuropsihiatrice			

Cefalee	Cicloserina Fluorochinolone Pretomanid	Exclude alte cauze: migrenă, meningită Tratament: antiinflamatorii nesteroidiene	
Convulsii	Cicloserina Izoniazida Fluorochinolone Meropenem Linezolid	Exclude alte cauze Iniţiază tratament anticonvulsivant: - Fenitoină 3 - 5 mg/kgc/zi - Carbamazepină 600 - 1200 mg/kg - Fenobarbital 100 - 200 mg/zi - Acid valproic 250 - 750 mg/zi - creşte doza de Piridoxină la 300 mg/zi - micşorează doza de Cicloserină la 500 mg sau întrerupe - apoi reintrodu 250 mg, apoi 500 mg/zi.	Se continuă tratamentul anticonvulsivant pe toată perioada tratamentului sau până la întreruperea medicamentului incriminat. Istoricul medical cu antecedente de convulsii nu constituie contraindicaţie pentru a primi aceste medicamente dar poate fi factor de risc în apariţia convulsiilor pe perioada tratamentului TB DR.
Neuropatie periferică	Izoniazida Injectabile (S,Ak) Cicloserina Etambutol Fluorochinolone Linezolid	Creşte doza de piridoxină până la 300 mg/zi. Multivitamine, fizioterapie, masaj Amitriptilină (25 - 100 mg) Dacă e posibil înlocuieşte agentul cauzal, micşorează doza sau întrerupe până la ameliorare. ***În dureri severe:*** - Nortriptilină 25 mg - 150 mg înainte de culcare - Amitriptilină 25 mg - 100 mg înainte de culcare - Carbamazepină 200 mg - 600 mg	Factori de risc: consum de alcool, greutate scăzută, diabet zaharat, deficit de vitamine, anemie, infecţie HIV, insuficienţă renală, hipotiroidism. Neuropatia este, în general, ireversibilă.
Nevrită optică	Etambutol Linezolid	Consult oftalmologic Întrerupe E, Lnz	Simptomele nevritei optice includ durerea oculară, pierderea vederii și lumini intermitente; simptomele sunt adesea unilateral. Nevrita optică indusă de medicamente este de obicei reversibilă după întreruperea medicmentului incriminat
Anxietate	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida/ Etionamida PAS Alţi factori:	Tratament anxiolitic	Necesită evaluarea unui specialist (psiholog, psihiatru).

	Circumstanţe socio-economice		
Depresie	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida/ Etionamida PAS Alţi factori: Circumstanţe socio-economice	Consult psihiatric, psihoterapie. Psihoterapie individuală sau de grup. Creşte doza de Piridoxină la 300 mg/zi dacă pacientul primeşte tratament cu Cs şi scade doza de Cicloserină. Administrează antidepresive. Întrerupe temporar medicamentul suspect.	Îmbunătăţeşte circumstanţele socio-economice Poate duce la idei de suicid (cea mai gravă formă)
Simptome psihotice	Cicloserina, Fluorochinolone, Izoniazida, Protionamida/ Etionamida Delamanid	Administrează antipsihotice. - Haloperidol 1 - 5 mg p.o sau i.m., repetă la fiecare oră; - Alprazolam 0,5 - 1 mg, Diazepam 5 - 10 mg dacă anxietatea este semnificativă. Întrerupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1 - 4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi reintrodu-l în doze mici. Consult psihiatric, psihoterapie. Creşte doza de Piridoxină.	Reacţii moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament. Reacţii severe: psihoze, depresii, tendinţe de suicid. Unii pacienţi necesită medicamente antipsihotice pentru întreaga perioadă a tratamentului pentru TB DR. Istoricul cu antecedente de afecţiuni psihiatrice nu constituie contraindicaţie pentru administrarea medicamentelor implicate. Simptomele sunt de obicei reversibile.
Reacţii gastrointestinale			
Dispepsie Greaţă Vărsături Diaree	PAS Izoniazida Pirazinamida Protionamida/ Etionamidă Pretomanid Bedaquilină Fluoroquinolone Meropenem Pretomanid Delamanid Linezolid	Rehidratare 1 l NaCl 0,09% i.v. în primele 12 ore apoi i.v. sau p.o. Tratamentul antiemetic: p.o. cu 30 min. înainte de administrarea tratamentului antituberculos (metoclopramid 10 - 30 mg) sau adm. i.m. sau i.v. în cazuri severe. Scade dozele medicamentelor implicate: - PAS: de la 12 g la 8 g - Protionamida/Etionamida de la 0,75 g la 0,5 g; administrează Ptm divizat în 3 prize/zi - PAS se administrează după celelalte medicamente cu lapte, iaurt, suc de fructe. Asociere de benzodiazepine dacă	Simptomele sunt comune în timpul primei luni de tratament şi de obicei dispar la administrarea de medicamente adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliţi şi înlocuirea lor în vărsături severe. Simptomele sunt reversibile după reducerea dozei sau întreruperea agentului cauzal.

		pacientul este anxios.	
Gastrite	Protionamida/ Etionamida Etambutol Pirazinamida Izoniazida PAS	Evită alimente iritante, ţigări, alcool. Scade doza sau întrerupe medicamentul implicat (1 - 7 zile). Administrează mai curând inhibitori de pompă protonică sau anti H2 decât antiacide: carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, hidroxid de Mg. Efectuează examen radiologic diagnostic, endoscopie.	Simptomele sunt reversibile la întreruperea medicamentului suspendat. Atenţie la administrarea antiacidelor pentru a nu interfera cu absorbţia medicamentelor antituberculoase.
Hepatita toxică (creştere transaminaze 1 x 4 VN)	Pirazinamida Fluorochinolone Protionamida/ Etionamida Izoniazida Rifampicina Pretomanid Bedqilina Cicloserina PAS	Evaluarea testelor hepatice: transaminaze crescute de 4 ori, creşterea bilirubinei - întrerupe tratamentul. Exclude alte cauze de hepatotoxicitate (hepatita virală B,C). După normalizarea testelor hepatice, reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor unul câte unul, ultimul medicament fiind cel mai hepatotoxic. Înlocuieşte medicamentul hepatotoxic cu unul cu aceeaşi eficienţă.	Factori de risc pentru hepatotoxicitate: antecedente de hepatită, consum de alcool, vârsta peste 50 ani, administrarea altor medicamente hepato-toxice. Istoricul cu antecedente de hepatită trebuie atent analizat pentru a preciza agentul hepatotoxic; acesta trebuie evitat în regimurile terapeutice viitoare. În general, sunt reversibile după sistarea drogurilor implicate.
Tulburări metabolice			
Hipopotasemie Hipomagneziemie	Injectabile (S, Ak)	Administrare suplimentară de Km şi Magneziu, peros şi chiar iv (10 - 30 mmol iv zilnic) până la corectare	Nu se mai administrează injectabile.
Acidoza metabolică	Linezolid Izoniazida	Monitorizare clinică, ASTRUP, gazometrie pentru pH, acid lactic seric Se opreşte Lnz, corectare cu bicarbonaţi	Nu se va mai relua Lnz.
Modificări hematologice anemie, trombocitopenie, leucopenie Mielosupresie	Linezolid Fluorochinolone Meropenem Izoniazidă Pretomanid	Exclude alte cauze. Adăugare de fier peros, acid folic, transfuzii sânge, masă trombocitară	Reversibile la întreruperea medicamentelor.
Tulburări endocrine			
Hipotiroidism	PAS, Etionamida/ Protionamida, mai ales folosite în combinaţii	Consult endocrinologie Tratament cu Euthirox 25 mcg/zi şi creşte doza la fiecare 2 - 3 săptămâni dacă este necesar. Dacă simptomele nu se ameliorează se reduc dozele de PAS, Etm sau se	Normalizarea TSH după 2 - 3 luni când se întrerupe Euthirox. Complet reversibil la întreruperea PAS sau Etm/Ptm.

		întrerupe administrarea lor.	
Ginecomastie	Izoniazida Pirazinamida Protionamida/ Etionamida	Mărirea uni/bilaterală glande mamare, prin hiperplazie de ţesut mamar, dureroasă	Se remite după încheierea tratamentului.
Reacţii renale			
Insuficienţă renală	Injectabile (S, Ak)	Monitorizează lunar ureea, creatinina. Înlocuieşte Km cu Cpm sau scade dozele sau întrerupe agentul cauzal. Exclude alte cauze. Dacă este foarte severă întrerupe toate medicamentele antituberculoase. Reintrodu medicamentele antituberculoase după normalizarea ureei şi creatininei.	Doza maximă recomandată pe 6 luni, 150 g. De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele şi durata tratamentului, - hipopotasemie, - vârsta înaintată, - afecţiunile hepatice şi renale, - administrarea concomitentă a altor medicamente potenţial nefrotoxice.
Reacţii osteoarticulare			
Artralgii Artrita Tendinita Mialgii	Pirazinamida Fluorochinolone	Tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene Fizioterapie Scade doza sau întrerupe medicamentul suspectat. Înlocuieşte, dacă e posibil, medicamentul.	Simptomele se atenuează în timp chiar fără nici o intervenţie. Nivelul acidului uric poate fi crescut la unele persoane iar terapia antigută a dovedit ocazional beneficii la aceşti pacienţi (Alopurinollul pentru controlul hiperuricemiei). Aspirina nu este recomandată.
Reacţii la nivelul acusticovestibular			
Vertij Ameţeli Tinitus Scăderea acuităţii auditive până la Hipoacuzie severă	Injectabile (S, Ak)	Pot apare de la doze mici sau ulterior prin acumulare de doză, administrarea intermitentă ar putea întârzia apariţia efectului.	Foarte puţin reversibile, este un efect advers invalidant care a dus la căutare de noi opţiuni terapeutice.
Reacţii cardiovasculare			
Prelungirea conducerii ventriculare (QTc peste 500 msec)	Fluorochinolone Clofazimina Bedaquilina Delamanid Pretomandid	Încă se studiază efectul cumulativ la asocierea medicamentelor cu aceeaşi reacţie adversă. Poate duce la deces prin favorizarea de torsada vârfurilor.	Moxifloxacina mai mult decât levofloxacina. Reversibilă după întreruperea medicaţiei.

9. Înregistrarea, monitorizarea şi evaluarea cazurilor TB DR

9.1. Termeni și definiții cheie pentru înregistrarea cazurilor TB DR

Cazul TB confirmat bacteriologic: este cazul la care o probă biologică este pozitivă în microscopie (frotiu), cultură sau un test de diagnostic rapid pentru TB recomandat de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF).[5,22]

Cazul TB diagnosticat clinic este o persoană care nu îndeplinește criteriile de confirmare bacteriologică, dar a fost diagnosticată cu TB activă de către un medic care a decis să îi ofere un tratament complet pentru TB. Această definiție include cazurile diagnosticate pe baza anomaliilor radiologice sau pe baza examenelor histopatologice sugestive și cazurile extrapulmonare fără confirmare de laborator.[5,22]

Cazul de TB DR este definit în funcţie de spectrul de chimiorezistenţă, localizarea bolii, istoricul terapeutic şi statusul HIV:[5,41,42]

a) Clasificarea TB DR după spectrul de rezistenţă în conformitate cu titpurile de chimiorezistență detectate:

- ***TB drogsensibilă (TB DS):*** TB cauzată de o tulpină a complexului Mycobacterium tuberculosis care este sensibilă la orice medicament antituberculos;
- ***TB drogrezistentă (TB DR):*** TB cauzată de o tulpină a complexului Mycobacterium tuberculosis care este rezistentă la orice medicament antituberculos;
- ***TB sensibilă la rifampicină și rezistentă la izoniazidă (TB Hr):*** TB cauzată de o tulpină a complexului Mycobacterium tuberculosis care este rezistentă la izoniazidă dar cu sensibilitate la rifampicină;
- ***TB rezistentă la rifampicină (TB RR)*** TB cauzată de o tulpină a complexului Mycobacterium tuberculosis care este rezistentă la rifampicină; aceste tulpini pot să fie sensibile sau rezistente la izoniazidă (adică TB MDR) sau rezistente la alte medicamente antituberculoase de linia I-a sau a-II-a;
- ***TB multidrog rezistentă (TB MDR):*** TB cauzată de o tulpină a complexului Mycobacterium tuberculosis care are rezistenţă cel puțin la rifampicină și izoniazidă cu sau fără rezistenţă la alte medicamente antituberculoase, dar cu sensibilitate la fluorochinolone (levofloxacina și moxifloxacina) și medicamente din grupul A (bedaquilină sau linezolid);
- ***TB MDR/RR:*** se referă fie la TB MDR fie la TB rezistentă la rifampicină (TB RR);
- ***TB pre-extensiv rezistentă (TB pre-XDR)***: TB cauzată de o tulpină a complexului M. tuberculosis care este rezistentă la rifampicină (și poate, de asemenea, să fie rezistentă și la izoniazidă) și care este, de asemenea, rezistentă și la cel puțin o fluorochinolonă (fie levofloxacină, fie moxifloxacină);
- ***TB extensiv rezistentă (TB XDR)***: TB cauzată de o tulpină a complexului M.tuberculosis care este rezistentă la rifampicină (și poate, de asemenea, să fie rezistenă și la izoniazidă) și care este, de asemenea, rezistentă și la cel puțin o fluorochinolonă (fie levofloxacină, fie moxifloxacină) și la cel puțin un alt medicament din “Grupa A” (bedaquilină sau linezolid).

b) Localizarea bolii:

- ***Tuberculoză pulmonară (TBP)*** - orice caz de TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic sau laringele. *Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.*
- ***Tuberculoză extrapulmonară (TBEP)*** - orice caz de TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic care implică alte organe decât plămânii (de exemplu: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, articulațiile și oasele, meningele).

Cazul de TB ***cu două sau mai multe localizări***, dintre care cel puţin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) al (ale) localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.

Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară, se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelalte localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.

TB pulmonară extinsă (sau avansată): prezența bolii cavitare bilaterale sau leziuni parenchimatoase extinse la radiografia toracică. La copiii cu vârsta sub 15 ani, boala avansată este de obicei definită prin prezența cavităților sau a bolii bilaterale pe radiografia toracică.[22, 27]

TB extrapulmonară severă: prezența TB miliară, meningită TB, TB osteoarticulară sau TB pericardică. La copiii cu vârsta sub 15 ani, forme extrapulmonare de boală, altele decât limfadenopatia (ganglioni periferici sau masă mediastinală izolată fără compresie) sunt considerate severe.[18,25]

TB ***diseminată***, dacă are şi localizare pulmonară, se va considera ca localizare pulmonară. Se va înscrie la diagnostic principal forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare localizările extrapulmonare.

TB ***copilului*** va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidenţiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronşic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnostic principal cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave).[27]

Adenopatia traheo-bronşică, neînsoţită de alte determinări va fi înregistrată ca diagnostic principal, iar localizarea se va considera extrapulmonară. Dacă însă la un astfel de caz, rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se va presupune existenţa fistulei traheo-bronşice, chiar dacă aceasta nu a fost evidenţiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară.

c) Istoricul terapeutic:

Cazurile de TB DR vor fi încadrate atât într-o categorie de caz de TB, conform definiţiilor cazurilor la înregistrare folosite la cazurile de TB DS, respectiv:[5,41,42]

- ***Caz nou (N):*** este pacientul cu boală TB care nu a fost niciodată tratat pentru TB sau care a luat anterior medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai puțin de 1 lună.
- **Caz cu retratament** - este pacientul cu boală TB tratat în trecut mai mult de 1 lună cu mai multe medicamente antitubrculoase, după cum urmează:
  - **Recidivă (R)** - pacientul care a fost evaluat vindecat sau tratament complet în urma unui tratament antituberculos şi care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau histopatologic.
  - **Retratament pentru eşec (E)**- pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "eşec" al unui tratament anterior.
  - **Retratament pentru pierdut din supraveghere** (***lost to follow-up***) **(PS)** - (combină definițiile anterioare ale retratamentui pentu abandon și pierdut) pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat "pierdut din urmărire/supraveghere " la un tratament anterior şi este bacteriologic pozitiv sau negativ, la care se decide reluarea tratamentului.
  - **Alt tratament anterior (AT):** pacient tratat anterior pentru TB dar fără să se cunoască stadiul evaluării anterioare.

d) Statusul HIV:

- ***Cazul de TB DR HIV-pozitiv*** este cazul cu TB DR confirmat sau prezumtiv care este HIV-pozitiv la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB sau în orice altă ocazie anterioară (statusul HIV anterior trebuie susţinut de documente medicale cum ar fi cele care atestă terapia ARV).
- ***Cazul de TB DR HIV-negativ*** este cazul cu TB DR confirmat sau prezumtiv care este HIV-negativ la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB. În cazul în care la o testare ulterioară este depistat HIV-pozitiv, va fi reclasificat.

9.2. Înregistrarea informaţilor privind cazurile TB D

Anunţarea

Pentru orice caz de TB inclusiv TB DR la care se decide începerea tratamentului antituberculos se va completa "Fişa de anunţare a cazului de tuberculoză" (Anexa nr. 5), în cel mult 48 ore. Fişa de anunţare este completată de către medicul care a diagnosticat cazul şi/sau care a iniţiat tratamentul şi este imediat trimisă (prin fax sau prin poştă) DPF de pe teritoriul căruia locuieşte în fapt bolnavul, indiferent de adresa înscrisă în documentele sale de identitate[6].

Pentru cazurile TB RR/MDR/XDR, documentaţia medicală (fişa de anamneză terapeutică, orice alte date clinico-radiologice şi bacteriologice relevante) este completată de către medicul curant şi transmisă coordonatorului tehnic judeţean TB (CTJ) și ulterior transmisă de către CTJ la Comisia MDR. Iniţierea tratamentului pentru această categorie de bolnavi se va face prin consultarea Comisiei MDR.

Dovada completării şi trimiterii Fişei de anunţare a cazului către DPF de pe teritoriul căruia locuieşte în fapt bolnavul va trebui regăsită la foaia de observaţie a pacientului. Astfel, în foaia de observaţie se va consemna DPF şi data expedierii.

Declararea şi înregistrarea

După depistarea/primirea fişei de anunţare a unui caz de TB-DR (chiar decedat), dacă pacientul locuieşte la adresa comunicată, DPF anunţă în termen de 3 zile apariţia cazului - prin scrisoare medicală - medicului de familie al teritoriului, pentru declanşarea anchetei de contact (ancheta epidemiologică).[6]

Totodată pacientul este înregistrat atât în Registrul TB, cât şi în baza de date electronică TB a DPF. După înregistrare, cazul înscris în baza de date electronică TB apare concomitent atât la Unitatea Judeţeană (UJ) cât şi în serverul din UC-PNPSCT.

Îndată ce un caz TB este diagnosticat cu rezistenţă la RMP (cu sau fără alte rezistenţe asociate), i se va deschide şi i se va completa în baza electronică TB căsuţa "MDR".

În funcţie de locul în care i se iniţiază tratamentul episodului în curs, căsuţa "MDR" va fi completată de DPF teritorial de care aparţine pacientul.

9.3. Monitorizarea cazurilor TB DR

Monitorizarea eficacității tratamentului TB DR este extrem de importantă atât în practica clinică, cât și în supravegherea epidemiologică, pentru a maximiza calitatea îngrijirii individuale a pacientului și a asigura eficacitatea acțiunilor de sănătate publică.[6]

Monitorizarea progresului tratamentului în TB DR constă în evaluare clinică, bacteriologică și radiologică la intervale stabilite în funcție de forma de TB DR și schema de tratament aplicată (tratament de lungă durată/tratament de scurtă durată), esențială pentru monitorizarea evoluţiei sub tratament fiind evaluarea bacteriologică.[6,21,22]

9.4. Evaluarea cazurilor TB DR

Organizația Mondială a Sănătății, în noiembrie 2020, a convocat o consultare online a experților și a lansat în anul 2021 definiții noi ale rezultatelor tratamentului TB, care sunt aceleași atât pentru TB DS cât și pentru TB DR.[41,42]

Principiile care au ghidat actualizarea definițiilor au fost:

- aplicabilitate la regimuri de tratament de durată diferită;
- o diminuare a diviziunii tradiționale între faza intensivă și faza de continuare a tratamentului;
- identificarea criteriilor adecvate pentru conversia (sau reversiunea) bacteriologică în legătură cu definițiile „eșec al tratmentului”, „vindecat” și „tratament complet” care se bazează pe cunoștințe din microbiologie;

- luarea în considerare a utilizării diagnosticelor adecvate pentru monitorizarea tratamentului;
- stabilirea unor parametri clari pentru definirea eșecului tratamentului, bazați pe dovezi sigure de non-răspuns sau alte motive care duc la decizia de a schimba sau opri tratamentul; și
- urmărirea monitorizării clinice și programatice practice și implementarea fezabilă;
- o nouă definiție opțională, „succesul susținut al tratamentului", a fost, de asemenea, propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională. Urmărirea post-tratament poate fi utilă, atunci când sau dacă este fezabilă (de exemplu, pentru pacienții care suferă de sechele post-tratament).

Evaluarea cazurilor TB DR se va face la obținerea rezultatelor culturilor din sputa recoltată la încheierea tratamentului, în acord cu noile definiții OMS, prezentate în tabelul nr.11.

Tabelul nr.11. Evaluarea cazurilor TB DR

Categorie	Descriere
Vindecat (V)	Un pacient cu TBP confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform recomandărilor politicii naționale, cu dovezi de răspuns bacteriologic și fără dovezi de eșec.
Tratament complet (Tc)	Un pacient care a finalizat tratamentul conform recomandărilor politicii naționale, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.
Eşec (E)*	Un pacient al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv cu un nou regim sau strategie de tratament. Motivele schimbării regimului terapeutic includ: • nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic; • reacții adverse la medicamente; sau • dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regimul terapeutic administrat.
Decedat (D)	Un pacient care a murit din orice motiv înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului
Pierdut din supraveghere (PS)	Un pacient care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult.
Neevaluat (NV)	Un pacient căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului; include cazurile „transferate" la o altă unitate de tratament și cele al căror rezultat al tratamentului este necunoscut; cu toate acestea, îi exclude pe cei pierduți pentru urmărire.
Succesul tratamentului (ST)	Suma de pacienți vindecați și cu tratament complet
Succes susținut al tratamentului (utilizare numai în cercetarea operațională)	Un pacient evaluat la 6 luni (pentru TB-DR și TB-DS) și la 12 luni (doar pentru TB-DR) după un succes terapeutic pentru TB, care este în viață și fără tuberculoză.

* *Eșecul pentru regimul BPaLM/BPaL* este marcat de: reacții adverse la medicamente-dacă bedaquilina sau pretomanid-ul trebuie suspendate definitiv din cauza toxicității severe; o cultură de spută pozitivă persistentă (fără conversie sau reversie) din luna 4 până la sfârșitul tratamentului (după 6 luni pentru BPaLM și după 9 luni pentru BPaL); rezistența la medicamentele

componente BPaLM/BPaL (cu excepția moxifloxacinei) dobândită în timpul tratamentului. Va fi necesară întreruperea regimului și trecerea la un regim de lungă durată.

"Răspunsul bacteriologic" se referă la conversia bacteriologică fără reversie.[22,41,42]

- ***„conversia bacteriologică"*** - descrie o situație la un pacient cu TB confirmată bacteriologic în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB DS) sau frotiuri (doar pentru TB DS), recoltate în diferite ocazii *la interval de cel puțin 7 zile între ele*, sunt negative.
- ***„reversia bacteriologică"*** - descrie o situație în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB DS) sau frotiuri (numai pentru TB DS), recoltate în diferite ocazii *la interval de cel puțin 7 zile*, sunt pozitive fie după conversia bacteriologică sau la pacienții fără confirmare bacteriologică inițială a TB.

9.5. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB DR

Indicatorii de rezultat privind managementul cazurilor TB DR sunt în acord cu indicatorii cheie ai Strategiei Naționale TB 2022-2030 privind tuberculoza[3] și sunt redați în Tabelul nr.12.

Tabel nr.12. Indicatori de rezultat privind managementul cazurilor TB DR

INDICATORI DE REZULTAT	**Bază**	**Ținte**		
	2018	**2022**	**2025**	**2030**
Număr cazuri TB RR/MDR notificate anual (pacientul înregistrat o singură dată pe an, prima notificare)	358/ 447	280/ 360	180/ 225	75/ 95
Acoperirea cu antibiogramă în totalul cazurilor de TB confirmate bacteriologic	58%	60%	90%	100%
Rata de succes a tratamentului în rândul pacienților cu TB rezistentă (doar cazuri MDR)	39,7%	57%	70%	75%

10. Alte servicii de suport pentru pacienţii cu TB DR

Vindecarea pacienţilor cu tuberculoză rezistentă solicită şi alte intervenţii, în afară de cele medicale, în anumite situaţii. Recomandările actuale la nivel mondial presupun implementarea unor ***strategii centrate pe pacient***, ca de pildă folosirea de lucrători din comunitate/asistenți comunitari pentru a asigura DOT la domiciliul pacientului, educarea pacientului de către alţi pacienţi vindecaţi (peer-to-peer education sau suport între egali), oferirea de stimulente, ajutoare financiare şi materiale de către serviciile sociale. Rezultatele aşteptate sunt reducerea numărului de pacienţi care ar putea întrerupe tratamentul din motive pecuniare. Aceste aspecte au fost legiferate în Legea nr. 302/2018 privind măsurile de control al tuberculozei în România, în vigoare de la 15 decembrie 2018 și se aplică în mod specific conform normelor metodologice adoptate.[43]

10.1. Servicii de suport şi creşterea aderenţei la tratament

Legea nr. 302/2018 prevede dreptul garantat al fiecărui cetăţean la servicii medicale de prevenire, diagnostic şi tratament al tuberculozei, alături de servicii psihologice, servicii sociale şi indemnizaţii lunare de hrană pe perioada tratamentului în ambulator.[43]

Serviciile publice de asistenţă socială din subordinea consiliilor judeţene, consiliilor locale ale municipiilor şi oraşelor, consiliilor locale ale sectoarelor municipiului Bucureşti şi a Consiliului General al Municipiului Bucureşti asigură servicii de asistenţă psihosocială pacienţilor diagnosticaţi cu tuberculoză cu domiciliul în unitatea administrativ-teritorială respectivă.

Serviciile psihologice şi sociale acordate vor duce la o mai bună informare, educare cu privire la tuberculoză, adoptarea unor comportamente sanogene, a unei igiene relaţionale cu familia şi cadrele medicale, la obţinere de informaţii cu privire la drepturile şi îndatoririle de pacient, la implementare de intervenţii de sprijinire emoţională sau de motivare prin tehnica interviului motivaţional.

Tulburările psihologice ca anxietatea, depresia, adicţiile, etc. se instalează mai frecvent în rândul persoanelor la care se identifică anumite aspecte: factori medicali (comorbidităţi multiple), psihologici (motivaţie slabă pentru menţinerea aderenţei la tratament, tulburări psihice, abilităţi insuficient dezvoltate, credinţe dezadaptative, etc.), familiale (familii disfuncţionale, dificultăţi de reinserţie socială, stigmă) şi socio-economici (pierderea/modificarea suportului social, probleme financiare, pierderea locului de muncă); pe de altă parte, persoanele cu risc pentru tuberculoză provin mai frecvent din medii defavorizate, se confruntă cu multiple probleme sociale şi psihologice, uneori sunt consumatori de alcool, droguri sau cu alte dependenţe. În plus, pacienţii aflaţi în tratament pentru TB DR prezintă anumite particularităţi. Din punct de vedere al tratamentului efectele secundare sunt mult mai neplăcute, diferite faţă de medicaţia pentru TB sensibilă, numărul de pastile administrate zilnic este foarte mare cu perioadă de tratament şi spitalizare foarte lungă.[44]

Ţinând cont de aceste relaţii, medicul pneumolog trebuie să aibă în vedere antecedentele şi comorbidităţile de natură psihiatrică a pacienţilor cu tuberculoză, în vederea obţinerii unei aderenţe bune la tratament, prin creşterea motivaţiei, adoptarea unor comportamente adaptative la

condiţia medicală şi gestionarea eficientă a dependenţelor.

Screening-ul pentru sănătatea mentală a pacienţilor cu tuberculoză prin aplicarea chestionarului Screening pentru sănătate mentală[44] (Anexa nr. 7) identifică aceste tulburări la începutul dar şi pe parcursul tratamentului, care ar putea influenţa decizia pacientului de a urma tratamentul corect.

După completarea chestionarului, pacientul va fi orientat către evaluare psihologică şi/sau psihiatrică dacă punctajul este mai mare de 3, iar dacă punctajul depăşeşte 6 este necesar consult psihiatric.[45]

10.2. Servicii de paliaţie şi servicii de îngrijire pe termen lung

Tuberculoza este o boală infecţioasă vindecabilă în condiţiile terapiei adecvate însoţite de aderenţă la tratament. Prin urmare, mobilizarea resurselor şi îndreptarea acestora către tratamentul eficient cu viză curativă de primă intenţie a oricărui caz TB DR (indiferent de spectrul de rezistenţă) trebuie să ducă la vindecarea acestora. Totuşi există pacienţi care rămân cu bacteriologie pozitivă pentru MTB, mai cu seamă prin omisiuni ale medicaţiei, mai rar prin cumul de comorbidităţi sau intoleranţe medicamentoase nerezolvabile.[46]

Îngrijirile paliative[46] sunt un tip specializat de servicii medicale pentru persoane cu boli cronice pentru care tratamentul curativ nu mai asigură vindecarea. Aceste servicii sunt orientate către controlul simptomelor (durere, dispnee, depresie, anxietate, astenie, inapetenţă etc.) provocate de stadiul avansat al bolii. Scopul paliaţiei este îmbunătăţirea calităţii vieţii, atât pentru pacient, cât şi pentru familia acestuia. Un alt tip specific de măsuri priveşte limitarea transmiterii infecţiei TB la contacţi intradomiciliari, în comunitate sau unităţi sanitare.

Când pacienţii rămân fără opţiuni terapeutice, aceştia necesită a fi izolaţi la domiciliu sau spitalizaţi, pentru asigurarea de îngrijiri pe termen lung şi asigurarea întreruperii lanţului de transmisie a bolii în comunitate. Serviciile de pneumoftiziologie ce funcţionează în fostele instituţii de tip sanatorial pot dezvolta capacitatea de izolare a unor astfel de cazuri.

10.3. Reabilitarea respiratorie

Pacienţii cu TB MDR/XDR se confruntă cu multiple provocări, legate de efectul distructiv al bolii asupra funcţiei pulmonare, caşexiei şi incapacităţii funcţionale, duratei tratamentului şi efectelor adverse. Aceşti pacienţi sunt spitalizaţi o perioadă lungă de timp, ceea ce predispune la decondiţionare musculare, dar şi la depresie, izolare socială şi afectarea calităţii vieţii. Programul de reabilitare respiratorie în cazul lor trebuie să înceapă imediat ce starea lor este stabilă şi include antrenament pentru exerciţii fizice (aerobic şi rezistenţă), sprijin nutriţional, consiliere psihologică.[46,47] O parte foarte importantă este reprezentată de educaţia care îşi propune să îmbunătăţească aderenţa pe termen lung la tratament şi participarea la activităţi din viaţa de zi cu zi, reintegrarea socială.

11. Managementul contacţilor pacienţilor cu TB DR

Prevenirea răspândirii TB DR, în special a TB RR/MDR/XDR, este o prioritate globală în materie de sănătate publică şi necesită eforturi sporite pentru consolidarea controlului tuberculozei în regiuni cu resurse limitate. Având în vedere costurile substanţiale de tratare a TB DR, strategiile de prevenire ţintite în rândul populaţiilor cu risc ridicat sunt apreciate ca fiind rentabile. Extinderea strategiilor de prevenire a TB RR/MDR/XDR şi limitarea transmiterii continue a infecţiei va fi critică dacă obiectivul global ambiţios al eliminării TB trebuie să fie realizat.[6,27,48,49,50]

11.1. Termeni și definiții utilizate în managementul contacților

Adolescent: este o persoană cu vârsta cuprinsă între 10-19 ani.

Adult: este o persoană cu vârsta peste 19 ani.

Ancheta de contact (ancheta epidemiologică): este o strategie de control a TB (activitate de screening) utilizată pentru identificarea și evaluarea persoanelor nediagnosticate anterior cu boală TB și infecție TB printre contactele (intrafamiliale / ocazionale) unui pacient index cu TB și de a oferi un tratment adecvat (pentu infecția TB sau boala TB), dacă este necesar.

Contact: este orice persoană care a fost expusă la o persoană cu boală TB activă.

Contact intrafamilial (în gospodărie) este o persoană care a împărțit același spațiu de locuit închis ca și pacientul index pentru una sau mai multe nopți sau pentru perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei în timpul celor trei luni înainte de începerea tratamentului actual pentru tuberculoză.

Contact strâns (ocazional): este o persoană care nu se află în gospodărie, dar a împărțit un spațiu închis, cum ar fi la o adunare socială, un loc de muncă sau o altă unitate, pentru perioade prelungite în timpul zilei cu pacientul index în cele trei luni înainte de începerea tratamentului actual pentru tuberculoză.

Copil: este o persoană cu vârsta sub 10 ani.

Pacient index (caz index) de TB: este persoana identificată inițial de orice vârstă cu boală TB (caz nou sau recidivă) într-o anumită gospodărie sau într-un alt cadru comparabil în care alții ar fi putut fi expuși. Un pacient index este persoana asupra căreia se concentrează o anchetă de contact, dar nu este neapărat sursa.

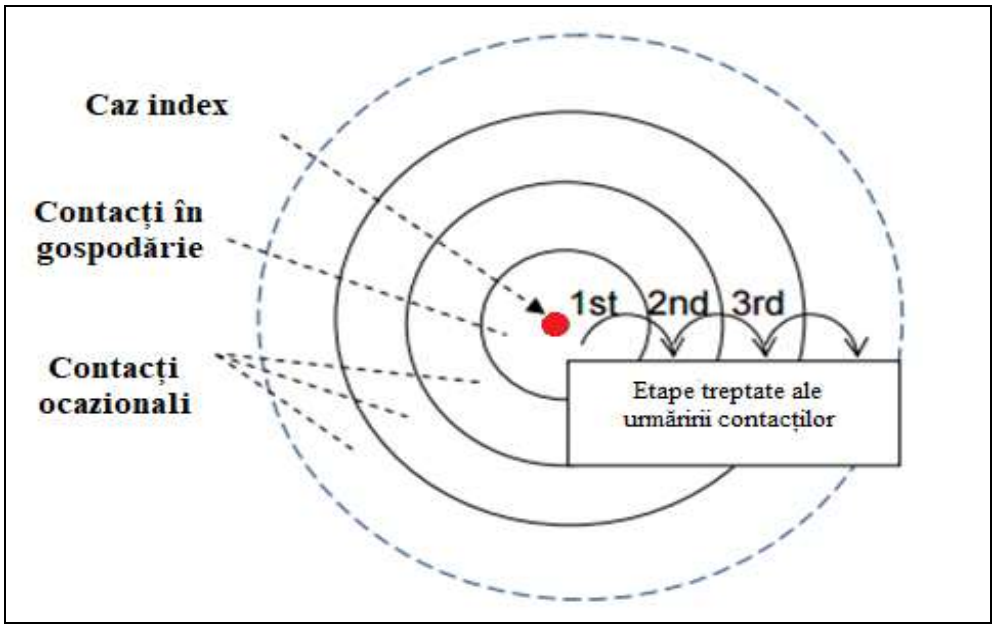
Notă: termenii și definițiile enumerate mai sus, în acord cu definițiile OMS[50], se aplică în contextul managementului contacților TB, pot avea însă seminificații diferite în alte contexte.

11.2. Diagnosticul contacţilor pacienţilor cu TB DR

Gestionarea contacţilor pacienţilor cu TB DR şi în special ai pacienţilor cu TB RR/MDR/XDR trebuie să fie ghidată de o evaluare individuală complexă, care să ia în considerare riscurile şi beneficiile individuale atunci când se cântăresc avantajele şi dezavantajele terapiei preventive.

Ancheta de contact (ancheta epidemiologică) pentru TB se efectuează pe principiul ***"abordarea cercului concentric"*** (figura nr. 4): se testează iniţial contacţii intrafamiliali (din gospodărie), apoi testarea se extinde la contacţii din afara gosopodăriei (ocazionali). Ancheta este extinsă la contacţii din afara gospodărieie în funcţie de contagiozitatea şi riscul de transmitere (frecvenţa şi durata); anumiţi contacţi (persoanele vulnerabile sau sensibile) au risc crescut de progresie de la expunere la infecţie latentă şi apoi la boală activă.[6,27,48,49,50]

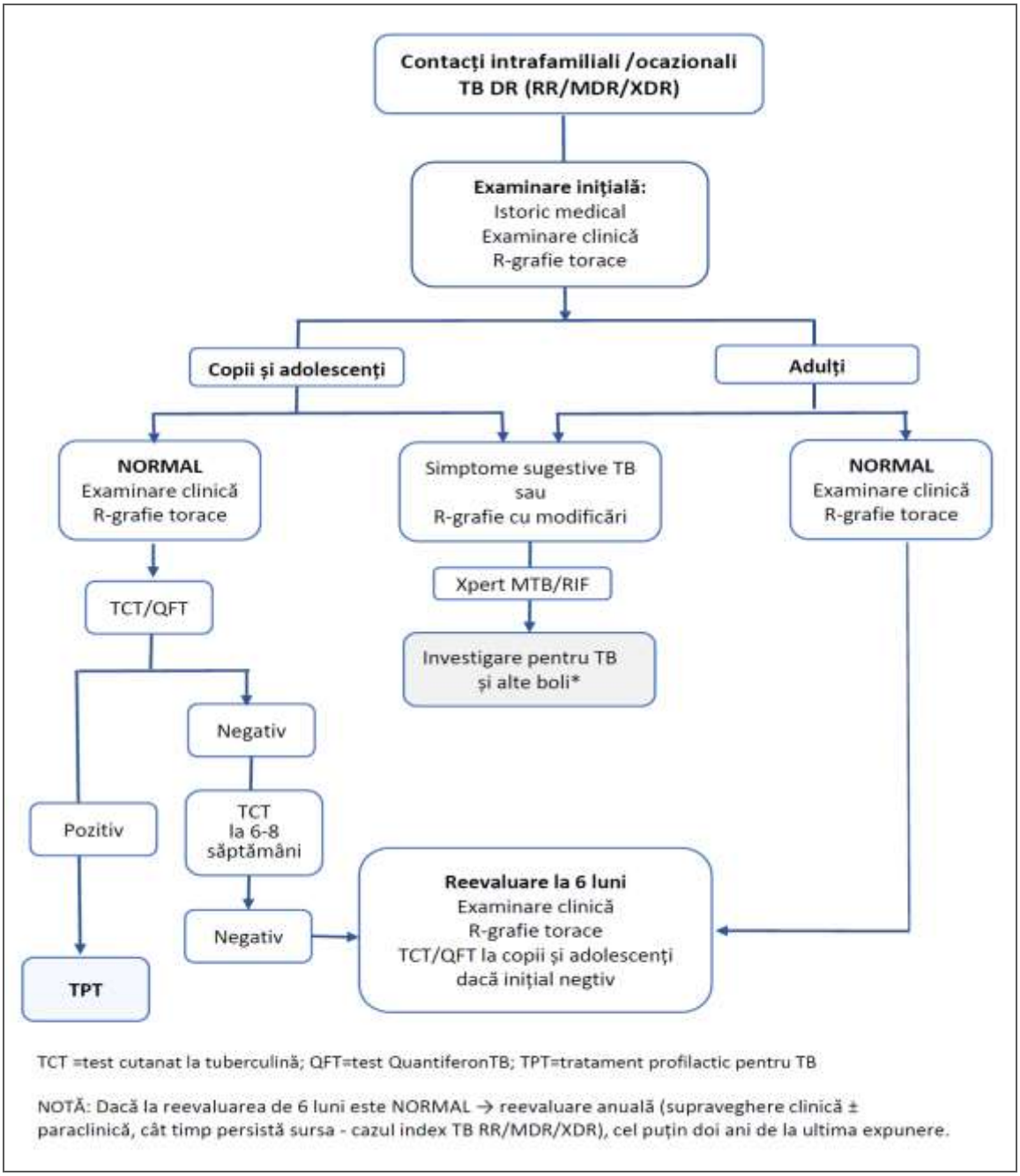
Figura nr. 4. Principiul gestionării contacţilor TB, cercul concentric



Urmărirea contacților este esențială pentru a identifica alte cazuri de TB DR, pentru a preveni transmiterea infecției și în cele din urmă, să se asigure direcția strategiei globale de eliminare a tuberculozei. Evaluarea ar trebui să fie oferită pentru contacții din gospodărie a cazului index acolo unde este posibil, în special pentru copiii cu vârsta sub 5 ani.[49,50]

Algoritmul pentru screeningul contacților TB DR ar trebui să includă[47](Figura nr.5): (1) evaluarea simptomelor și istoricul medical; (2) radiografia toracică; (3) teste pentru infecția tuberculoasă latentă (testul cutant la tuberculină-TCT și/sau testul QuantiferonTB- QFT) la copii și adolescenți; (3) examinarea bacteriologică a sputei, de preferință folosind teste moleculare rapide recomandate de OMS. Se recomandă testarea tuturor contacţilor simptomatici pentru rezistenţa la medicamente (de exemplu, cu Xpert MTB/RIF Uultra) şi organizarea unei baze de date pentru contacţii TB DR identificaţi.

Figura nr. 5. Algoritm de screening al contacţilor pacienţilor cu TB DR



OMS recomandă tratamentul preventiv (profilactic) pentu TB (TPT) pentu anumite contacte casnice cu risc ridicat ale pacienților cu TB MDR, tratamentul preventiv fiind luat în considerare pe baza evaluării individualizate a riscurilor (intensitatea expunerii/durata) și a unei justificări clinice solide (confirmarea pacientului sursă și a modelului său de rezistență la medicamente și constatarea infecției TB la contactul casnic al cazului sursă).[49,50]

11.3. Managementul infecţiei latente în cazul contacţilor pacienţilor cu TB DR

Scopul terapiei preventive este de a preveni transformarea infecţiei în boală activă. O terapie preventivă eficientă pentru contacţii TB DR infectaţi ar fi o intervenţie importantă ca beneficiu individual şi pentru serviciile de sănătate publică. Din păcate, în prezent există foarte puţine studii comparative privind utilizarea medicamentelor antituberculoase de linia a doua pentru prevenirea bolii în cazul contacţilor pacienţilor cu TB DR, motiv pentru care OMS recomandă tratament preventiv doar în situații bine justificate.[6,49,50]

Tratementul preventiv, recomandat de OMS[50], pentru contacții cazurilor TB DR vizează:

- contacții copii ai cazurilor sursă TB RR/MDR pentru tratament cu Levofloxacină timp de 6 luni asociată cu Etambutol sau Etionamidă, dacă terapia este tolerată;
- contacții cazului index TB RR, dacă sensibiltatea la izoniazidă este păstrată, pot fi tratați cu Izoniazidă 6/9 luni;
- pentru contacții expuși la persoane cu TB Hr, există puține dovezi privind alegerea regimurilor preventive, cu toate acestea tratamentul cu Rifampicină 4 luni poate fi o opțiune.

Spre deosebire de contacţii unui caz de TB DS, care sunt trataţi pentru TB activă sau infecţie latentă, în cazul TB DR este prioritară identificarea şi tratarea contacţilor cu TB activă.

Contacţii cazurilor TB DR ce dezvoltă TB activă vor fi trataţi de la bun început cu regim individualizat conform spectrului de rezistenţă al cazului sursă, ce se va ajusta ulterior pe baza ABG efectuată din tulpina identificată.[6,27, 49,50]

Studiile pe contacţii casnici ai pacienţilor cu TB RR/MDR/XDR care dezvoltă TB activă au arătat că aceştia au aproape întotdeauna TB DR, chiar dacă spectrul de rezistenţă nu este întotdeauna acelaşi. Contacţii domiciliari sunt, prin urmare, candidaţii excelenţi pentru tratament empiric (prezumtiv) pentru TB RR/MDR/XDR, deoarece întârzierea începerii tratamentului poate duce la creşterea morbidităţii şi a mortalităţii precum şi la transmiterea şi amplificarea rezistenţei la medicamente. [6,27, 49,50]

OMS recomandă monitorizarea precoce și susținută a simptomelor de tuberculoză în rândul persoanelor contacte cu pacienţi TB DR timp de cel puţin doi ani de la ultima expunere, indiferent dacă au primit sau nu tratment preventiv.[50]

12. Prevenirea şi controlul transmiterii infecţiei cu MTB chimiorezistente

Tuberculoza cu germeni rezistenţi se transmite pe cale aeriană, ca şi în cazul afecţiunii cu germeni sensibili, prin inhalarea de aerosoli ce conţin MTB de către persoanele aflate în apropierea unui bolnav cu tuberculoză pulmonară care tuşeşte, strănută sau chiar în timpul vorbitului. Importanţa transmiterii este susţinută de faptul că un număr important de cazuri de tuberculoză rezistentă, respectiv 3% dintre cazurile noi TB MDR declarate/an în România, apar la persoane ce nu au luat niciodată medicamente antituberculoase, pentru a justifica dobândirea rezistenţelor. În plus, transmiterea tuberculozei rezistente în spitale sau în cazul unor comunităţi aglomerate (ex., penitenciare, azile de bătrâni) de la bolnavi la alţi pacienţi sau la personal a fost dovedită la numeroase situaţii.[1]

Riscul de transmitere a tuberculozei reprezintă probabilitatea ca MTB eliminat de către bolnavul cu TB să infecteze şi eventual să îmbolnăvească alt individ; riscul este influenţat de factori multipli, cum ar fi frecvenţa contactului cu sursa, proximitatea şi durata contactului, contagiozitatea sursei sau statusul imun al persoanei expuse. În acelaşi timp, aplicarea măsurilor de control al transmiterii tuberculozei poate scădea semnificativ riscul de infecţie la orice nivel la care el există: în comunitate, în unităţile sanitare sau în alte instituţii aglomerate în care pot exista surse de infecţie - cămine de bătrâni, închisori, arest, tabere militare sau tabere pentru refugiaţi.

Durata contagiozităţii pacientului cu tuberculoză cu germeni rezistenţi după începerea tratamentului antituberculos eficient este greu de estimat, negativarea microscopiei sputei fiind în prezent markerul recomandat a fi utilizat pentru încheierea izolării pacientului cu TB DR.

Cele mai eficiente intervenţii menite să întrerupă lanţul epidemiologic de transmitere a tuberculozei rezistente constau din diagnosticul precoce al cazurilor de tuberculoză, identificarea rapidă a rezistenţelor la medicamentele antituberculoase şi administrarea tratamentului eficient.

Alte activităţi ce pot scădea riscul de transmitere a tuberculozei:[34]

- Triajul persoanelor cu semne şi simptome de boală constă din identificarea simptomaticilor de la intrarea lor în unitatea sanitară şi izolarea acestora faţă de persoanele susceptibile. Această măsură poate reduce transmiterea MTB la personalul medical, precum şi la alte categorii de persoane care îşi desfăşoară activitatea sau vizitează instituţii cu risc de transmitere a TB.
- Izolarea persoanelor cu prezumţie sau recent diagnosticate cu tuberculoză în camere de izolare respiratorie sau la domiciliu este recomandată pentru minim 2 săptămâni în cazul tuberculozei cu germeni sensibili (fără mutaţii identificate pentru rezistenţa la MTB la testele genetice), respectiv până la negativarea microscopiei în cazul pacienţilor cu suspiciune sau identificaţi cu germeni rezistenţi.
- Folosirea mijloacelor de contenţie a particulelor exhalate în timpul tusei (igiena tusei): şerveţele, batiste de unică folosinţă măşti chirurgicale, iar în lipsa acesteia, educaţia tuşitorilor să folosească faţa internă a antebraţului.

- Utilizarea măştilor de protecţia respiraţiei pentru personalul medical sau pentru alte persoane care se protejează de aerosolii infectanţi (ex vizitatorii unităţilor sanitare, suporterii DOT).
- Utilizarea mijloacelor de mediu de control al transmiterii tuberculozei: ventilaţia aerului şi utilizarea radiaţiei ultraviolete, în special în spitale, dar şi în alte instituţii în zone cu risc ridicat de transmitere a infecţiei tuberculoase.
- Controlul angajaţilor din instituţiile medicale cu risc prin investigarea simptomelor şi efectuarea unei radiografii toracice (iar în cazul modificărilor constatate pe acestea, examen de spută pentru MTB) se va face cu periodicitate anuală.

Descrierea în detaliu a măsurilor de control al transmiterii tuberculozei sunt prezentate în "Controlul transmiterii tuberculozei în unităţile sanitare de pneumoftiziologie şi în alte instituţii cu risc din România".[34]

13. Managementul medicamentelor pentru TB DR

Medicamentele antituberculoase sunt selectate, procurate, distribuite şi utilizate în cadrul unui sistem de management coordonat de către Ministerul Sănătăţii (Agenţia Naţională de Programe de Sănătate) cu suportul tehnic al Unităţii de Asistenţă Tehnică şi Management a PNPSCT. Beneficiarii sunt pacienţii cu tuberculoză la care medicamentele ajung prin cele aproximativ 190 de farmacii cu circuit închis ale unităţilor sanitare (ambulatorii şi unităţi cu paturi) care derulează PNPSCT. O serie de alte instituţii au roluri bine determinate în lanţul medicamentelor antituberculoase sunt reprezentate de: Agenţia Naţională a Dispozitivelor Medicale şi Medicamentelor, Compania Naţională "Unifarm", furnizorii şi distribuitorii de medicamente.

O parte din medicaţia necesară pentru tratamentul pacienţilor cu TB DR până în prezent a fost achiziţionată printr-un mecanism distinct în cadrul unor proiecte cu finanţare externă, de la Fondul Global, Proiectele norvegiene sau alţi donori.

Selectarea medicamentelor utilizate în cadrul PNPSCT este responsabilitatea UATM şi a Comisiei de Pneumologie a Ministerului Sănătăţii, care propun pentru includerea pe lista C2[51] a medicamentelor incluse în ghidurile internaţionale de referinţă ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.

Procurarea şi distribuţia medicamentelor de către unităţile sanitare se face în cadrul unui sistem centralizat de achiziţie[52] organizat de către Direcţia Achiziţii, Patrimoniu şi IT din cadrul Ministerul Sănătăţii, proces competiţional prin care sunt selectaţi furnizori ce încheie acorduri cadru cu Ministerul Sănătăţii; acordurile cadru au valabilitate de 2 ani; ele guvernează raporturile dintre furnizori şi unităţile sanitare, între care se încheie contracte subsecvente acordurilor cadru. Furnizorii distribuie cantităţile de medicamente solicitate de către unităţile sanitare după ce acestea sunt avizate de către Direcţia Achiziţii, Patrimoniu şi IT. Achiziţiile se fac în limita bugetului repartizat fiecărei unităţi sanitare. În cadrul proiectelor cu finaţare externă achiziţia se face print-un mecanism specific agreat de finanţator şi aprobat de Ministerul Sănătăţii. Medicamentele antituberculoase care nu sunt disponibile pe piaţa românească, dar incluse în lista C2 şi cele achiziţionate în cadrul unor proiecte se procură prin intermediul Companiei Naţionale "Unifarm", care obţine de la ANMDM autorizaţiile de import şi autorizare de punere pe piaţă prin mecanismul de nevoi speciale[53]. Compania Naţională "Unifarm" este responsabilă şi pentru depozitarea şi distribuţia medicamentelor la solicitarea unităţilor sanitare ce derulează PNPSCT.

Utilizarea medicamentelor antituberculoase în unităţile sanitare este în responsabilitatea medicilor curanţi, care prescriu scheme de tratament în acord cu recomandările în vigoare. Întrucât TB DR are particularităţi cu care majoritatea medicilor nu sunt familiarizaţi, toate cazurile de tuberculoză la care se identifică rezistenţe se recomandă a fi discutate în cadrul Comisiilor MDR.

ANEXA 1a. Grupuri de medicamente utilizate în TB DR (doze și ritm de administrare)

Grup de medicamente	Denumirea medicamentului	Abrevieri	Doze recomandate și ritm de administrare în TB DR, recomandări OMS	
			Adulți	**Copii**
Grup A	**Levofloxacina**	**Lfx**	750–1125 mg/zi (oral sau IV); de obicei cel puțin 750 mg/zi. Doza zilnică maximă standard este de 1,5 g. Insuficiență renală sau dializă: 750–1000 mg/doză, de trei ori pe săptămână pentru clearance-ul creatininei <30 ml/min	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Moxifloxacina	**M/Mfx**	400 mg/ zi (oral sau IV). Doza mare este de 600-800 mg pe zi, în funcție de grupul de greutate (Consultați anexa 1b pentru grupurile de greutate).	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Bedaquilină	**B sau Bdq**	400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmat de 200 mg o dată zilnic, de trei ori pe săptămână timp de 22 de săptămâni. Doza zilnică maximă este de 400 mg. Pentru pacienții tratați cu regimul BPaLM/BPaL (>14 ani), poate fi, de asemenea, administrată 200 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni, urmat de 100 mg o dată pe zi până la sfârșitul tratamentului. Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală ușoară până la moderată. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții care necesită dializă renală (Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate).	Nu există restricții de vârstă. Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Linezolid	**L/Lnz**	600 mg, o dată pe zi, doza zilnică maximă este de 1,2 g Insuficiență renală sau dializă nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea trebuie utilizat cu prudență.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
Grup B	**Clofazimină**	**C/Cfz**	100 mg pe zi (doza zilnică maximă este de 100 mg) Insuficiență renală sau dializă: nu este necesară ajustarea. Consultați Anexa1b pentru dozarea în funcție de greutate la adulți și copii.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Cicloserina sau Terizidonă	**Cs/Tz**	10–15 mg/kg/zi (doza zilnică maximă este de 1 g). Insuficiență renală sau dializă: 250 mg o dată pe zi sau 500 mg, de trei ori pe săptămână; monitorizați concentrațiile medicamentului, dacă este posibil, pentru a menține concentrațiile maxime <35 mcg/mL.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			Sunt considerate medicamente echivalente și sunt utilizate în mod obișnuit în mod interschimbabil. Terizidona este formată din două molecule de cicloserină combinate. Nu există o diferență semnificativă de siguranță între cele două medicamente.	

Grup C	**Etambutol**	**E/ETB**	15–25 mg/kg/zi. Doza zilnică maximă 1200 mg Insuficiență renală sau dializă: 15–25 mg/kg/doză, de trei ori pe săptămână.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Delamanid	**Dlm**	200 mg pe zi (doza zilnică maximă este de 200 mg).	Nu există restricții de vârstă. Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			Insuficiență renală sau dializă: nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală ușoară până la moderată; nu există date privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă	
	Pirazinamidă	**Z/PZM**	20–30 mg/kg/zi. Doza zilnică maximă 2000 mg. Insuficiență renală sau dializă: 25 mg/kg/doză, de trei ori pe săptămână .	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
	Imipenem-cilastatină	**Ipm-Cln**	1000 mg de două ori pe zi. Doza zilnică maximă 2000 mg. Insuficiență renală sau dializă: ajustarea dozei în funcție de severitatea insuficienței renale; de exemplu, 750 mg la fiecare 12 ore pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min sau 500 mg la fiecare 12 ore pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min.	Nu trebuie utilizate la copiii cu vârsta sub 15 ani
	Meropenem	**Mpm**	1 g (20 ml) IV de trei ori pe zi sau 2 g de două ori pe zi. Fiecare doză este precedată de 125 mg clavulanat (se administrează acid clavulanic cu 60 de minute înainte de fiecare doză de meropenem). Doza zilnică maximă este de 6000 mg.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			Insuficiență renală sau dializă: ajustarea dozei se bazează pe severitatea insuficienței renale; de exemplu, 750 mg la fiecare 12 ore pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min sau 500 mg la fiecare 12 ore pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min. Consultați Anexa1b pentru dozarea în funcție de greutate la adulți și copii	
	Amikacina	**Ak**	15–20 mg/kg/zi într-o singură doză zilnică, 6–7 zile/ săptămână (doza zilnică maximă este de 1 g).	Amikacina este recomandată numai la adulții cu vârsta > 18 ani.
			Adulți > 60 de ani: Se recomandă scăderea dozei de amikacină. O doză inițială mai mică de 10 mg/kg/zi (max 750 mg) de 5-7 ori se poate folosi o săptămână. Alternativ, poate fi o doză de 15 mg/kg administrat de trei ori pe săptămână.	
			Insuficiență renală sau dializă: luați în considerare înlocuirea amikacinei cu un alt agent; în caz contrar, se poate lua în considerare o doză de 12-15 mg/kg/doză după dializă, de două sau de trei ori pe săptămână, trebuie utilizat cu prudență.	
	Streptomicina	**S**	12-18 mg/kg/zi într-o singură doză zilnică, doza zilnică maximă este de 1 g. Insuficiență renală sau dializă: 12-15 mg/kg/doză, de două sau de trei ori pe săptămână; trebuie utilizat cu prudență. Consultați Anexa1b pentru dozarea în funcție de greutate la adulți	Streptomicina este recomandată numai la adulții cu vârsta > 18 ani.

	Etionamidă sau Protionamidă	**Etm/Ptm**	15–20 mg/kg/zi; doza zilnică maxiă este de 1 g. Se recomandă administrarea o dată pe zi, dar se poate folosi în 2 doze divizate dacă toleranța este o problemă sau până când toleranța se îmbunătățește. Mulți pacienți necesită o creștere treptată a dozei și a tratamentului din cauza tulburărilor gastro-intestinale.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			Insuficiență renală sau dializă: fără modificări ale dozei. Consultați Anexa1b pentru dozarea în funcție de greutate la adulți și copii	
	Acid para-aminosalicilic	**PAS**	8–12 g/zi în 2–3 prize divizate; doza zilnică maximă este de 12 g.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			Insuficiență renală sau dializă: fără modificări ale dozei. Consultați Anexa1b pentru dozarea în funcție de greutate la adulți și copii	
Alte medicamente	**Izoniazidă (doza mare)**	**H/HIN**	10–15 mg/kg/zi. Doza zilnică standard este de 300 mg/zi; doza mare de 600 mg/zi Insuficiență renală sau dializă: 300 mg o dată pe zi.	Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate
			În TB DR, o doză mare de izoniazidă poate fi utilizată ca parte a unui regim mai scurt de 9 luni	
	Acid clavulanic (amoxicilină/ clavulanat)	**Amx/clav**	Disponibil numai în combinație cu amoxicilină. Să se administreze cu fiecare doză de imipenem/cilastatină (2ori/zi) sau meropenem (3 ori/zi). Consultați Anexa1b pentru grupurile de greutate	
	Pretomanid	**Pa**	200 mg o dată pe zi cu alimente (doza zilnică maximă este de 200 mg). Consultați Anexa 1b pentru dozarea în funcție de greutate în regimurile BPaLM/BPaL.	Pretomanid nu este recomandat de OMS pentru utilizare la persoanele cu vârsta <14 ani.

Anexa 1b Dozarea medicamentelor în funcție de greutate în tratamentul TB DR la copii și adulți

Dozarea în funcție de greutate a medicamentelor utilizate în regimurile de TB MDR, adulți și copii, recomandări OMS*

Grup A medicamente	forma de prezentare (tablete, diluat în 10 ml ser, după caz)	**3 – <5 kg**	**5 – <5 kg**	**7 – <10 kg**	**10 – <16 kg**	**16 – <24 kg**	**24 – <30 kg**	**30 – <36 kg**	**36 – <46 kg**	**46 – <55kg**	**56 – <70kg**	**≥70 kg**	**Comentarii**
Levofloxacină (Lfx)	100 mg/dt (10 mg/mL); 250 mg/tb; 500 mg/tb	50 mg	100 mg	150 mg	250 mg	300 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	
Moxifloxacină (Mfx)	100 mg dt (10 mg/mL) 400 mg tb	40 mg	80mg	120 mg	200 mg	300 mg	400 mg	400 mg sau 600 mg	600 mg	600 mg sau 800 mg	800 mg	800 mg	
Bedaquilină (Bdq)	100 mg/tb	**0 < 3 luni:** 30 mg/zi 2 săptămâni apoi 10 mg L/M/V **≥ 3 luni** 60 mg/zi 2 săptămâni apoi 30 mg L/M/V		**0 < 3 luni:** 30 mg/zi 2 săptămâni apoi 10 mg L/M/V **3 luni < 6 luni:** 60 mg/zi 2 săptămâni apoi 20 mg L/M/V **≥ 6 luni:** 80 mg/zi 2 săptămâni apoi 40 mg L/M/V	**3 < 6 luni:** 60 mg/zi 2 săptămâni apoi 20 mg L/M/V **≥ 6 luni** 120 mg/zi 2 săptămâni apoi 60 mg L/M/V	200 mg/zi 2 săptămâni apoi 100 mg L/M/V		400 mg/zi 2 săptămâni apoi 200 mg L/M/V					
										200 mg/zi 8 săptămâni apoi 200 mg/zi			Pentru regimul BPaLM/BPaL (>14 ani).
Linezolid (Lnz)	600 mg/tb	40 mg	80mg	120 mg	160 mg	220 mg	280 mg	300 mg	400 mg	600 mg	600 mg	600 mg	
Grup B medicamente	forma de prezentare (tablete, diluat în 10 ml ser, după caz)	**3 – <5 kg**	**5 – <5 kg**	**7 – <10 kg**	**10 – <16 kg**	**16 – <24 kg**	**24 – <30 kg**	**30 – <36 kg**	**36 – <46 kg**	**46 – <55kg**	**56 – <70kg**	**≥70 kg**	**Comentarii**
Clofazimină (Cfz)	100 mg/tb	50 mg Luni/Vineri	50 mg Luni/Miercuri/Vineri		50 mg/zi		100 mg/zi	100 mg/zi	100 mg/zi	100 mg/zi	100 mg/zi	100 mg/zi	pentru copii <24 kg, 50 mg/zi
Cicloserina sau terizidonă (Cs/Tz)	250 mg /cap Cs	25 mg/zi	50 mg/zi	125 mg/zi	250 mg/zi	500 mg/zi	500 mg/zi	500 mg/zi	500 mg/zi	750 mg/zi	750 mg/zi	750 mg/zi	
Grup C medicamente	forma de prezentare (tablete, diluat în 10 ml ser, după caz)	**3 – <5 kg**	**5 – <5 kg**	**7 – <10 kg**	**10 – <16 kg**	**16 – <24 kg**	**24 – <30 kg**	**30 – <36 kg**	**36 – <46 kg**	**46 – <55kg**	**56 – <70kg**	**≥70 kg**	**Comentarii**
Etambutol (E sau ETB)	400 mg/tb	60 mg/zi	120 mg/zi	160 mg/zi	240 mg/zi	400 mg/zi	600 mg/zi	800 mg/zi	800 mg/zi	1200 mg/zi	1200 mg/zi	1600 mg/zi	
Delamanid (Dlm)	50 mg/tb	25 mg/zi	**< 3 luni:** 25 mgx1/zi **≥ 3 luni:** 25 mg x2/zi		25 mgx 2/zi	50 mg/dimineața 25 mg/seara		50 mg x2/zi		100 mg x2/zi			
Pirazinamidă (Z sau PZM)	500 mg/tb	100 mg/zi	250 m/zi		500 mg/zi	750 mg/zi	1000 mg/zi	1250 mg/zi	1500 mg/zi			2000 mg/zi	
Imipenem – cilastatină (Ipm/Cln)	500 mg+500 mg pulbere pt preparate injectabilă, flacon (10 ml)	Nu se utilizează la pacienții cu vârsta <15 ani (utilizați meropenem)						2 fiole (1 g + 1 g) x2 ori/zi					A se utiliza numai cu acid clavulanic.
Meropenem (Mpm)	1g pulbere pt injectare, flacon (20 ml)	1ml x3 ori/zi	2ml x3 ori/zi	4ml x3 ori/zi	6ml x3 ori/zi	9ml x3 ori/zi	11ml x3 ori/zi	1 flacon de 3 ori/zi sau 2 flacoane de 2 ori/zi					A se utiliza numai cu acid clavulanic.
Amikacina (Ak)	fiolă, 500 mg/2 ml soluție pt injecție									3–4 ml	4 ml	4 ml	Recomandat numai la vârsta >18 ani.
Streptomicina (S)	flacon, 1 g pulbere pt injecție									Calculați în funcție de diluția utilizată			Recomandat numai la vârsta >18 ani.
Etionamidă sau Protionamidă (Etm/Ptm)	250 mg/tb	nu	75 mg/zi	125 mg/zi	250 mg/zi	500 mg/zi		500 mg/zi		750 mg/zi	750 mg/zi	1000mg/zi	Deși se recomandă o doză zilnică, se pot administra și două doze divizate pentru a îmbunătăți toleranța.
Acid para-aminosalicilic (PAS)	Sare de sodiu PAS (echivalent cu 4 g acid PAS)/plic	0,3g x2ori/zi	0,75g x2ori/zi	1g x2ori/zi	2g x2ori/zi	3g x2ori/zi	3,5g x2ori/zi	4g x2ori/zi				4-6g x2ori/zi	De obicei, se administrează în doze divizate
Alte medicamente	forma de prezentare (tablete, diluat în 10 ml ser, după caz)	**3 – <5 kg**	**5 – <5 kg**	**7 – <10 kg**	**10 – <16 kg**	**16 – <24 kg**	**24 – <30 kg**	**30 – <36 kg**	**36 – <46 kg**	**46 – <55kg**	**56 – <70kg**	**≥70 kg**	**Comentarii**
Izoniazidă (H sau HIN) (doza mare)	100 mg/tb 300 mg/tb	50mg/zi	100mg/zi	150mg/zi	200mg/zi	300mg/zi	400mg/zi	400mg/zi	450mg/zi	600mg/zi	600mg/zi	600mg/zi	Piridoxina se administrează întotdeauna cu doze mari de izoniazida la copii (1–2mg/kg) și la persoanele cu risc de reacții adverse (de exemplu, cei cu HIV sau malnutriție). La sugari, piridoxina poate fi administrată ca parte a unui sirop de multivitamine.
Acid clavulanic (amoxicilină/ clavulanat) (Amx/clav)	62,5 mg acid clavulanic sub formă de amoxicilină/clavulanat (250/62,5 mg), pulbere pentru soluție orală, 5 ml;	1,5 ml x3 ori/zi	2 ml x 3 ori/zi	3 ml x3 ori/zi	5 ml de 3 ori/zi	8 ml x 3 ori/zi	10 ml x 3 ori/zi	10 ml de 2ori sau 3 ori/zi		nu			Disponibil numai în combinație cu amoxicilină. Să se administreze cu fiecare doză de imipenem/cilastatină (2ori/zi) sau meropenem (3 ori/zi).
	125 mg clavulanic acid ca amoxicilina /clavulanat (500 /125 mg)/ tb	nu					1tb x 3ori/zi	1 tb de 2ori sau 3 ori/zi					
Pretomanid (Pa)	200 mg/tb	nu						200 mg/zi					Momentan folosit doar ca parte a regimului BPaLM/BPaL

*Îndrumările privind dozarea se bazează pe datele disponibile în prezent și pot fi revizuite odată ce sunt disponibile date suplimentare. Dozele au fost stabilite de GDG pentru ghidurile OMS privind tratamentul TB DR (actualizări din 2018 și 2020), Grupul de lucru global al OMS privind farmacocinetica și farmacodinamia (PK/PD) medicamentelor pentru tuberculoză și consultația de experți privind dozarea convocată de OMS în octombrie 2021, în urma întâlnirii GDG pe tema tuberculozei la copii și adolescenți în iunie 2021. GDG: Grupul de dezvoltare a ghidurilor

Anexa nr. 2

FIŞĂ DE TRATAMENT PENTRU CAZUL DE TUBERCULOZĂ DROGREZISTENTĂ

Pacientul: Nume ____________________ Prenume ___________________ Cod pacient ________Categorie pacient[1]): N |_| R |_| E |_| PS |_| AT|_

<table>
<tr><td rowspan="2">Tratament medicamentos</td><td rowspan="2">Data</td><td rowspan="2">H</td><td rowspan="2">R</td><td rowspan="2">E</td><td rowspan="2">Z</td><td rowspan="2">Lfx/ Mfx</td><td rowspan="2">Bdq</td><td rowspan="2">Lnz</td><td rowspan="2">Cs</td><td rowspan="2">Cfz</td><td rowspan="2">Dlm</td><td rowspan="2">Ak/S</td><td rowspan="2">Pa</td><td rowspan="2">Ptm/ Etm</td><td rowspan="2">Imp-Cln/ Mpn</td><td colspan="3">Tratament chirurgical:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Data:</td><td>Tipul:</td></tr>
<tr><td>Debut tratament</td><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Reacţii adverse:</td></tr>
<tr><td>Individualizat</td><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Data</td><td>Medicam. suspectat</td><td>Tipul reacţiei adverse</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Modificări ale schemei de tratament</td><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>/ /</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Încheiere tratament</td><td>/ /</td><td colspan="14">Evaluare finală a cazului[2]): V |_| T |_| E |_| PS |_| D |_| NV |_|</td></tr>
</table>

Zi / Lună		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Aderenţă	Ex. direct	Cultură	Rezultate ABG
1																																				
2																																				
3																																				
4																																				
5																																				
6																																				
7																																				
8																																				
9																																				
....																																				
20																																				

[1]) Categorie de pacient: N= caz nou; R= recidiva; E = retratament dupa esec; PS = retratament după pierdut din supraveghere; AT= alt tratament anterior (fără să se cunască stadiul ecaluării anterioare)

[2]) Evaluare finală a cazului: V= vindecat; Tc= tratament complet; E = eșec; PS = pierdut din supraveghere; D = decedat; NV= neevaluat.

Anexa nr. 3

FIŞĂ DE MONITORIZARE SUB TRATAMENT A PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ DROGREZISTENTĂ (TB DR)

Nume, prenume:_____ **Adresa**_____ **Sex M/F** **Vârsta**_____**CNP**_____ **Diagnostic** _____ _____	**Cod pacient** _____ **Dispensar TB** _____ **Judeţ**_____	**Tipul de pacient TB DR** ¯| TB Hr ¯| TB RR ¯| TB MDR ¯| TB preXDR ¯| TB XDR

Test genetic EFECTUAT DA/NU

Tip test/ rezultat		**Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis**		**Identificare genetică a indicatorilor de rezistenţă**					
		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF									
Data:	Nr.Lab:								
Xpert/MTB/XDR									
Data:	Nr.Lab:								
GenoType MTBDR*plus*									
Data:	Nr.Lab:								
GenoType MTBDR*sl*									
Data:	Nr.Lab:								

Luna de tratament		**Rezultatele examenului bacteriologic**						**Rezultatele antibiogramei (ABG)**															**G Kg**	**RX (trimestrial)**
		Data	**Nr. lab.**	**Rezult Ex. direct**	**Data obţinerii culturii**	**Rezultat cultură**	**Data obţinerii ABG**	**H**	**R**	**Z**	**E**	**S**	**AK/ Km**	**Cpm**	**Ofl/ Lfx/ Mfx**	**Cs**	**Ptm/ Etm**	**PAS**	**Bdq**	**Dlm**	**Lnz**	**Imp-Clm/ Mpn**		
	T0																							
	T_{2sp}																							
	T1																							
	T2																							

	T3																							
	T4																							
	T5																							
	T6																							
	T7																							
	T8																							
	T9																							
	T10																							
	...																							
	T20																							

Anexa nr. 4

FIŞĂ DE ANAMNEZĂ TERAPEUTICĂ ANTITUBERCULOASĂ

Pacient: _____ CNP _____ Cod pacient _____ Tip pacient N |_| R |_| E |_| PS |_| AT |_|

	Anul ____												Anul _____												Anul _____											
Luna[1]) / Medicam[2])	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
H																																				
R																																				
Z																																				
E																																				
S																																				
Ofi/Mfx/Lfx																																				
Lnz																																				
Bdq																																				
Cs																																				
Cfz																																				
Dlm																																				
Km, Ak																																				
Cpm																																				
Ptm/Etm																																				
PAS																																				
Imp-Cln/ Mpn																																				
Pa																																				
Ex. direct[3])																																				
Test genetic Xpert LPA																																				
Cultură																																				
ABG:[4]) Sensibilitate la:																																				
Rezistenţă la:																																				

Completat de: dr. _____

[1]) Se va nota, pentru fiecare medicament, în dreptul lunii respective: X = administrare zilnică; / = administrare intermitentă; se vor încercui perioadele de administrare în spital

[2]) H = Izoniazida; R = Rifampicina; Z = Pirazinamida; E = Etambutol; S = Streptomicina; Ofl/Mfx/Lfx = fluorochinolona (Ofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin), Lnz = Linezolid; Bdq = Bedaquilina, Cs = Cicloserina; Cfz = Clofazimina; Dlm = Delamanid; Km = Kanamicina; Ak = Amikacina; Cpm = Capreomicina; Ptm/Etm = Protionamida/Etionamida; PAS = Acid para amino salicilic, Imp-Cln/Mpn = Imipenem-cilastatin/Meropenem, Pa=Pretomanid

[3]) Se va nota cu + rezultatul pozitiv şi cu - rezultatul negativ la controlul din luna respectivă

[4]) Se vor nota medicamentele la care s-a identificat rezistenţa în luna respectivă, cu simboluri de la nota 2

Anexa nr. 5

Informaţii privind pacientul cu TB DR - fişa pentru prezentare la comisia MDR

1. Nume şi prenume:
.....
2. Vârsta ..... ani.
3. Domiciliul:
judeţul ....., localitatea .....
.....
4. Dispensarul de pneumoftiziologie care are în evidenţă bolnavul:
.....
5. Posibilitatea de a asigura DOT în faza de continuare:
   a) da, la dispensarul de pneumoftiziologie
   b) da, prin medicul de familie
   c) da, supravegheat de alte persoane - specificaţi .....
   c) nu, pacientul va primi medicamentele pentru autoadministrare
6. Complianţa pacientului la administrarea tratamentului:
   a) foarte bună
   b) bună
   c) satisfăcătoare
   d) slabă
   e) foarte proastă
7. Starea generală a pacientului:
   a) foarte bună
   b) bună
   c) satisfăcătoare
   d) mediocră
   e) foarte proastă
   f) foarte proastă, cu insuficienţă respiratorie severă
8. Comorbidităţi asociate TB DR:
.....
.....
9. Scurtă descriere radiologică:
.....
.....

Medicul pneumolog ce propune cazul:

Comisia MDR TB Bucureşti: ***comisiamdr.bucuresti@marius-nasta.ro***
Comisia MDR TB Bisericani: ***mdr.etaj1@spitalulbisericani.ro; office@spitalulbisericani.ro***

Anexa nr. 6

Spitalul.....

Judeţul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEŢUL.....

FIŞA DE ANUNŢARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Nume .....Prenume.....Cod pacient.....

CNP.....Sex M ☐ F☐ Data naşterii (zz/ll/aaaa).....

Localitatea/Judeţul/Ţara naşterii.....

Domiciliul real.....

Domiciliul legal.....

Asigurat Da☐ Nu☐ Medic de familie .....Adresa MF.....

Data internării (zz/ll/aaaa) .....Categorie caz*N ☐ R ☐ E ☐ PS ☐ AT ☐ .....Localizare ** P☐ E☐

Tel.....e_mail.....

Diagnostic principal TB.....

Diagnostice secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Data intrarii produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistenţă					
		NU	DA	NU	R	H	Q	Agl/ Cpm	Etm
Xpert/MTB/RIF									
Data	Nr. Lab.								
Xpert/MTB/MDR									
Data	Nr. Lab.								
GenoType MTBDRplus									
Data	Nr. Lab.								
GenoType MTBDRsl									
Data	Nr. Lab.								

Antibiograma: sensibilitate.....

Data începerii trtamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: Standard ☐ Individualizat ☐ medicamente/doze (mg).....

Ritm de administrare: ...../7

Anunţ post-mortem☐ Data decesului (zz/ll/aaaa).....

Data completării..... MEDIC (semnătura şi parafa).....

*N= caz nou; R= recidiva; E = retratament după eşec; PS = retratament după pierdut din supraveghere; AT=alt tratament anterior, fără să se cunască stadiul evaluării anterioare; **P= pulmonară; E = extrapulmonară.

Anexa Nr. 7

Screening pentru sănătate mentală

Nume, prenume pacient _____ Data:

PHQ-4 ('Patient Health Questionnaire-4')				
În <u>ultimele 2 săptămâni</u> cât de des v-au deranjat următoarele probleme? (***Folosiţi bifa "√" pentru a indica răspunsul***)	**Deloc**	**Câteva zile**	**Peste jumătate din zile**	**Aproape zilnic**
1. Sentimentul de nervozitate, anxietate sau tensiune	0	1	2	3
2. Incapacitatea de a vă opri sau controla îngrijorarea	0	1	2	3
3. Interesul sau plăcerea limitate de a face diverse lucruri	0	1	2	3
4. Sentimentul de tristeţe, deprimare sau deznădăjduire	0	1	2	3

Scor Total T ____ = ____ + ____ + _____

Scorare:

Scorul total pentru PHQ-4 variază între 0 şi 12, cu următoarele subcategorii:

Scor	**Severitatea simptomelor**	**Recomandări medicale**
0 - 2	Fără simptomatologie	Niciuna
3 - 5	Simptomatologie uşoară	Evaluare psihologică
6 - 8	Simptomatologie moderată	Evaluare psihologică/psihiatrică
9 - 12	Simptomatologie severă	Evaluare psihiatrică

Subscala anxietate = suma itemilor 1 şi 2 (scorul între 0 şi 6)

Subscala depresie = suma itemilor 3 şi 4 (scorul între 0 şi 6)

Pentru fiecare subscală, un scor de 3 sau mai mare este considerat pozitiv pentru scopul screening-ului şi se recomandă consult psihologic sau psihiatric.

Evaluare a consumului de substanţe, alte dependenţe şi a riscului suicidar		
1. Aţi avut <u>vreodată</u> probleme la locul de muncă sau în relaţiile cu ceilalţi din cauza consumului de alcool, a consumului de droguri ori medicamente sau a jocurilor de noroc?	**DA**	**NU**
2. V-aţi gândit sau aţi încercat <u>vreodată</u> să vă luaţi viaţa?	**DA**	**NU**

Scorare

Pentru fiecare **<u>răspuns afirmativ</u>**, evaluarea se aprofundează sau se trimite către evaluare psihologică/psihiatrică.

Medic pneumolog _____

Bibliografie selectivă

1. Global Tuberculosis Report 2022. World Health Organization; https://www.who.int/teams/global-

tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022

2. The End TB Strategy. World Health Organization; https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19
3. Strategia Națională pentru Controlul Tuberculozei în România pentru perioada 2022-2030, Hotarire Guvern PUBLICAT ÎN Monitorul Oficial nr. 889 din 09 septembrie 2022, Data intrarii in vigoare: 09 septembrie 2022. https://sgg.gov.ro/1/wp-content/uploads/2022/09/ANEXA-Strategia- Națională
4. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update, World Health Organization ; December 2022; https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093
5. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345
6. Ghid Național Managementul cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă Ordin MS 1701/ 8 octombrie 2020, Publicat in Monitorul Oficial Partea I 917/ 8octombrie 2020
7. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. Lancet Respir Med. 2014; 2(4):321-338
8. Emily A. Kendall, Mariam O. Fofana and David W. Dowdy. The burden of transmitted multi-drug resistance among epidemics of tuberculosis: A transmission model. Lancet Respir Med. 2015 Dec; 3(12): 963 – 972
9. von Groote-Bidlingmaier F, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019 Mar; 7(3):249-259
10. Borisov SE et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J.2019. DOI: 10.1183/13993003.01522-2019
11. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, Veziris N, Robert J, Yazdanpanah Y, Caumes E, Fréchet-Jachym M; French MDR-TB Management Group. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J.2017; 49(3)
12. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis. 2018. endTB: Boston
13. Daniela Homorodean, Adriana Moisoiu. Ghid Naţional pentru Reţeaua Laboratoarelor TB. Ministerul Sănătăţii, Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", Programul Naţional de Prevenire, Supraveghere şi Control al Tuberculozei. Bucureşti; 2017
14. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization; 2018, iris/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf
15. Algorithm for Laboratory Diagnosis and Treatment-Monitoring of Pulmonary Tuberculosis and Drug-Resistant Tuberculosis Using State-of-the-Art Rapid Molecular Diagnostic Technologies:

Expert Opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative Core Group Members for the WHO European Region. World Health Organization, Regional Office for Europe; 2017

16. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update; WHO 2016; https://www.who.int/publications/i/item/9789241511261
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update ISBN 978-92-4-002941-5 (electronic version); https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415
18. Cepheid. Package insert portal (website). 2020; (https://www.cepheid.com/en_US/package-insert/1615
19. Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis Interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians; World Health Organization 2022
20. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra on GeneXpert 10-colour instruments: WHO policy statement. ISBN 978-92-4-004009-0 (electronic version). World Health Organization 2021
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020,ISBN 978-92-4-000699-7 (electronic version)
22. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 https://apps.who.int/
23. LEGE nr. 286 din 17 iulie 2009 privind Codul penal. PARLAMENTUL României; 2009. http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/109854
24. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. World Health Organization; 2014
25. Subotic, D., Yablonskiy, P., Sulis, G., Cordos, I., Petrov, D., Centis, R., & Migliori, G. B. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8(7), E474
26. Subotic, D., Yablonskiy, P., Sulis, G., Cordos, I., Petrov, D., Centis, R., & Migliori, G. B. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: a scientific literature review. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8(7), E474
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents, 2022, ISBN 978–92–4-004676–4 (electronic version), https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764
28. Adriana Socaci, Adriana Hristea. Ghid Naţional Managementul cazurilor TB HIV. Ministerul Sănătăţii, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta", Programul Naţional de Prevenire, Supraveghere şi Control al Tuberculozei; 2017
29. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, KapurA .. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Aug;19(8):879-86

30. Balewgizie Sileshi Tegegne, Melkamu Merid Mengesha, Andreas A. Teferra, Mamaru Ayenew Awoke and Tesfa Dejenie Habtewold.. *Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev. 2018; 7: 161

31. Wang S, Shangguan Y, Ding C, et al. *Risk factors for acute liver failure among inpatients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury*. J Int Med Res. 2018

32. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. *A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease*. J Clin Exp Hepatol. 2012;2(3):260-270

33. M. Smith, A. Accinelli, F.R. Tejada M.K. Kharel. *Side Effects of Drugs Annual*. Volume 38, 2016; Chapter 28; Pages 283-293. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608016300307

34. Casandra Butu, Cristian Popa, Cristina Popa, Elmira Ibraim, Gilda Georgeta Popescu, Odette Popovici, Mădălina Dragoş, Valeriu Crudu, Grigory Volchenkov, Amalia Şerban. *Controlul transmiterii tuberculozei în unităţile sanitare de pneumoftiziologie şi în alte instituţii cu risc din România*. Ministerul Sănătăţii, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta", Programul Naţional de Prevenire, Supraveghere şi Control al Tuberculozei. Bucureşti, 2017

35. *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 3rd edition*. Curry International Tuberculosis Center. 2016; 324

36. H. Chantaphakul, W. Cheungpasitporn, K. Ruxrungtham, J. Klaewsongkram. *Adverse Reaction to Anti-tuberculosis Drugs.* The Journal of Allergy and Clinical Immunology February 2010,Volume 125, Issue 2, Supplement 1, Page AB154

37. Subramanian Natarajan, Poonam Subramanian. *Adverse drug reactions to second line anti tuberculosis drugs: A prospective study in Mumbai, India*. European Respiratory Journal 2013 42: P2820

38. Abhijeet Singha, Rajendra Prasada, Viswesvaran Balasubramaniana, Nikhil Guptab, Pawan Guptaa. *Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis*. Clinical Epidemiology, 2015 Volume 3, Supplement 1, Pages S80-S90

39. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O.: *Severe cutaneous adverse reactions to drugs*. Lancet. 2017 Oct 28; 390(10106):1996-2011

40. Tae-Ok Kim, Hong-Joon Shin, Yu-Il Kim, Sung-Chul Lim, Young-Il Koh, Yong-Soo Kwon. *Cutaneous adverse drug reactions in patients with peripheral blood eosinophilia during antituberculosis treatment*. Korean J Intern Med 2019; kjim.2018.063

41. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions 17-19 November 2020, ISBN 978-92-4-002219-5 (electronic version), WHO 2021; https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195

42. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: ISBN 978-92-4-001866-2 (electronic version), WHO 2021; https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662

43. LEGE nr. 302 din 10 decembrie 2018 privind măsurile de control al tuberculozei. Parlamentul

României. Decembrie 2018. http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/208647

44. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4 Psychosomatics. 2009; 50:613-621. http://www.midss.org/content/patient-health-questionnaire-4-phq-4

45. Mielu Z. Introducere în psihologie. Ediţia III. Ed. POLIROM, 2015 ISBN: 978-973-465-8299

46. Mosoiu D, Mitrea N, Dumitrescu M. Palliative care in Romania. J Pain Symptom Manage. 2018;55(2):S67-S76

47. Onno W. Akkermana, Lies ter Beeka, Rosella Centisc, Markus Maeurerd, Dina Viscae,Marcela Muñoz-Torricog, Simon Tiberih, Giovanni Battista Miglioric. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. International Journal of Infectious Diseases 92S (2020) S10–S14

48. Adriana Socaci, Georgeta Gilda Popescu, Constantin Marica, "Infecţia tuberculoasă latentă - Întrebări şi răspunsuri" - Ed. Partoş Timişoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4

49. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906.

50. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525

51. HOTĂRÂRE nr. 720 din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, subpunctul B. Subprogramul de tratament al bolnavilor cu tuberculoză actualizat la 23.03.2018. Guvernul României legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/95556

52. Legea nr. 98/2016 privind achiziţiile publice. PARLAMENTUL României. http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/178667

53. ORDIN nr. 85 din 7 februarie 2013 (*actualizat*) pentru aprobarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006*) privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale (actualizat până la data de 6 ianuarie 2017*). Ministerul Sănătăţii. http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/185301.