



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

---



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# TUBERCULOZA LA ADULT

Protocol clinic național  
(ediția VI)

**PCN- 123**

*Chișinău, 2024*

**Aprobat la ședința Consiliului de Experti al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova,  
proces-verbal nr.3 din 19.12.2023**

**Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății al Republicii Moldova nr.121 din 31.01.2024**

**Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI**

## **CUPRINS**

<b>PREFAȚĂ</b>	14
<b>A. INTRODUCERE</b>	15
A.1. Diagnosticul	15
A.2. Codul bolii (CIM 10)	15
A.3. Utilizatorii	15
A.4. Obiectivele protocolului	15
A.5. Data elaborării protocolului	15
A.6. Data actualizării protocolului	15
A.7. Data revizuirii următoare	15
A.8. Definițiile utilizate în document	17
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>	22
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	22
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu (ftiziopneumolog)	25
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	26
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ</b>	30
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB	30
C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	32
C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	33
C.1.3. Algoritmul de examinare prin metode moleculare recomandate de OMS	34
C.1.3.1. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate de OMS	35
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b>	37
C.2.1. Clasificarea tuberculozei	37
C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei	38
C.2.1.2. Definiții de caz	38
C.2.1.3. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză	38
C.2.1.4. Clasificarea bazată pe istoricul tratamentului antituberculos anterior	39
C.2.1.5. Clasificarea bazată pe rezistența la medicamente	39
C.2.2. Profilaxia tuberculozei	40
C.2.2.1. Profilaxia nespecifică	40
C.2.2.1.1. Măsuri profilactice în societate	40
C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală	41
C.2.2.2. Profilaxia specifică	43
C.2.2.2.1. Tratamentul preventiv al tuberculozei	43
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB	53
C.2.3. Depistarea tuberculozei	56
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză	64
C.2.4.1. Anamneza	66
C.2.4.2. Examenul obiectiv	67
C.2.4.3. Investigații paraclinice	73

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	77
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare	84
C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu TB	86
C.2.5.1. Tratamentul TB sensibile	86
C.2.5.1.1. Tratamentul TB extrapulmonare	93
C.2.5.2. Tuberculoza drog-rezistentă	94
C.2.5.2.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum	95
C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistența extinsă	99
C.2.5.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR	130
C.2.5.3.1. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului	138
C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR	138
C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR	139
C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR	140
C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV	143
C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale	149
C.2.6. Controlul TB în locurile de detenție	157
C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes al tratamentului antituberculos	159
<b>C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ</b>	161
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>	164
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>	167
<b>ANEXE</b>	
Anexa 1. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB	169
Anexa 2. Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM)	170
Anexa 3. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.	171
Anexa 4. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.	181
Anexa 5. Dozele medicamentelor anti-TB de linia I pentru adulți ajustate la masa corporală.	182
Anexa 6. Dozele medicamentelor anti-TB de linia II utilizate în regimurile de tratament TB MDR ajustate la masa corporală la adulți	183
Anexa 7. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq)	186
Anexa 8. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd)	189
Anexa 9. Caracteristicile preparatului Delamanidum* (Dlm).	192
Anexa 10. Caracteristicile preparatului Moxifloxacinum (Mfx)	195
Anexa 11. Caracteristicile preparatului Levofloxacinum (Lfx)	198
Anexa 12. Caracteristicile preparatului Pretomanid (Pa)	201
Anexa 13. Caracteristicile preparatului Clofaziminum* (Cfz)	204
Anexa 14. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală	206
Anexa 15. Comitetul de Management al TB DR	207
Anexa 16. Rezistența încrucișată între medicamentele antituberculoase	208
Anexa 17. Fișa standardizată de audit medical pentru PCN „Tuberculoza la adult”	209
Anexa 18. Ghidul pentru pacient „Tratamentul tuberculozei în condiții actuale ”	216
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	219

## SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară, Xpert MTB/RIF trebuie utilizat ca test de diagnostic inițial pentru detectarea TB și a rezistenței la Rifampicinum\* în spută, complementat de microscopia/cultura și testul de sensibilitate (TS) fenotipic. *(Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului; certitudine moderată a dovezilor pentru rezultatele importante pentru pacient).*
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și fără antecedente de TB (<5 ani) sau cu antecedente îndepărtate de tratament TB (>5 ani de la încheierea tratamentului), Xpert Ultra trebuie utilizat ca test diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\* în spută, mai degrabă decât microscopia sputei / cultura și testul de sensibilitate fenotipic. *(Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului).*
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și cu antecedente de TB și cu încheierea tratamentului în ultimii 5 ani, Xpert Ultra poate fi utilizat ca test de diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\* în spută, mai degrabă decât microscopia/cultura și TS fenotipică. *(Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului).*
- La adulți și copii cu semne și simptome de meningită TB, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat în lichidul cefalorahidian (LCR) ca test de diagnostic inițial pentru meningita TB, mai degrabă decât microscopia/cultura. *(Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert Ultra).*
- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat în aspiratul ganglionilor limfatici, biopsia ganglionilor limfatici, lichidul pleural, lichidul peritoneal, lichidul pericardic, lichidul sinovial sau probele de urină, ca test de diagnostic inițial, mai degrabă decât microscopia/cultura. *(Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru lichidul pleural; certitudine scăzută pentru aspiratul ganglionilor limfatici, lichidul peritoneal, lichidul sinovial, urină; certitudinea foarte scăzută pentru lichidul pericardic, biopsia ganglionilor limfatici)*
- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert Ultra poate fi utilizat în aspiratul ganglionilor limfatici și biopsia ganglionilor limfatici ca test de diagnostic inițial, mai degrabă decât în microscopia/cultura. *(Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).*
- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\*, mai degrabă decât cultura și TS fenotipică. *(Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru Xpert Ultra)*
- La adulții și copiii seropozitivi cu semne și simptome de TB diseminată, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat în sânge, ca test de diagnostic inițial pentru TB diseminată. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului)*
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară care au un rezultat Xpert Ultra pozitiv „urme” la testul inițial, testarea repetată cu Xpert Ultra nu poate fi utilizată. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului).*
- La adulții din populația generală care au avut fie semne sau simptome de TB, fie radiografie toracică cu anomalii pulmonare sau ambele, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra poate înlocui cultura ca test diagnostic pentru TB pulmonară. *(Recomandare condiționată, certitudine scăzută)*

*a dovezilor privind acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF și certitudine moderată pentru Xpert Ultra).*

- La adulții din populația generală care au avut fie un screening pozitiv al simptomelor TB, fie o radiografie toracică cu anomalii pulmonare sau ambele, se poate utiliza un test Xpert Ultra în loc de două teste Xpert Ultra ca test diagnostic pentru TB pulmonară. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului).*
- În localitățile cu prevalența înaltă HIV, toate persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat, vor fi consiliate și testate la HIV *(recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor).*
- În localitățile cu prevalența mică HIV, tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat cu persoanele cu TB, care au simptome compatibile cu boala TB, li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV, ca parte a evaluării lor clinice *(recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat *(recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor).*
- Persoanele care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv TB, ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire în HIV. Tratamentul trebuie administrat și persoanelor care primesc TARV, femeilor însărcinate și persoanelor care au fost tratate anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie și chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă *(recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).*
- Toate persoanele care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT *(recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului).*
- Persoanele care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată în conformitate cu PCN, pot primi TPT *(recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului).*
- La anumite persoane cu risc sporit, care au contacte intradomiciliare cu persoane cu TB MDR, TPT poate fi luată în considerare pe baza evaluării individuale a riscului și a unei justificări clinice solide *(recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).*
- Persoanele care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă *(recomandare puternică, certitudine scăzută până la foarte scăzută în estimările efectului).*
- Testarea și tratamentul sistematic al infecției TB pot fi luate în considerare pentru deținuți, imigranți din țările cu povară mare de TB, persoanele fără adăpost și persoanele care consumă droguri *(recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).*
- Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie examinate la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV *(recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).*
- Persoanele care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne pot avea TB activă și trebuie evaluate pentru TB și alte boli și li se oferă tratament preventiv TB dacă TB activă este exclusă *(recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului).*

- Radiografia toracică trebuie oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeu radiologic (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).
- Pentru testarea ITB se va utiliza de bază testul cutanat la Tuberculinum\* (TCT), alternativ testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay - IGRA) (*recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Testarea la ITB prin TCT sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS:
  - ✓ 6 luni sau 9 luni de Isoniazidum\* zilnic (6H sau 9H) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
  - ✓ 3 luni de Isoniazidum\* plus Rifapentinum\* săptămânal (3HP) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
  - ✓ 3 luni de Isoniazidum\* plus Rifampicinum\* zilnic (3HR) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*).
- Ca regimuri alternative de TPT pot fi oferite:
  - ✓ 1 lună de Isoniazidum\* zilnic plus Rifapentinum\* (1HP) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*) sau
  - ✓ 4 luni de Rifampicinum\* zilnic (4R) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*).
- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu TB activă, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (*recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor*).
- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor*).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

- În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Pacienții noi cu TB pulmonară trebuie să primească un regim care conține 6 luni de Rifampicinum\*: 2HRZE/4HR (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Frecvența optimă de dozare pentru cazuri noi cu TB pulmonară este zilnică pe tot parcursul terapiei (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- La toți pacienții cu TB pulmonară sensibilă, utilizarea dozelor de trei ori pe săptămână nu este recomandată nici în faza intensivă, nici în faza de continuare a terapiei, iar dozarea zilnică rămâne frecvența de administrare recomandată (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Utilizarea comprimatelor cu combinație cu doză fixă (CDF) este recomandată față de formulările separate de medicamente în tratamentul pacienților cu TB sensibilă (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- La pacienții noi cu TB pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum\* pe tot parcursul tratamentului, dacă la terminarea fazei intensive se constată un frotiu de spută pozitiv, nu se recomandă prelungirea fazei intensive (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste, cu TB pulmonară sensibilă la medicamente, pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (*recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată*).
- La pacienții cu meningită tuberculoasă, trebuie utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi, cu Dexamethasonum sau Prednisolonum, redusă treptat timp de 6-8 săptămâni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La pacienții cu pericardită tuberculoasă, poate fi utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum\*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum\* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- OMS recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum (600 mg) și Moxifloxacinum (BPaLM), mai degrabă decât regimurile de 9 luni sau lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- OMS recomandă utilizarea regimului peroral de 9 luni, mai degrabă decât a regimurilor lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR și la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, toate trei medicamente din grupa A și cel puțin un medicament din grupa B, trebuie să fie incluse pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru medicamente antituberculoase, care pot fi eficiente și că cel puțin trei medicamente sunt incluse pentru restul tratamentului, dacă Bedaquilinum este întrerupt. Dacă se utilizează doar unul sau două medicamente din grupa A, trebuie să fie incluse ambele medicamente din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu medicamentele din

Grupele A și B, medicamentele din Grupa C sunt adăugați pentru a o completa (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum\*, se recomandă o fază intensivă de 6-7 luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Kanamycinum\* și Capreomycinum nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Levofloxacinum sau Moxifloxacinum trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum trebuie inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum poate fi, de asemenea, inclus în regimuri mai lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*);
- Linezolidum trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Clofaziminum\* și Cycloserinum\* sau Terizidonum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Ethambutolum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Delamanidum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 3 ani sau mai mult (*recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Pyrazinamidum poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*). Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este socotit ca medicament suplimentar TB eficient și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.
- Amikacinum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 18 ani sau mai mult, atunci când s-a demonstrat sensibilitatea și se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse; Dacă Amikacinum nu este disponibil, Streptomycinum\* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*). Amikacinum și Streptomycinum\* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind



pierderea auzului. Amikacinum și Streptomycinum\* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului. Streptomycinum\* trebuie luat în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizat (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea (rezistența la Streptomycinum\* nu este detectabilă cu LPA moleculare de linia a doua și este necesar TSM fenotipic).

- Ethionamidum\*sau Protionamidum\* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Acidum para-aminosalicylicum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR, numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Acidum clavulanicum nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, li se recomandă efectuarea culturii de spută față de microscopia frotiului de spută pentru a monitoriza răspunsul la tratament (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările acurateței testului*).
- Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților cu TB prezumtivă și diagnosticată (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).
- Terapia antiretrovirală (TARV) trebuie începută cât mai curând posibil, în decurs de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4, în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (*Recomandare puternică, dovezi cu certitudine scăzută până la moderată*).
- Terapia antiretrovirală (TARV) este recomandată pentru toți pacienții cu HIV și TB DR, 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 (*recomandare puternică, foarte calitate scăzută a dovezilor*).
- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
  - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
  - ✓ suport material pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
  - ✓ suport psihologic pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
  - ✓ educația personalului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:

- ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT/VST) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT/VST în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
- ✓ DOT/VST administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT/VST administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
- ✓ tratamentul video observat (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (*recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi*).

## ABREVIERI

ABG	Antibiogramă
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG*	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CDF	Combi-nația cu doză fixă
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat ( <i>Directly Observed Treatment, Short-course</i> )
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografie
FBSD	Fibrobronhoscopie diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (High-resolution computed tomography)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu Tuberculinum* Mantoux cu PPD ( <i>Intradermal Reaction</i> )
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
IRM	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Lowenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MAS	Malnutriție acută severă
mWRD	Test molecular pentru diagnostic rapid recomandat de OMS
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard
OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) ( <i>Purified protein derivative</i> )
PCR (RPL)	Reacție de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
SFP	Serviciul de ftiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
TS	Tomosinteza
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Medicamentul*	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

## PREFAȚĂ

Acest protocol clinic național a fost elaborat de grupul de lucru al MS RM, constituit din specialiștii Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, în colaborare cu specialiștii Disciplinei de Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind TB și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocoalele clinice naționale reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile și sunt revizuite sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii informate în îngrijirea pacienților cu tuberculoză.

Protocolul clinic național a fost revizuit conform ultimelor recomandări ale OMS, elaborate de Grupurile de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) convocate de OMS, folosind abordarea GRADE (Evaluarea Recomandărilor, Evaluare, Dezvoltare și Evaluare) pentru a rezuma dovezile și a formula recomandări de politică și observații însoțitoare. GDG-urile au fost compuse din grupuri multidisciplinare de experți externi cu experiență în diferite aspecte ale managementului programatic și clinic al TB sensibile la medicamentele antituberculoase și TB DR, precum și de persoane afectate. Metodele utilizate pentru elaborarea recomandărilor au respectat cerințele Comitetului de revizuire a ghidurilor OMS (GRC), iar GRC a supravegheat elaborarea fiecăreia dintre aceste recomandări.

Gradul de evaluare, dezvoltare și evaluare a recomandărilor (GRADE) este un sistem de evaluare a calității dovezilor și puterii de recomandare. Această abordare este explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică. Calitatea nivelului de evidență este definită de „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) după cum urmează:

<b>Înalt</b>	Este puțin probabil ca cercetări suplimentare să ne schimbe încrederea în legătură cu estimarea efectului (beneficiilor și riscurilor).	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderat</b>	Cercetările ulterioare pot avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și pot modifica estimarea.	⊕⊕⊕
<b>Slab</b>	Cercetările ulterioare ar putea avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea efectului (beneficiilor și a riscurilor) și ar putea modifica estimarea.	⊕⊕
<b>Foarte slab</b>	Orice estimare a efectului este incertă.	⊕

## A. INTRODUCERE

### A.1. Diagnostic

#### Exemple de diagnostice clinice:

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura nr. 1234 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S<sub>3</sub>-S<sub>4</sub> pe stânga, faza evolutivă, în cazul tuberculozei drogrezistente se va indica tipul rezistenței (nr. 4321 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (nr. 1231 12.09.08), caz nou.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90

### A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistentele medicului de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici ftizio pneumologi);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de profil terapeutic ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici terapeuți); secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale; secțiile de ftizio pneumologie (medici ftizio pneumologi); maternitățile (obstetricieni);
- Centrele de sănătate publică.

### A.4. Obiectivele protocolului:

1. Ameliorarea depistării timpurii a cazurilor de TB și debutul precoce al tratamentului specific.
2. Reducerea ratei de tuberculoză multidrogrezistentă.
3. Reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos.
4. Reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei.
5. Reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați.
6. Reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei.
7. Reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV.
8. Micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

### A.5. Data elaborării protocolului: 2009

### A.6. Data ultimei actualizări a protocolului: 2023

### A.7. Data următoarei revizuirii: 2028

### A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului

Prenume, Nume	Funcția, instituția
<i>Valentina Vilc</i>	Vicedirector management și strategii, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<i>Doina Rusu</i>	Director, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”, conferențiar universitar, Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Alexandru Corlateanu</i>	Șef Disciplină de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Elena Tudor</i>	Director adjunct știință și inovare, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<i>Sofia Alexandru</i>	IMSP Spitalul Dermatologie și Maladii Comunicabile
<i>Valeriu Crudu</i>	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc” ”
<i>Ana Donica</i>	Vicedirector medical, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<i>Nicolae Nalivaico</i>	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
<i>Aliona David</i>	Șef Secție Consultativă, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

<i>Aurelia Ustian</i>	Profesor consultant, Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Stela Kulcițkaia</i>	Conferențiar universitar, Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Corina Rotaru-Lungu</i>	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:**

<b>Denumirea structurii/instituției</b>	<b>Persoana responsabilă/funcția</b>
Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Alexandru Corlateanu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., șef disciplină
Comisia științifico-metodică de profil „Medicina internă”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Serghiu Matcovschi</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr.hab. șt.med., prof.univ.,șef catedră
Catedra de medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Agenția Națională pentru Sănătate Publică	<i>Nicolae Jelamschi</i> , director
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

## A.8. Definițiile folosite în document

Dacă nu se specifică altfel, termenii definiți aici se aplică așa cum sunt utilizați în acest PCN. Ele pot avea semnificații diferite în alte contexte.

**Aderența:** Măsura în care comportamentul unei persoane (de exemplu, luarea de medicamente, urmarea unei anumite diete, schimbarea stilului de viață) corespunde cu recomandările lucrătorului medical.

**Caz TB:** apariția bolii TB la o persoană.

**Caz nou:** Episod nou înregistrat de TB la o persoană care nu a fost niciodată tratată pentru TB sau care a primit medicamente antituberculoase mai puțin de 1 lună.

**Caz index TB (pacient index):** Caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul- sursă).

**Caz sursă:** Persoană cu TB activă care i-a infectat pe alții într-un spațiu nou. Acesta ar putea fi pacientul index sau o altă persoană care nu a fost identificată.

**Cercetare operațională sau cercetare de implementare:** În contextul acestui PCN, cercetare aplicată care urmărește dezvoltarea bazei de dovezi critice care să informeze adoptarea eficientă, susținută și integrată a intervențiilor în cadrul unui sistem de sănătate pentru a îmbunătăți sănătatea sau rezultatele tratamentului. O astfel de cercetare se ocupă de decalajul de cunoștințe dintre eficacitate, sustenabilitatea și practica curentă pentru a produce cele mai mari rezultate în controlul bolii.<sup>1</sup> Cercetarea operațională oferă, de asemenea, factorilor de decizie informații care să le permită să îmbunătățească performanța programelor lor de sănătate.

**Contact:** orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

**Contact intradomiciliar:** Persoana care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Contact apropiat:** Persoana care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, instituție de educație, instruire, odihnă sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Depistarea activă a cazurilor (tuberculoză):** Screening-ul și testarea inițiată de către lucrători medicali în comunități folosind echipe mobile, cu utilizarea radiografiei mobile și testelor moleculare rapide. Termenul este uneori folosit sinonim cu „screening sistematic”.

**Depistarea pasivă a cazurilor:** este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3) lucrătorul medical să evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

**Investigarea contactului:** Identificarea sistematică a persoanelor, inclusiv a copiilor și adolescenților, cu TB activă și infecție TB nedagnosticată anterior, printre contactele unui pacient cu TB index din gospodărie și în medii comparabile în care are loc transmiterea. Constă în

---

<sup>1</sup> Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2007 ([https://www.who.int/hiv/pub/operational/or\\_guide\\_gf.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf), accessed 11 March 2022).



identificarea, evaluarea clinică și/sau testarea și furnizarea unui tratament adecvat pentru TB (pentru persoanele cu TB confirmată) sau tratament preventiv TB (pentru persoanele fără TB activă).

**Infecție tuberculoasă (ITB):** Stare de răspuns imun persistent la stimularea prin antigenele *Mycobacterium tuberculosis* fără nicio dovadă de TB activă manifestă clinic. Aceasta este denumită „infecție TB”, diferit de „TB activă”. Nu există un test standard de aur pentru identificarea directă a infecției cu *M. tuberculosis* la om. Majoritatea persoanelor infectate nu au semne sau simptome de TB, dar sunt expuse riscului de a dezvolta TB activă. Termenul „infecție TB latentă” a fost înlocuit cu termenul „infecție TB”.

**Reacții adverse:** orice reacție medicală nefavorabilă care poate apărea la o persoană cu TB în timpul tratamentului cu un produs farmaceutic, dar care nu are neapărat o relație cauzală cu tratamentul.

**Reacții adverse grave:** Reacțiile adverse care pot duce la deces sau pun viața în pericol, la spitalizare sau prelungirea spitalizării, la dizabilitate persistentă sau semnificativă sau la o anomalie congenitală. Sunt incluse reacțiile adverse grave care nu duc imediat la unul dintre aceste rezultate, dar care necesită o intervenție pentru a preveni apariția unui astfel de rezultat. Reacțiile adverse grave pot necesita o intervenție drastică, cum ar fi sistarea medicamentului suspectat de a fi cauzat reacția.

**Gradul de evaluare, dezvoltare și evaluare a recomandărilor (GRADE):** Sistem de evaluare a calității dovezilor și puterii recomandărilor. Această abordare este explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică.<sup>2</sup>

**Locuri cu transmitere sporită a tuberculozei:** Locuri cu o frecvență ridicată de persoane cu TB activă nedetectată sau nedagnosticată sau în care sunt prezenți persoane cu TB baciliferă și există un risc ridicat de transmitere a TB. Persoanele cu TB sunt cele mai contagioase atunci când sunt netratate sau tratate inadecvat. Răspândirea este crescută prin procedurile generatoare de aerosoli și prin prezența unor persoane foarte sensibile.

**Managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei:** Toate activitățile coordonate de către personalul medical public (privat) și de comunitate cu scopul extinderii tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care au nevoie de el.

**Model diferențiat de furnizare de servicii HIV:** Abordare centrată pe persoană pentru a simplifica furnizarea de servicii HIV în cascadă în moduri care să servească mai bine nevoilor persoanelor care trăiesc cu HIV și să reducă sarcinile inutile asupra sistemului de sănătate.

**Monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM)** este evaluarea clinică și de laborator activă și sistematică a pacienților aflați în tratament cu noi medicamente antituberculoase, noi regimuri de TB MDR sau regimuri de TB XDR pentru a detecta, gestiona și raporta toxicitățile suspectate sau confirmate ale medicamentelor.

**Numărul necesar pentru screening:** numărul de persoane care trebuie să fie supuse unui screening pentru a diagnostica o persoană cu TB activă.

**Persoane care consumă droguri:** Persoane care consumă substanțe psihoactive dăunătoare sau periculoase, care ar putea avea un impact negativ asupra sănătății, vieții sociale, resurselor sau situației legale.

**Pneumonie severă:** Tuse sau dificultăți de respirație plus cel puțin unul dintre următoarele:

- cianoză centrală sau saturație de oxigen <90% la pulsoximetrie;
- semne sugestive pentru insuficiență respiratorie (de exemplu, wheezing (respirație suierătoare), erupție nazală, retragere toracică foarte severă);

---

<sup>2</sup> GRADE este un cadru transparent pentru dezvoltarea și prezentarea rezumatelor dovezilor. Acesta oferă o abordare sistematică pentru a face recomandări de practică clinică și de sănătate publică. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924.

- semne de pneumonie cu semne generale de pericol (incapacitatea de a bea, vărsături persistente, letargie sau inconștiență, convulsii, malnutriție severă).

**Pacient TB:** o persoană care este în îngrijire pentru boala TB.

**Rezultatele tratamentului și recidiva:** Categoriile pentru rezultatele tratamentului utilizate în acest PCN și termenul „recidiva” au fost aplicate conform definițiilor convenite pentru utilizarea programelor naționale de răspuns la TB.

**Screening sistematic pentru tuberculoza activă:** Identificarea sistematică a persoanelor cu risc de TB activă într-un grup țintă predeterminat prin evaluarea simptomelor și utilizarea testelor, examinărilor sau a altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Pentru cei care se testează pozitiv, diagnosticul trebuie stabilit prin unul sau mai multe teste diagnostice și evaluări clinice suplimentare. Acest termen este uneori folosit interschimbabil cu „depistarea activă a cazurilor de tuberculoză”. Trebuie să fie diferențiat de testarea infecției TB (cu TCT sau IGRA).

**Tuberculoză (TB):** stare de boală cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. În acest PCN, este denumită în mod obișnuit „TB activă” pentru a o deosebi de „infecția TB”.

**Tuberculoză pulmonară (TBP) (clasificare):** Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic. TB miliară este clasificată ca TBP deoarece există leziuni la nivelul plămânilor. O persoană cu TBP și TB extrapulmonară trebuie clasificată ca având TBP.

**Tuberculoza pulmonară extinsă (sau avansată):** prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimotoase în 3 și mai multe segmente la radiografia cutiei toracice.

**Tuberculoză extrapulmonară (TB EP) (clasificare):** Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică alte organe decât plămânii (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).<sup>3</sup>

**Tuberculoză extrapulmonară severă:** Prezența TB miliare, meningitei tuberculoase, TB osteoarticulare sau TB pericardică.

**Tuberculoză prezumtivă:** Persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.

**Tuberculoză confirmată bacteriologic:** TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS, cum ar fi Xpert® MTB/RIF/Ultra, sau LF-LAM, frotiu microscopic sau cultură.

**Tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR):<sup>4</sup>**

- TB pre-XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care corespund definiției TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum\* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă.<sup>5</sup>
- TB XDR: TB cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care corespund definiției TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A.

**Tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR):** TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum\* și la Isoniazidum\*.

<sup>3</sup> În conformitate cu opinia experților OMS din septembrie 2021, TB ganglionilor limfatici intratoracici este acum clasificată ca TB pulmonară la copii.

<sup>4</sup> Raportul reuniunii experților OMS privind definiția tuberculozei cu rezistență extensivă la medicamente, 27-29 octombrie 2020. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, accessed 11 March 2022).

<sup>5</sup> Fluorochinolonele includ levofloxacină și moxifloxacină, așa cum este recomandat în prezent de OMS, pentru includerea în regimuri mai scurte și mai lungi.

**Tuberculoză rezistentă la Rifampicinum\* (TB RR):** TB cauzată de tulpinile *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Rifampicinum\*. Aceste tulpini pot fi sensibile sau rezistente la Isoniazidum\* (TB MDR) sau rezistente la alte medicamente antituberculoase de linia întâi sau a doua. În acest PCN și în alte ghiduri, cazurile de TB MDR și TB RR sunt grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim pentru TB MDR.

**Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum\*, rezistentă la Isoniazidum\*:** TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Isoniazidum\* și sensibile la Rifampicinum\*.

**Test cutanat la tuberculină (TCT):** Injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun (hipersensibilitate de tip întârziat), reprezentată de indurație, care poate fi măsurată în milimetri. TCT este utilizat pentru a diagnostica infecția TB.

**Test de eliberare a interferonului gamma (testul IGRA):** Test de sânge care este utilizat pentru diagnosticul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* prin măsurarea răspunsului imun al organismului la micobacteriile TB.

**Testarea sensibilității la medicamente (TSM):** testare *in vitro* folosind fie metode molecular-genetice pentru a detecta mutațiile care conferă rezistență, fie metode fenotipice pentru a determina sensibilitatea la un medicament.<sup>6</sup>

**Caz tratat anterior:** Persoanele care au primit medicamente antituberculoase anterior 1 lună sau o perioadă mai lungă. Este posibil ca persoanele tratate anterior au administrat un regim de primă linie pentru tuberculoza sensibilă la medicamente sau un regim de linia a doua pentru formele rezistente la medicamente.

**Tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT):** Tratament oferit persoanelor considerate cu risc sporit de apariție a TB active pentru a reduce acest risc. Denumit și „tratamentul infecției TB” sau „tratamentul preventiv al TB”.

## A.9. Informația epidemiologică.

În fiecare an, 10 milioane de oameni se îmbolnăvesc de tuberculoză. În pofida faptului că TB este o boală care poate fi prevenită și vindecată, 1,5 milioane de oameni decedază din cauza tuberculozei în fiecare an, ceea ce o face unul dintre cei mai importanți ucigași infecțioși din lume. TB este cauza principală de deces a persoanelor care trăiesc cu HIV și, de asemenea, are o contribuție majoră la formarea rezistenței la antimicrobiene. Prin eforturile globale de a pune capăt tuberculozei 74 de milioane de vieți au fost salvate din 2000.

Tuberculoza reprezintă una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar prevenirea și controlul acesteia constituie obiective strategice de interes național. Începând cu anii 2000, Republica Moldova a implementat cu succes o serie de politici și măsuri care vizează prevenirea și îngrijirea tuberculozei și implicarea constantă a asistenței medicale primare în depistarea oportună și tratamentul direct observat (DOT/VST). Este asigurat acces universal la diagnosticul și tratamentul tuberculozei de calitate pentru toate persoanele cu o acoperire geografică completă.

Impactul sever al COVID-19 din ultimii 3 ani a fost extrem de provocator la nivel global. Perturbările cauzate de pandemie au scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de TB, au afectat drepturile persoanelor cu TB, au dus la creșterea mortalității cauzate de TB. Progresele înregistrate în prevenirea și managementul cazurilor tuberculozei în Republica Moldova au fost profund afectate de pandemia COVID-19. Cel mai dramatic a fost afectată depistarea cazurilor de tuberculoză, fiind legată atât de disponibilitatea resurselor în sistemul de sănătate, cât și accesarea serviciilor din partea populației. În Republica Moldova în anul 2020 s-a constatat o reducere cu 38,7% a numărului cazurilor noi și recidive TB depistate comparativ cu anul 2019, iar în anii 2021 și 2022, datorită eforturilor comune de control al TB, numărul de cazuri diagnosticate cu TB a crescut. Incidența cazuri noi și recidive de tuberculoză în anul 2022 a constituit 68.9 la 100 mii populație

<sup>6</sup> Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, accessed 11 March 2022).

(2122 cazuri); în 2021 - 67,1 la 100 mii populație (2068 cazuri), în anul 2020 a constituit 56,7 la 100 mii populație (1759 cazuri).

O provocare pentru un control eficient al tuberculozei este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2022 a constituit 11,1% (235 cazuri), în anul 2021 a fost 10,4% (215 cazuri), în comparație cu anul 2020 – 12,5% (219 cazuri).

Mortalitatea prin TB pentru anul 2022 a constituit 6,7 la 100.000 populație (205 cazuri), în 2021 - 6,4 la 100 mii populație (199 cazuri), comparativ cu anul 2020 – 6,7 la 100 mii populație (209 cazuri).

Rata succesului tratamentului pentru cohorta anului 2021 a cazurilor noi de TB pulmonară sensibilă, bacteriologic confirmată este de 79,3%. Pentru anul 2020 rata de succes a constituit 81,4%. Rata succesului tratamentului cazurilor noi TB MDR pentru cohorta 2020 constituie 75,4%, pentru cohorta TB MDR din anul 2019 – 79,3%.

Programul național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025 (PNRT) aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.107 din 23.02.2022 este un document de politici, pe termen mediu și cuprinde prioritățile Guvernului, orientate spre aplicarea strategiilor inovative întru reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova. Programul a fost elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411/1995, Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153/2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Planului național de acțiuni în domeniul drepturilor omului pentru anii 2018–2022 aprobat prin Hotărârea Parlamentului nr. 89/2018, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu. Scopul Programului este reducerea poverii tuberculozei ca problemă de sănătate publică în Republica Moldova. Obiectivul general al Programului este reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova prin reducerea mortalității cu 75%, a incidenței cu 50%.

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivelul de asistență medicală primară</b>		
Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxie</b>		
<p>1.1. Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)</p> <p><b>C.2.2</b> <b>C.2.2.1</b> <b>C.2.2.3</b></p>	<p>Prevenirea infectării cu MBT a persoanelor sănătoase.</p> <p>Prevenirea evoluției spre TB activă a persoanelor infectate cu MBT.</p> <p>Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [1, 7, 9, 13, 14, 15, 16].</p> <p>Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu persoanele sănătoase, acasă și la serviciu pe perioada eliminării de bacili.</p>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (caseta 13).</li> <li>• Identificarea tuturor contactilor și referirea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB.</li> <li>• Supravegherea contactilor în jurul bolnavului de TB (caseta 4).</li> <li>• Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 8 - 9; tabelul 4-5).</li> <li>• Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu serviciu a păturilor vulnerabile.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB (casetele 10 - 11).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză (caseta 2).</li> <li>• Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai.</li> <li>• Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri în rândul familiilor afectate de TB.</li> <li>• Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-urilor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.</li> <li>• Tratatamentul maladiilor cronice concomitente.</li> </ul>
<b>2. Depistare</b>		
<p>2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)</p> <p><b>C.1.1; C.1.2; C.2.3; C.2.4</b></p>	<p>Permite depistarea precoce [13, 14, 17, 18].</p>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 12 - 15; tabelul 6).</li> <li>• Examinarea persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 13 - 14; tabelul 6).</li> <li>• Anamneza (caseta 17).</li> <li>• Examenul obiectiv (caseta 18).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB la persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (tabelul 6).</li> <li>• Examenul radiologic la persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză OCT.</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.).</li> </ul>
2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticeilor) <b>C.1.1; C.1.2; C.2.3</b>	Examinarea persoanelor suspecte la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical (caseta 12).</li> <li>• Depistarea persoanelor cu suspjecție la TB din rândul simptomaticeilor (caseta 12).</li> <li>• Anamneza (caseta 17).</li> <li>• Examenul obiectiv (caseta 18).</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 8).</li> <li>• Hemoleucograma.</li> <li>• Examenul radiologic OCT.</li> <li>• Informarea și testarea la marcherii HIV.</li> <li>• Examenul materialului biologic la MBT (casta 20, tabelele 9-10).</li> <li>• Referirea pentru consultație la medicul specialist FP.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul>
<b>3. Tratament</b>		
3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos <b>C.2.5; C.3</b>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (casetele 23-51; tabelele 15 - 26).</li> <li>• Monitorizarea tratamentului antituberculos (casetele 33 - 34; tabelele 23, 29, 28).</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT) sau susținut video (VST), cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului.</li> <li>• Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și FP-ului (casetele 34, 35).</li> <li>• Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînțoarcerii imediate în tratament (tabelul 24).</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 83).</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament simptomatic.</li> </ul>
3.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței la tratament.	<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.</li> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei prin programe educaționale (casetele 77 - 79).</li> <li>• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.), (casetele 80, 81).</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> <li>• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (casetă 77).</li> </ul>

## B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (serviciul ftziopneumologic)

Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1.Confirmarea diagnosticului de TB C. 1.1; C. 1.2; C. 2.4	<p>Consultația ftziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului.</p> <p>Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftziopneumolog.</p>	<p><b>Obigatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetă 17).</li> <li>• Examenul obiectiv (casetă 18).</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 8).</li> <li>• Examenul radiologic.</li> <li>• Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu apreciere TSM (casetă 20, tabelele 9-10).</li> <li>• Informarea și testarea la marcherii HIV (casetele 57 - 60), în caz că nu a fost efectuată la nivelul primar</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 83).</li> </ul>

		<p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigarea coprologică și serologică la helmintiaze.</li> <li>• FBSD.</li> <li>• HRCT.</li> <li>• TS digitală.</li> <li>• USG.</li> <li>• IRM.</li> <li>• Examinarea histologică.</li> </ul>
<p><b>1. Tratament</b></p>		
<p>2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos <b>C.2.5</b></p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea tuberculozei altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de TB;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 11).</li> <li>• Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză (casetele 23 - 51; tabelele 15 - 26).</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos (casetă 32).</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT/VST).</li> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (casetă 33; tabelul 21).</li> <li>• Monitorizarea tratamentului antituberculos (casetele 32-33; tabelele 22, 27, 28).</li> <li>• Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP (casetele 34, 35).</li> <li>• Ajustarea tratamentului ambulator efectuat la supravegherea MF;</li> <li>• Consultația medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate (casetele 61 – 66, tabele 34 - 37).</li> <li>• Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 83).</li> </ul>



2.2.Tratamentul nemedicamentos/suportul	Asigurarea aderenței la tratament.	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP.</li> </ul> <p><b>Se recomandă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.</li> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei prin programe educaționale (casetele 78).</li> <li>• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.).</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> <li>• Referire pentru suport social.</li> <li>• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament.</li> </ul>
-----------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Spitalizare C.2.4.5	Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare.</li> <li>• Reevaluarea referirii către instituția specializată FP pentru spitalizare.</li> <li>• Completarea documentației medicale (casetă 74).</li> </ul>

### 2. Diagnostic

2.1. Confirmarea diagnosticului de TB C. 1.1; C. 1.2; C. 2.4; C.3	<p>Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [13, 14, 19, 20].</p> <p>Determinarea gradului de severitate, a formei clinice, a fazei procesului tuberculozei etc.</p> <p>Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor.</p>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetă 17).</li> <li>• Examenul clinic (casetele 18, 19; 21).</li> <li>• Examenul radiologic.</li> <li>• Examenul paraclinic (tabelul 8).</li> <li>• Examenul sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian) la MBT.</li> <li>• Aprecierea TSM.</li> <li>• Consilierea și testarea la marcherii HIV, în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi și doi (casetele 61 – 66, tabele 34 - 37).</li> <li>• Consultația medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste în caz de necesitate;</li> <li>• Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 74).</li> </ul> <b>Se recomandă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FBSD.</li> <li>• HRCT.</li> <li>• TS digitală.</li> <li>• USG.</li> <li>• IRM.</li> <li>• Examinarea histologică.</li> </ul>
<b>2. Tratament</b>		
2.1. Tratamentul medicamentos <b>C.2.5</b>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preveni transmiterea TB altor persoane;</li> <li>• vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții;</li> <li>• preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase;</li> <li>• preveni complicațiile;</li> <li>• preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;</li> <li>• preveni dezvoltarea recidivelor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu/ Standard:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrierea schemei și a regimului de tratament pentru tuberculoză.</li> <li>• Supravegherea tratamentului antituberculos.</li> <li>• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă.</li> <li>• Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (caseta 33; tabelul 21).</li> <li>• Monitorizarea tratamentului antituberculos (casetele 32 - 33; tabelele 22, 27, 28). Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și a serviciului FP (caseta 29; tabelele 22-23).</li> <li>• Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale.</li> <li>• În cazul stabilirii rezistenței la preparatele anti-TB, cazul va fi evaluat cu ajustarea schemei de tratament conform spectrului de rezistență.</li> <li>• Respectarea controlului infecției TB.</li> <li>• Completarea documentației medicale (caseta 74).</li> </ul> <b>Se recomandă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate hepatoprotectoare dacă sunt indicații.</li> <li>• Vitaminoterapie.</li> <li>• Tratamentul reacțiilor adverse.</li> </ul>
2.2. Tratamentul nemedicamentos/suportul.	Asigurarea aderenței la tratament.	<b>Se recomandă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (casetele 68; 69).</li> <li>• Consilierea psihologică.</li> <li>• Referire pentru suport social.</li> </ul>

<p><b>Externarea</b> C.2.4.5</p>	<p>Continuarea tratamentului antituberculos în condiții de ambulator [13, 14].</p>	<p><b>Obligatoriu/ Standard:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare.</li> <li>• Efectuarea examenului clinic.</li> <li>• Examenul radiologic OCT sau/și al altor organe și sisteme (în cazul TB EP).</li> <li>• Analiza sputei și/sau a altor materiale patologice la MBT (tabelele 18; 19).</li> <li>• Examen paraclinic (tabelul 8)</li> <li>• Îndeplinirea extrasului cu indicarea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosticului precizat desfășurat;</li> <li>- rezultatelor investigațiilor efectuate;</li> <li>- recomandărilor explicite pentru pacient;</li> <li>- recomandărilor pentru medicul infecționist în cazul co-infecției TB/HIV;</li> <li>- recomandărilor pentru medicul fiziopneumolog.</li> </ul> </li> <li>• Informarea pacientului, în cazul copilului - reprezentantului legal despre rezultatele investigațiilor efectuate, despre importanța și volumul tratamentului ulterior.</li> </ul>
--------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB.

#### Factori de risc [1, 4,7, 8, 9]

##### Factorii de risc TB se împart în 2 categorii mari:

- Factori de risc crescut de infectare cu MBT;
- Factori de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase spre boala TB.



##### Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- Contacte intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă;
- Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi:
  - spitalele specializate TB,
  - centre de găzduire temporară,
  - locuri de detenție,
  - centre de plasament.

##### Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase spre boala TB:

- Imunodeficiență de diferite etiologii, inclusiv cea provocată de infecția HIV.
- Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani).
- Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv, modificări fibroase pe radiografia toracică, coerente cu boala TB anterioară.
- Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de Prednisolonum pe zi sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după transplant de organe.
- Maladiile cu impact imunosupresiv.
- Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală normală.
- Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor, fumatul.
- Factorii sociali



#### INDICATORI CLINICI

##### TB P

- tusea cel puțin 2-3 săptămâni,
- dispneea progresivă,
- expectorația sputei,
- hemoptizia, hemoragia pulmonară,
- inapetența,
- transpirațiile nocturne,
- febra,
- scăderea ponderală.

##### TB EP

- scăderea ponderală,
- febra,
- transpirațiile nocturne,
- alte simptome ce depind de organul afectat.

În cazul suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.

### Criteriile diagnostice și investigații

- Examenul obiectiv.
- Hemoleucograma.
- Consilierea și testarea la markerii HIV.
- Examinarea materialului patologic la MBT (XpertMTB/RIF sau XpertMTB/RIF Ultra, microscopia; metoda culturală).
- Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP).
- În cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB

### Investigații clinice suplimentare

#### Tuberculoza pulmonară:

- FBSD.
- TS digitală; HRCT OCT.

#### Tuberculoza extrapulmonară:

- USG: OA, sistemul urogenital, OBM.
- TS digitală și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP).
- USG, IRM.



### Diagnostic diferențial

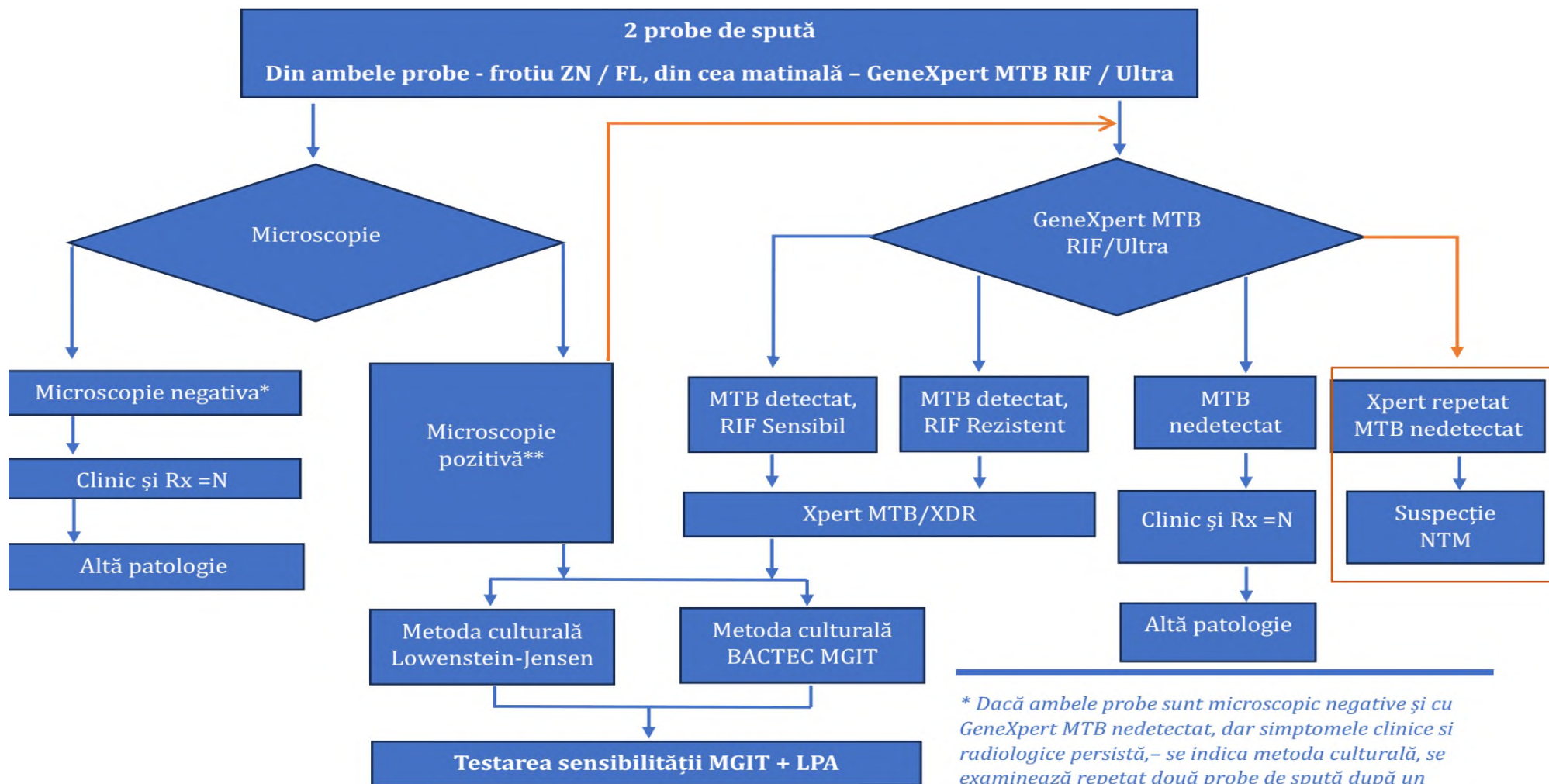
#### În TB P - cu:

- pneumonie;
- cancer pulmonar și metastazele pulmonare;
- patologia organelor mediastinului;
- maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară);
- bronșectazii;
- procese pulmonare diseminate, pneumopatiile interstițiale difuze, sarcoidoza

#### În cazul suspjecției TB EP – cu:

- pleurezie netuberculoasă;
- maladii netuberculoase ale sistemului locomotor;
- maladii netuberculoase ale tractului digestiv;
- maladii netuberculoase ale sistemului genito-urinar;
- maladii netuberculoase ale țesutului cutanat;
- meningitele netuberculoase (bacteriene, virale);
- maladii netuberculoase ale ochilor.

## C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei



\* Dacă ambele probe sunt microscopic negative și cu GeneXpert MTB nedetectat, dar simptomele clinice și radiologice persistă, – se indică metoda culturală, se examinează repetat două probe de spută după un interval de 2-3 săptămâni.

\*\* Dacă microscopic prima probă este negativă și a doua probă GeneXpert MTB detectat "urme" – se montează GeneXpert MTB RIF/Ultra și din prima probă.

### C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei [12, 13].

Actualmente nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și, adeseori, se cere aplicarea mai multor metode, atât pentru detecție și confirmare, cât și pentru monitorizarea tratamentului antituberculos.

Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei vor fi identificate de către instituțiile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către serviciul ftziopneumologic din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF Ultra. Aceste investigații se vor efectua în Laboratoarele periferice de nivel 1, dislocate teritoriale sau departamentale.

De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei pulmonare se vor recolta cel puțin 2 probe de spută (lavaj bronșic/aspirat bronșic sau lavaj gastric) pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.

Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert MTB/RIF sau Ultra se va examina doar o probă, preferabil cea matinală.

Utilizarea metodei Xpert MTB/RIF Ultra pentru diagnosticarea tuberculozei și detectarea rezistenței la Rifampicinum\* din urina, masele fecale, specimene nasofaringice și gastrice, alte materiale pentru tuberculoza extrapulmonară, este preferabilă.

La toți pacienții cazuri noi și recidive, confirmați microbiologic sau clinic, înainte de inițierea tratamentului specific, se vor colecta probe pentru izolarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.

În cazul unui rezultat XpertMTB/RIF sau XpertMTB/RIF Ultra pozitiv, RIF=REZ– se va efectua Xpert MTB/XDR din spută pentru a stabili rezistența la INH și preparatele linia 2.

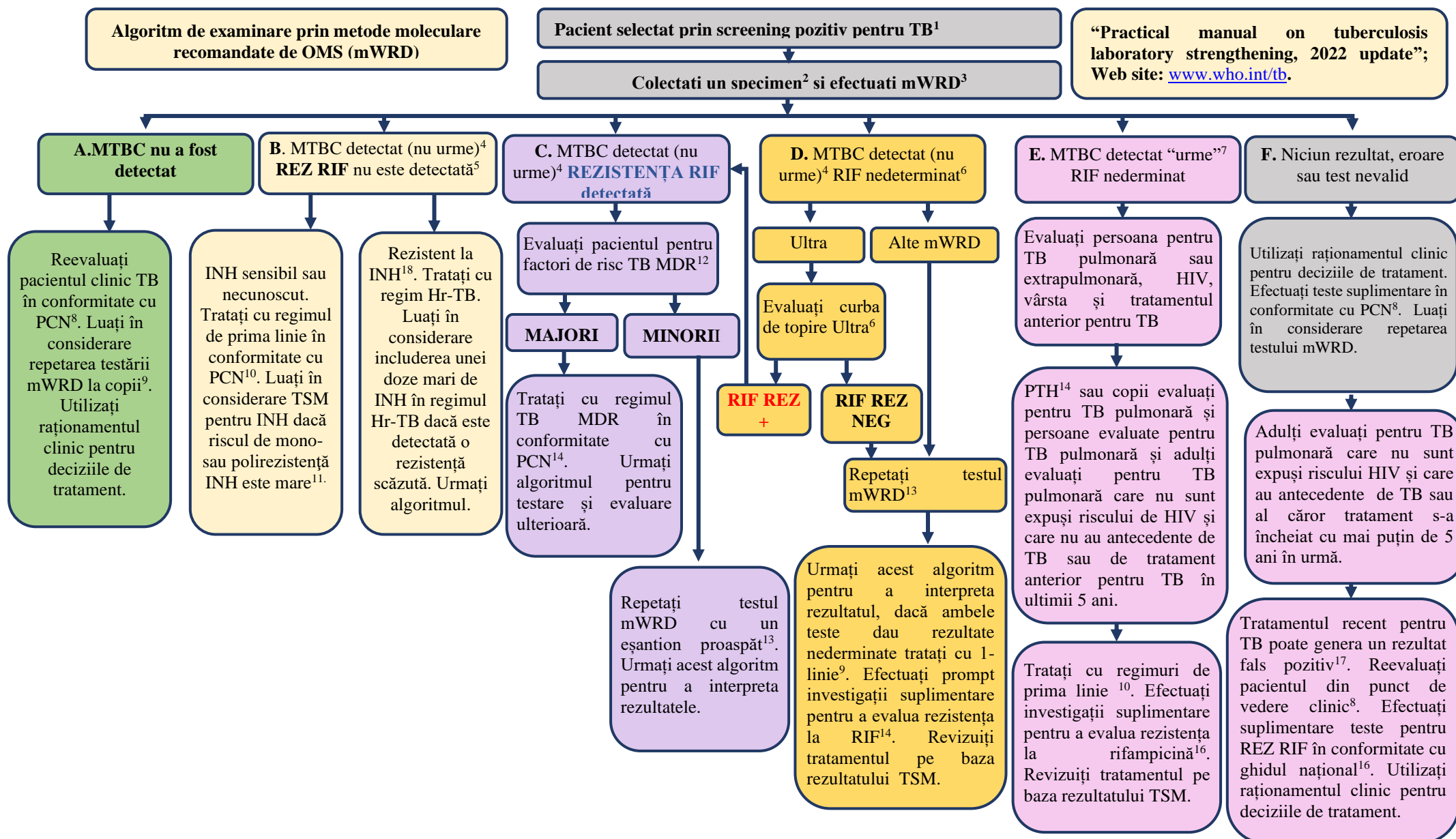
Toate cazurile de TB MDR confirmate prin metode moleculare se vor examina ulterior prin metode culturale MGIT și LJ cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 și preparatele noi.

Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB (inclusiv TB MDR), dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculara Xpert MTB/XDR și metode culturale (MGIT, LJ) pentru testarea rezistenței către Isoniazidum\* (preferabil din aceeași proba).

Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode (microscopia și Xpert), care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT).

Pacienții care sunt în imposibilitate de a expectora sputa, se va examina sputa indusă, lavaj/aspirat bronșic, lavajul gastric, masele fecale pentru identificarea *M. tuberculosis*.

### C.1.3. Algoritm de examinare prin metode moleculare recomandate OMS (WHO -recommended molecular diagnostic test – mWRD)





### **C.1.3.1. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate OMS (WHO -recommended molecular diagnostic test – mWRD) [12, 13]**

1. Persoanele testate pozitiv pentru TB includ adulții și copiii cu semne sau simptome sugestive pentru TB, cu o radiografie toracică care arată anomalii care sugerează TB, un test mWRD pozitiv utilizat ca instrument de screening sau test pozitiv al proteinei C reactive (>5 mg/L) la persoanele care trăiesc cu HIV. O persoană cu mWRD pozitiv utilizat ca instrument de screening și o probabilitate scăzută înainte de testare trebuie să fie evaluată clinic și, dacă este considerată un pacient cu TB prezumtivă, trebuie să se repete mWRD și să urmeze algoritmul 1. Dacă probabilitatea înainte de testare este mare și tabloul clinic este în concordanță cu boala TB, atunci acest test ar putea fi considerat diagnostic și pacientul trebuie gestionat pe baza rezultatului testului și, dacă este relevant, ar trebui să continue la algoritmul 3 sau 4. Acest algoritm poate fi urmat și pentru diagnosticul de TB extrapulmonară folosind LCR, ganglioni limfatici și alte probe. Cu toate acestea, mWRD care sunt recomandate pentru utilizare în diagnosticul investigațiilor extrapulmonare TB sunt limitate la Xpert MTB/RIF și Ultra.
2. Pot fi colectate 2 probe. Primul specimen trebuie testat prompt folosind mWRD. Al doilea specimen poate fi utilizat pentru testarea suplimentară descrise în acest algoritm. Pentru persoanele evaluate pentru TB pulmonară, sputa este specimenul preferat. Probele de biopsie de țesut sunt dificil sau imposibil de obținut în mod repetat; prin urmare, acestea trebuie testate cu cât mai multe metode posibil (de ex, mWRD, cultură, sau histologie).
3. mWRD-urile sau clasele adecvate pentru acest algoritm includ Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra.
4. „MTBC detectat (nu urme)” include MTBC detectat ca mare, mediu, scăzut sau foarte scăzut. Aceste categorii se aplică testelor Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra.
5. Determinarea rezistenței RIF are loc simultan în testele Xpert MTB/RIF, Xpert.
6. Interpretarea și testarea ulterioară pentru rezultatele „MTBC detectat Rifampicinum\* nedeterminată” pentru testul Xpert Ultra diferă de interpretarea rezultatelor pentru alte mWRD. MTBC a detectat că rezultatele nedeterminate RIF obținute cu testul Xpert Ultra (în special cele cu rezultate semicantitative mari și medii) se pot datora unor deleții mari sau mutațiilor multiple care conferă rezistență la RIF. Analiza curbelor de topire Ultra poate detecta astfel de mutații care conferă rezistență. În unele cazuri, cultura și DST, secvențierea sau mWRD alternative vor fi necesare pentru a confirma sau exclude rezistența RIF. Rezultatele nedeterminate pentru celelalte mWRD sunt de obicei legate de un număr foarte scăzut de bacili din probă.
7. „Urme detectat MTBC” se aplică numai testului Xpert MTB/ Ultra.
8. Investigațiile ulterioare pentru TB pot include radiografie toracică, evaluări clinice suplimentare, teste repetate mWRD, cultură sau răspuns clinic în urma tratamentului cu agenți antimicrobieni cu spectru larg.
9. La copiii cu semne și simptome de TB pulmonară în locurile cu o probabilitate pretest de 5% sau mai mult și un rezultat Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra negativ la testul inițial, repetați testarea cu Xpert MTB/RIF sau Ultra (pentru un total de două teste) în sputa sau aspirat nazofaringian. În plus, testele repetate cu Xpert MTB/RIF pot fi utilizate numai în lichidul gastric și probele masei fecale. Nu au fost disponibile date pentru a evalua performanța Xpert Ultra în probele de lichid gastric și masele fecale. Xpert Ultra în probele de lichid gastric și de masele fecale se poate de utilizat în condiții de cercetare operațională. mWRD trebuie repetat în același loc de testare cu un eșantion proaspăt, cu rezultatul testului repetat interpretat așa cum se arată în acest algoritm. Rezultatul celui de-al doilea test este rezultatul care trebuie folosit pentru deciziile clinice.
10. La pacienții trebuie de inițiat un regim de primă linie conform PCN, cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc foarte mare de a avea TB MDR. Astfel de pacienți trebuie investigați în continuare și inițiat pe un regim de tratament TB MDR. În situațiile în care rezultatele INH sunt disponibile (de exemplu, MC-aNAAT) și rezistența la INH nu a fost detectată, probabilitatea de a avea TB MDR ar fi mai mică.
11. O probă poate fi trimisă pentru TSM moleculară sau fenotipică pentru INH dacă există o prevalență ridicată a rezistenței la INH care nu este asociată cu rezistența la RIF (adică mono- sau polirezistență la INH) în acest caz. În cazul în care un rezultat pentru rezistența la INH „nu este

detectat”, iar probabilitatea pretest pentru Hr-TB este mare, trebuie efectuată TSM fenotipică pentru INH, deoarece 6-14% din rezistență poate fi omisă de testele moleculare.

12. Pacienții cu risc crescut de TB MDR includ pacienții tratați anterior, inclusiv cei care au fost pierduți din supraveghere, au recidivat sau a eșuat un regim de tratament; non-convertori (MS+ la finele fazei intensive); persoane contacte TB MDR; și orice alte grupuri cu risc de TB MDR identificate în țară.

13. mWRD trebuie repetat în același laborator cu un eșantion proaspăt, iar rezultatul testului repetat trebuie interpretat așa cum se arată în acest algoritm. Rezultatul celui de-al doilea test este rezultatul care ar trebui folosit pentru deciziile clinice.

14. PTH includ pe cei care sunt seropozitivi sau al căror statut HIV este necunoscut, dar care prezintă dovezi clinice puternice de infecție cu HIV, locuiesc în locuri în care există prevalența înaltă HIV sau sunt membri ai unui grup expus riscului de HIV. Pentru toți cei cu statut HIV necunoscut, testarea HIV trebuie efectuată conform PCN.

15. La pacienții trebuie inițiat cu promptitudine un regim TB MDR în conformitate cu PCN. Algoritmul 3 trebuie urmat pentru teste suplimentare pentru orice pacient cu TB RR.

16. Sunt disponibile metode fenotipice (cultură și TSM) și moleculare (de exemplu, mWRD, LPA și secvențierea ADN) pentru evaluarea rezistenței la medicamente. Sunt preferate metodele moleculare rapide.

17. La pacienții cu antecedente de TB în ultimii 5 ani sau al căror tratament TB a fost finalizat cu mai puțin de 5 ani în urmă, rezultatele Xpert Ultra (și ocazional Xpert MTB/RIF „MTBC detectat scăzut sau foarte scăzut”) pot fi pozitive, nu din cauza tuberculozei active, ci din cauza prezenței bacililor neviabili. Deciziile clinice trebuie luate pe baza tuturor informațiilor disponibile și a raționamentului clinic.

### **Caseta 1. Recomandări privind utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra [12, 13]**

#### **Recomandări privind utilizarea Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra ca teste de diagnostic la adulți cu semne și simptome de TB pulmonară:**

- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară, XpertMTB/RIF sau XpertMTB/RIF Ultra trebuie utilizat ca test de diagnostic inițial pentru detectarea TB și a rezistenței la Rifampicinum\* în spută (secret respirator), complementat de microscopia/cultura și testul de sensibilitate (TS) fenotipic. *(Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului; certitudine moderată a dovezilor pentru rezultatele importante pentru pacient).*
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și fără antecedente de TB (<5 ani) sau cu antecedente îndepărtate de tratament TB (>5 ani de la încheierea tratamentului), Xpert Ultra trebuie utilizat ca test diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\* în spută (secret respirator), complementat cu microscopia sputei / cultura și testul de sensibilitate fenotipic. *(Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului).*
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și cu antecedente de TB și cu încheierea tratamentului în ultimii 5 ani, Xpert Ultra poate fi utilizat ca test de diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\* în spută (secret respirator), complementat cu microscopia/cultura și TS fenotipică. *(Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului).*

**Notă.** Pentru pacienții cu rezultate „urme” de la Xpert Ultra, deciziile privind inițierea tratamentului trebuie să includă considerații privind prezentarea clinică și contextul pacientului (inclusiv istoricul tratamentului anterior, probabilitatea de recidivă și alte rezultate ale testelor).

#### **Recomandări privind Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra ca teste diagnostice la adulți cu semne și simptome de TB extrapulmonară:**

- La adulții cu semne și simptome de meningită TB, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat în lichidul cefalorahidian (LCR) ca test de diagnostic inițial pentru meningita TB, complementat cu microscopia/cultura. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert Ultra*).  
**Notă.** Această recomandare se aplică tuturor pacienților cu semne și simptome de meningită TB.
- La adulții cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra poate fi utilizat în aspiratul ganglionilor limfatici, biopsia ganglionilor limfatici, lichidul pleural, lichidul peritoneal, lichidul pericardic, lichidul sinovial sau probele de urină, ca test de diagnostic inițial, complementat cu microscopia/cultura. (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru lichidul pleural; certitudine scăzută pentru aspiratul ganglionilor limfatici, lichidul peritoneal, lichidul sinovial, urină; certitudinea foarte scăzută pentru lichidul pericardic, biopsia ganglionilor limfatici*)
- La adulții cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum\*, complementat cu cultura și TS fenotipică. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru Xpert Ultra*)  
**Notă.** Raționamentul clinic și probabilitatea pretest trebuie să ghideze tratamentul.
- La adulții care trăiesc cu HIV cu semne și simptome de TB diseminată, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra poate fi utilizat în sânge, ca test de diagnostic inițial pentru TB diseminată. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*)  
**Notă.** Sângele a fost evaluat numai la persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) și în conformitate cu specificații speciale de procesare, folosind cartușe Xpert MTB/RIF de a treia generație, pe baza unui studiu cu un număr mic de participanți. Recomandarea se aplică numai unei anumite populații (adulți HIV pozitivi cu semne și simptome de TB diseminată).

**Recomandări privind testele repetate Xpert MTB/RIF și Xpert Ultra la adulți cu semne și simptome de TB pulmonară:**

- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară care au un rezultat Xpert Ultra pozitiv „urme” la testul inițial, testarea repetată cu Xpert Ultra nu este recomandat. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*).  
**Notă.** Rezultatele Xpert Ultra „urme” vor necesita urmărire, inclusiv reevaluarea simptomelor clinice și informații despre antecedentele de TB. În cazul suspiciunii de rezistență la Rifampicinum\*, testele repetate pot oferi beneficii suplimentare pentru detectare.

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea tuberculozei.

#### C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei [3, 14, 15]

<b>Tuberculoza pulmonară</b>	
A 15.7; A16.7	Complexul tuberculos primar
A 19.0	Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară)
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară nodulară
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A 15.5; A 16.4	Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor
<b>Tuberculoza extrapulmonară</b>	
A 15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (empiemul)
A 15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A 15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii
A 17.0.1.8.9	Tuberculoza sistemului nervos
A 19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple) Tuberculoză miliară acută cu localizări multiple ( <a href="https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A19.1">https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A19.1</a> )
A 18.0	Tuberculoza oaselor și a articulațiilor
A 18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A 18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A 18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici
A 18.4	Tuberculoza pielii și a țesutului celular subcutanat
A 18.5	Tuberculoza ochiului
A 18.6	Tuberculoza urechii
A 18.7	Tuberculoza suprarenalelor
A 18.8	Tuberculoza altor organe precizate
<b>Sechele de tuberculoză</b>	
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală
B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor și a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză a altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză a aparatului respirator*
* cu specificare: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

#### C.2.1.2. Definiții de caz

<b>Caz prezumtiv</b>	Orice persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.
<b>Caz de TB diagnosticat clinic</b>	Orice persoană care nu îndeplinește criteriile de confirmare bacteriologică și a fost diagnosticată cu TB activă de către medicul fiziopneumolog, care a decis să prescrie pacientului un curs complet de tratament TB. Această definiție include cazurile diagnosticate pe baza semnelor radiologice compatibile cu tuberculoza activă sau histologiei sugestive și cazurile extrapulmonare fără confirmare de laborator. Cazurile diagnosticate clinic și care s-au dovedit ulterior a fi bacteriologic pozitive (înainte sau după inițierea tratamentului) trebuie reclassificate ca confirmate bacteriologic.

<b>Caz confirmat bacteriologic</b>	Orice persoană cu TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS: Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra, microscopia sau cultură.
------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### C.2.1.3. Caracteristica tuberculozei active

<b>Confirmat prin:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metoda molecular-genetică (Xpert MTB/RIF Ultra etc.);</li> <li>• microscopia sputei;</li> <li>• metoda culturală;</li> <li>• metoda histologică;</li> <li>• metoda clinico-radiologică.</li> </ul>
<b>Localizarea și extinderea:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• în plămâni: <ul style="list-style-type: none"> <li>- limitată (1, 2 segmente);</li> <li>- extinsă (3 și mai multe segmente).</li> </ul> </li> <li>• în alte organe, în funcție de denumirea organului.</li> </ul>
<b>Faza:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evolutivă (infiltrație, distrucție, diseminare);</li> <li>• regresivă (resorbție, indurație);</li> <li>• staționară (fără dinamică radiologică);</li> <li>• stabilizare.</li> </ul>
<b>Complicații:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoptizie;</li> <li>• pneumotorax spontan;</li> <li>• insuficiență respiratorie;</li> <li>• cord pulmonar;</li> <li>• atelectazie;</li> <li>• amiloidoza;</li> <li>• insuficiența organelor afectate;</li> <li>• fistule etc.</li> </ul>
<b>Tuberculoza pulmonară avansată</b>	Prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimotoase extinse la radiografia cutiei toracice.
<b>Tuberculoză extrapulmonară severă</b>	Prezența TB miliare, meningitei tuberculoase, TB osteoarticulare sau TB a pericardului.

### C.2.1.4. Clasificarea bazată pe istoricul tratamentului antituberculos anterior (grup de înregistrare a pacienților) [3, 14, 15, 18, 19]

<b>Caz nou</b>	Episod nou înregistrat de TB la o persoană care nu a fost niciodată tratată pentru TB sau care a primit medicamente antituberculoase mai puțin de 1 lună.
<b>Recidivă</b>	Pacientul care a urmat anterior tratament antituberculos și a finalizat tratamentul recent cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat”, actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
<b>Retratament după eșec</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la tratamentul recent. Pacienții tratați după eșec sunt cei care au fost tratați anterior pentru TB și al căror tratament a eșuat la sfârșitul celui mai recent curs de tratament.

<b>Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după evaluarea ca „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
<b>Alți pacienți tratați anterior</b>	Pacienții care au fost tratați anterior pentru TB, dar al căror rezultat după cel mai recent curs de tratament este necunoscut sau nedocumentat.

### C.2.1.5 Clasificarea bazată pe rezistența la medicamente

<b>Caz TB sensibilă</b>	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sensibile la medicamentele antituberculoase de prima linie
<b>Caz TB monorezistență</b>	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la un singur medicament antituberculos de prima linie (în afara de Rifampicinum*; <i>vezi mai jos</i> ).
<b>Caz de TB polirezistență</b>	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la două sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Isoniazidum* și Rifampicinum* în combinație).
<b>Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum*, rezistentă la Isoniazidum*</b>	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la Isoniazidum* și sensibile la Rifampicinum*.
<b>Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum* (RR)</b>	Caz de TB cauzată de tulpinile <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la Rifampicinum*. Aceste tulpini pot fi sensibile sau rezistente la Isoniazidum* (TB MDR) sau rezistente la alte medicamente antituberculoase de linia întâi sau a doua. În acest PCN și în alte ghiduri, cazurile de TB MDR și TB RR sunt adesea grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim de TB MDR.
<b>Caz de TB multidrogrezistență (TB MDR)</b>	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum*, și la Isoniazidum*.
<b>Caz de TB pre-XDR</b>	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care corespund definiției TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă.
<b>Caz de TB cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR)</b>	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care corespund definiției TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A (linezolid, bedaquilina).

### C.2.2. Profilaxia tuberculozei

#### Caseta 2. Direcțiile profilaxiei TB [2, 7, 8, 9]:

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB la populația sănătoasă.
- Bolnavii cu tuberculoză, care sunt sursă de infecție, vor fi tratați cât mai precoce.
- Pentru persoanele care au contractat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin TB tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB eliminator de bacili în spații închise, măsuri de protecție respiratorie personală etc.

- Profilaxia TB se realizează pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT)).

#### **Mesaje cheie**

- Prevenirea TB este o componentă critică a eforturilor globale de control al TB.
- OMS recomandă TPT pentru a scădea riscul de progresie de la infecția TB la TB activă.
- Grupurile țintă pentru TPT includ persoane cu o probabilitate crescută de expunere la infecție TB și cei cu un risc crescut de progresie la TB activă după infecția cu TB.
- Sunt recomandate regimurile scurte TPT, prietenoase pentru copii. Recomandările pentru adolescenți sunt similare cu cele pentru adulți.
- Alegerea regimurilor TPT depinde de statutul HIV și TARV și disponibilitatea schemelor TPT adecvate.
- Prevenirea și controlul infecției TB sunt deosebit de importante în instituțiile medicale și constă în controlul administrativ și de mediu și protecție respiratorie.

### **C.2.2.1 Profilaxia nespecifică**

#### **C.2.2.1.1 Măsurile profilactice în societate**

##### **Caseta 3. Principiile măsurilor profilactice TB în societate [2, 7, 8, 9]:**

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor deprinderi vicioase în rândul familiilor afectate de TB și societate.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii persoanelor în dificultate.
- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale, ONG în acțiuni de suport social pentru păturile vulnerabile ale populației.

#### **C.2.2.1.2 Măsurile de profilaxie personală**

##### **Caseta 4. Obiectivele profilaxiei personale în TB [2, 7, 8, 9]:**

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase.
- A preveni evoluția infecției TB spre boală TB.
- A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu oamenii sănătoși, acasă, instituție educaționale și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, a măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

##### **Caseta 5. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB.**

**Persoana contactă** - orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

**Caz index TB** (pacient index) - caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul- sursă).

Informațiile suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB. Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- ✓ rezultatele frotiurilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- ✓ caracteristicile radiologice ale bolii;

- ✓ gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special, tusea);
- ✓ prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- ✓ cunoscuta sau presupusa infecție HIV;
- ✓ locul în care a avut loc expunerea.

**Contactul poate fi:**

**Contact intradomiciliar** - o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Contact apropiat** - o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, instituție de educație, instruire, odihnă sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

**Examinarea contactilor este un proces sistematic, destinat depistării cazurilor TB nediate diagnosticate anterior în rândul persoanelor contacte cazului index.**

Examinarea persoanelor contacte ajută la identificarea persoanelor cu TB nediate diagnosticată, reducând astfel inoportunitatea inițierii tratamentului și transmiterea ulterioară a TB. De asemenea, este esențială pentru prevenirea tuberculozei prin îmbunătățirea accesului la TPT pentru persoanele contacte.

**Pași cheie în examinarea contactilor**

Următorii pași în examinarea contactilor sunt importanți (nu neapărat în ordinea enumerată):

- Revizuiți informațiile disponibile despre pacientul index.
- Evaluați durata și gradul de infecțiozitate a pacientului index pentru a identifica persoanele contacte.
- Consiliați pacientul index și enumerați persoanele contacte intradomiciliare și apropiate.
- Elaborați un plan pentru examinarea persoanelor contacte în consultare cu pacientul index sau cu părintele sau tutorele acestuia.
- Luați în considerare alte persoane contacte pentru examinare.
- Efectuați vizite la domiciliu sau invitați persoanele contacte la instituție medicală pentru depistarea infecției TB sau a TB active.
- Efectuați o evaluare clinică a persoanelor contacte și trimiteți-le pentru testare pentru infecția TB sau TB activă și pentru testarea la HIV, după caz.
- Oferiți tratament pentru TB activă sau TPT conform eligibilității și oferiți sprijin continuu până la finalizarea tratamentului.
- Verificați caracterul complet al examinării contactilor și încercați să găsiți persoanele contacte care lipsesc și să completați informațiile lipsă.
- Asigurați înregistrarea și raportarea sistematică a întregului proces de examinare a persoanelor contacte.

**Identificarea și prioritizarea**

**Evaluarea clinică**

**Recomandările privind examinarea persoanelor contacte și testarea la HIV**

- În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat vor fi consiliați și testați la HIV (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- În localitățile cu prevalența mică HIV, tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat cu persoanele cu TB care au simptome compatibile cu boala TB li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV ca parte a evaluării lor clinice (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).



<p><b>Notă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, trebuie tratați pentru infecția tuberculoasă.</li> </ul>
<p><b>Confidențialitatea și consimțământul.</b></p> <p>Păstrarea confidențialității în timpul examinării persoanelor contacte este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și a contactilor lor. Este necesară o examinare adecvată pentru a proteja inviolabilitatea vieții private, confidențialitatea și drepturile omului tuturor persoanelor care participă la examinarea contactilor, precum și pentru a preveni stigmatizarea și discriminarea. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.</p>
<p><b>Determinarea perioadei contagioase.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 luni anterioare inițierii tratamentului.</li> <li>• În cazuri grave - mai mult de 1 an.</li> </ul>
<p><b>Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni;</li> <li>• diminuarea simptomelor;</li> <li>• răspuns microbiologic.</li> </ul>
<p><b>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare.</b></p> <p>Evaluarea clinică a contactilor intradomiciliari și a contactilor apropiați cu pacienți cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau dezvolta TB activă sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritatea se acordă următorilor contacti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persoanelor de orice vârstă cu simptome sugestive de TB;</li> <li>• Persoanelor cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care traiesc cu HIV);</li> <li>• Persoanelor din contact cu anumite cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).</li> </ul>
<p><b>Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.</b></p> <p><b>Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă.</b></p> <p><b>Vezi factorii de risc mai sus (C 1.1. Algoritm de diagnostic al TB).</b></p>

### C.2.2.2. Profilaxia specifică

#### C.2.2.2. 1. Tratamentul preventiv al tuberculozei [7, 8]

<p><b>Caseta 6. Managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT) implică o serie de activități coordonate și implementate de prestatorii de servicii de sănătate atât publici, cât și privați, dar și cu participarea comunității, a cărui scop este de a îmbunătăți accesul la tratamentul preventiv al tuberculozei pentru toți cei cărora li se va indica tratamentul.</li> <li>• Este crucial să se ajungă la situația în care persoanele cele mai expuse riscului de a se îmbolnăvi de TB efectuează screening-ul cu regularitate cu scopul de a depista faza activă a bolii. În egală măsură, este important să subliniem că la excluderea TB active, anumitor grupuri li se va propune de a fi examinate cu scopul de a depista infecția tuberculoasă (ITB) și li se va oferi posibilitatea de a administra un tratament preventiv TB (TPT). Acest lucru va contribui la menținerea sănătății persoanei și va reduce probabilitatea de transmitere a TB în comunitate. Este imperios de a implementa o abordare integrată pentru punerea în aplicare a <i>acordării asistenței medicale antituberculoase în cascadă</i>, nu doar pentru a identifica toate persoanele cu tuberculoză, ci și pentru a extinde cadrul de aplicare a <i>managementului programatic a tratamentului preventiv al tuberculozei</i>.</li> </ul> <p>OMS identifică două populații largi de persoane cu risc care au nevoie de o evaluare sistematică pentru eligibilitatea la TPT:</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- persoanele cu risc crescut de progresie de la infecția TB la TB activă, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV și persoanele cu comorbidități specifice sau sub tratament specific (de exemplu, tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ);
- persoanele cu probabilitate crescută de expunere la TB, inclusiv contactele intradomiciliare ale persoanelor cu TB confirmată bacteriologic și ale celor care trăiesc în medii instituționale sau aglomerate (de exemplu, persoane fără adăpost, persoane care consumă droguri).

#### **Grupele țintă care necesită TPT:**

##### **Persoanele care trăiesc cu HIV:**

- Persoanele care trăiesc cu HIV la care a fost exclusă tuberculoza activă trebuie să primească tratamentul preventiv TB ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire în HIV. Tratamentul trebuie administrat și persoanelor care primesc TARV, femeilor însărcinate și persoanelor care au fost tratate anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie și chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Toate persoanele care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).

##### **Persoane cu contacte intradomiciliare (indiferent de statutul HIV):**

- Persoanele, care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată în conformitate cu PCN, vor primi TPT în cazul infecției tuberculoase confirmate (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- La anumite persoane cu risc sporit care au contacte intradomiciliare cu persoane cu TB MDR, TPT poate fi luată în considerare pe baza evaluării individuale a riscului și a unei justificări clinice solide (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

##### **Alte persoane expuse riscului:**

- Persoanele care inițiază tratament anti-TNF sau alte tratamente biologice cu efect imunosupresiv, terapia îndelungată cu corticosteroizi sistemici echivalent cu cel puțin 15 mg Prednisolonum pe zi, pacienții cu dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă confirmată (*recomandare puternică, certitudine scăzută până la foarte scăzută în estimările efectului*).
- Testarea și tratamentul sistematic al infecției TB pot fi luate în considerare pentru deținuți, imigranți din țările cu povară mare de TB, persoanele fără adăpost și persoanele care consumă droguri (*recomandare condiționate, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

##### **Notă:**

- ✓ Evaluarea clinică adecvată trebuie să includă evaluarea intensității și a riscului de expunere, riscul pentru dezvoltarea tuberculozei active și / sau constatarea infecției prin testarea infecției tuberculoase.
- ✓ Persoanele trebuie testate și tratate pentru infecția tuberculoasă cu respectarea strictă a drepturilor omului și cele mai puternice considerente etice. De exemplu, rezultatele pozitive ale testelor sau tratamentul pentru ITB nu ar trebui să afecteze statutul de imigrare al unei persoane sau să întârzie posibilitatea de a imigra.

**Tabelul 1. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv TB [7, 8]**

#### **1. Excluderea TB active prin:**

- ✓ examen clinic;
- ✓ radiologic;
- ✓ microbiologic.

#### **Recomandări privind excluderea bolii TB înainte de a începe tratamentul preventiv TB:**

- Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie examinați la TB conform PCN. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) și nu au semne imagistice de tuberculoză activă trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor TARV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform PCN și care raportează oricare dintre simptomele actuale de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne pot avea TB activă și trebuie evaluați pentru TB activă conform PCN (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Radiografia toracică trebuie oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV pentru a exclude tuberculoza activă anterior inițierii tratamentului preventiv (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).

#### Testarea infecției tuberculoase:

- Pentru testarea ITB se va utiliza de bază testul cutanat la Tuberculinum\* (TCT), alternativ testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay - IGRA) (*recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută*).

Nici TCT, nici IGRA nu pot fi utilizate pentru a diagnostica TB activă și nici pentru confirmarea diagnosticului la persoanele suspecte cu TB activă.

- Testarea la ITB prin TCT sau IGRA nu sunt definitivante pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV și care urmează tratament antiretroviral beneficiază de TPT, indiferent dacă testul este pozitiv sau negativ pentru infecția TB.
- Persoanele care trăiesc cu HIV, care nu sunt supuși tratamentului antiretroviral și care sunt testate pozitiv pentru infecția TB beneficiază mai mult de TPT decât cei care au fost testați negativ.
- OMS recomandă ca testarea infecției cu TB să nu fie o cerință pentru inițierea TPT în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV, în special în țările cu o incidență mare a TB, având în vedere că beneficiile TPT (chiar și fără testare) depășesc în mod clar riscurile.
- Pentru persoanele contacte, testarea infecției TB poate fi utilizată pentru a determina eligibilitatea pentru TPT, dacă acesta este disponibil.
- Indisponibilitatea testării infecției TB și efectuării radiografiei toracice nu trebuie să reprezinte o barieră în calea TPT.

## 2. Evaluarea stării de sănătate

Evaluarea stării de sănătate a fiecărei persoane este un punct de reper esențial, prin urmare, se vor lua în calcul nu doar factorii clinici, ci și cei socio-economici. Imediat după excluderea diagnosticului de TB și luarea deciziei în privința unei posibile prescrieri a TPT, se va face o evaluare a stării primare pentru a determina dacă persoanele întrunesc criteriile prevăzute pentru TPT. Evaluarea primară include o analiză a anamnezei personale și medicamentoase, dar și efectuarea investigațiilor necesare.

- **Anamneza personală:** obținerea de informații relevante pentru inițierea și continuarea TPT și anume:
  - ✓ **Alergie** sau **hipersensibilitate cunoscută** la medicamentele antituberculoase (Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Rifabutinum sau Rifapentinum\*);
  - ✓ **Statutul HIV** și regimul TARV;
  - ✓ **Sarcină** sau folosirea unei metode de contracepție;
  - ✓ **Comorbiditate:** evaluarea comorbidităților (de exemplu, deficiențe nutriționale, diabet zaharat, hepatite virale) și informații despre medicamentele administrate;
  - ✓ **Persoanele contacte** pacienților cu tuberculoză **rezistentă la medicamente** (la Isoniazidum\*, doar la Rifampicinum\* sau TB MDR);
  - ✓ **Posibile contraindicații pentru TPT:** hepatită acută sau cronică activă sau niveluri ridicate ale transaminazelor (depășirea de 3 ori a limitei de sus a normei). Afecțiunile

enumerare trebuie să servească drept temei pentru o examinare minuțioasă și o evaluare clinică cu scopul de a compara potențialele riscuri și beneficii ale TPT, dar și pentru a determina durata TPT, în cazul în care beneficiile depășesc riscurile. Tratamentul TB în anamneză sau existența unei sarcini în prezent nu trebuie considerate o contraindicație pentru inițierea TPT.

- Anamneza de administrare de medicamente: istoricul administrării de medicamente stă la baza alegerii unui anumit regim de TPT sau determinării necesității de a ajusta tratamentul comorbidităților. Deseori, anumite clase de medicamente (TARV, opioide, antimalarice) au un impact asupra TPT.
- Analiza biochimică a sângelui: se va face analiza biochimică a sângelui (bilirubină, AST, ALT, glucoză, creatinină, uree, acid uric) înainte de inițierea TPT. Pe durata TPT, analiza biochimică a sângelui se va face doar la persoanele cu schimbări patologice în analiza primară și/sau care se confruntă cu reacțiile secundare.
- Statutul social și material al persoanei și al familiei acesteia va fi evaluat, iar dacă este cazul, se va acorda sprijinul necesar pentru depășirea barierelor în calea finalizării depline a TPT.
- **Consilierea:**
  - ✓ Informarea persoanei cu privire la necesitatea administrării TPT și anunțarea persoanei, dar și a familiei/asistentului personal despre următoarele informații-cheie:
    - caracterul oportun al TPT și beneficiile terapiei pentru persoana vizată, pentru familia sa și pentru ceilalți membri ai comunității;
    - TPT este oferit gratuit, în cadrul programelor naționale;
    - regimul TPT va fi prescris de un medic specialist, inclusiv se vor oferi informații privind durata acestuia, instrucțiuni privind modul de administrare a preparatelor medicamentoase și programul de monitorizare ulterioară a pacientului;
    - posibilele efecte secundare și evenimente adverse și pașii ce trebuie întreprinși în cazul în care apar diferite efecte secundare;
    - importanța finalizării întregii cure de TPT;
    - temeiul și datele examenelor clinice și de laborator necesare pentru monitorizarea tratamentului și
    - semnele și simptomele TB, acțiuni în cazul dezvoltării acestora.
  - ✓ Agrearea celei mai bune abordări în vederea promovării aderenței la tratament, inclusiv alegerea celui mai convenabil loc pentru administrarea medicamentelor și stabilirea tipului de suport în administrarea tratamentului reieșind din preferințele personale. Potențiale opțiuni:
    - Un loc determinat: domiciliu, comunitate sau instituție medico-sanitară sau sediul unui ONG, loc de detenție (plus consiliere medicală și suport).
    - Asistent personal: evaluarea necesității de a avea un asistent personal sau a capacității de administrare independentă a medicamentelor. În cazul în care prezența unui asistent personal este obligatorie, un membru responsabil al familiei, un voluntar comunitar sau o persoană de tutelă sau lucrător medical poate îndeplini acest rol. *Pentru regimul de tratament săptămânal, fiecare doză trebuie administrată sub observarea directă a unui membru responsabil al familiei, unui reprezentant al comunității, sau a unui lucrător medical/social (cu prezență sau la distanță, prin intermediul tehnologiilor digitale).*
    - Dispozitive digitale: tratament susținut video (VST) / apel de răspuns în cazul unui apel telefonic pierdut / mesaj de reamintire prin sms.

### **3. Aderența la tratamentul preventiv TB**

Respectarea regimului de TPT și tratamentului complet constituie factori importanți care determină rezultatele clinice atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. Tratamentul

nepotrivit și neregulat scade gradul de eficacitate și protecție al regimului TPT. Este un fapt bine cunoscut că eficacitatea TPT este maximă atunci când se administrează 80% din dozele recomandate în limitele a 120% din durata planificată a TPT sau când se administrează 90% din dozele recomandate în limitele a 133% din durata planificată a TPT.

**Tabelul 2. Principiile tratamentului preventiv [7, 8]**

**Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS:**

- **6 luni sau 9 luni de Isoniazidum\* zilnic (6H)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
- **3 luni de Isoniazidum\* plus Rifapentinum\* săptămânal (3HP)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
- **3 luni de Isoniazidum\* plus Rifampicinum\* zilnic (3HR)** (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*).

Ca regimuri alternative pot fi oferite:

- 1 lună de Isoniazidum\* zilnic plus Rifapentinum\* (1HP) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*) sau
- 4 luni de Rifampicinum\* zilnic (4R) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*).

**Notă:** regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale.

**Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT)**

Grup țintă	Regim preferat	Regim(e) alternativ(e)
Persoanele HIV negative	3HP	3 HR 1 HP 6 H 9 H
Persoanele care trăiesc cu HIV	3 HP pentru persoanele care primesc TARV pe baza de TDF, EFV, DTG sau RAL	1 HP pentru persoanele care primesc TARV pe baza de TDF, EFV, DTG sau RAL 6 H; 9H

**Dozele recomandate de medicamente pentru tratamentul preventiv al tuberculozei**

Tratament	Doze în funcție de vârstă și interval de greutate					
Monoterapie de 6 sau 9 luni cu Isoniazidum* zilnică (6H, 9H) <sup>a</sup>	Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi					
Tratament zilnic de patru luni cu Rifampicinum* (4R)	Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi					
Tratament zilnic de trei luni cu Rifampicinum* plus Isoniazidum* (3HR)	Isoniazidum*: Vârsta 10 ani+: 5 mg/kg/zi Rifampicinum*: Vârsta 10 ani+: 10 mg/kg/zi					
Tratament săptămânal de trei luni cu Rifapentinum* plus	Vârsta >14 ani					
	Forma farmaceutică	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg

<b>Isoniazidum* în doză mare (12 doze) (3HP)</b>	Isoniazidum* 300 mg	3	3	3	3	3
	Rifapentinum* 150 mg	6	6	6	6	6
	Isoniazidum* + Rifapentinum* CDFMA (300 mg/300 mg)	3	3	3	3	3
<b>Tratament zilnic de o lună cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* (28 de doze) (1 HP)</b>	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate) Isoniazidum* 300 mg/zi Rifapentinum* 600 mg/zi					
<b>Tratament zilnic de șase luni cu Levofloxacinum (tratament preventiv pentru TB MDR)</b>	Vârsta >14 ani, se ține cont de greutatea corporală: <46 kg - 750 mg/zi; >45 kg - 1 g/zi					
<sup>a</sup> Preparatul medicamentos care conține 300 mg Isoniazidum* + 25 mg Pyridoxinum + 800 mg Sulfamethoxazolum + 160 mg Trimethoprimum (cu linie mediană) reprezintă regimul alternativ pentru persoanele care trăiesc cu HIV, cărora le este indicată monoterapia cu Isoniazidum* (1 comprimat pe zi pentru adulți).						
<b>Contraindicațiile/Precauțiile tratamentului preventiv cu H vizează</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculoza activă.</li> <li>• Reacțiile adverse grave la <b>Isoniazidum*</b>.</li> <li>• Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.</li> </ul>					
<b>Siguranța medicamentelor și reacțiile adverse asociate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O reacție adversă al tratamentului pe termen lung cu Isoniazidum* în doze mari este neuropatia periferică, care se dezvoltă secundar unui deficit de vitamina B6 (piridoxină) în timpul tratamentului.</li> <li>• Persoanele cu risc de neuropatie periferică, cum ar fi cele cu malnutriție, HIV, insuficiență renală sau diabet, sau care sunt însărcinate sau care alăptează, ar trebui să primească suplimente de vitamina B6 atunci când iau un regim care conține Isoniazidum*.</li> </ul>					
<b>Monitorizarea reacțiilor adverse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie să fie redus la minimum;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament pentru ITB trebuie monitorizate în mod curent și regulat;</li> <li>• Lucrătorul medical trebuie să explice procesul bolii și motivarea tratamentului și să sublinieze importanța completării acestuia;</li> <li>• Persoanele care primesc tratament trebuie îndemnați să contacteze lucrătorii medicali dacă apar simptome între vizite, cum ar fi anorexie, greață, vomă, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină de culoare închisă sau icter;</li> <li>• Dacă la debutul acestor simptome nu poate fi consultat un lucrător medical, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul.</li> </ul>					
<b>Planul de management al pacienților în funcție de schema de TPT</b>						
	<b>6H</b>	<b>3HP</b>	<b>3HR</b>	<b>4R</b>	<b>1HP</b>	<b>6Lfx<sup>a</sup></b>
<b>Medicamente antituberculoase</b>	<b>Isoniazidum*</b>	<b>Isoniazidum* +</b>	<b>Isoniazidum* +</b>	<b>Rifampicinum*</b>	<b>Isoniazidum* +</b>	<b>Levofloxacinum</b>

		Rifapentin um*	Rifampici num*			Rifapentin um*	
<b>Durata (luni)</b>		6	3	3	4	1	6
<b>Interval</b>		Zilnic	Săptămânal	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
<b>Doze</b>		182	12	84	120	28	182
<b>Frecvența vizitelor la instituțiile medico-sanitare sau a întreprinderilor cu lucrătorul medical (număr minim de întâlniri pe lună)</b>	Pe durata TPT	1	1	1	1	2	1
	După finalizarea TPT	1 dată în 6 luni					
<b>Perioada maximă admisă pentru care se efectuează eliberarea medicamentelor antituberculoase (săptămâni)</b>		4	4	4	4	2	1 – 2 <sup>b</sup>
<b>Numărul minim de întreprinderi cu lucrătorul medical pe toată durata TPT</b>		6	3	3	4	2	18
<b>Tipul de activități în timpul fiecărei întreprinderi</b>	Înainte de inițierea TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei și a ITB, examenul microscopic al sputei, GX, cultura cu TSM (în prezența sputei care se expectorează), AGS, AGU, profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, glucoza, creatinina, ureea, acid uric).					Adițional: la profilul biochimic (potasiu, calciu, magneziu), EKG.
	Pe durata TPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea toleranței și a aderenței la tratament: identificarea evenimentelor adverse (tip, durată, severitate), discuții despre întreruperile tratamentului și eliminarea factorilor care împiedică aderența la tratament.</li> <li>• Identificarea semnelor și simptomelor tuberculozei, sarcinii.</li> <li>• Evitarea interacțiunilor medicamentoase.</li> <li>• AGS.</li> <li>• Profilul biochimic (bilirubina, AST, ALT, creatinina, ureea, acid uric) în cazul celor care au avut modificări la momentul inițierii TPT sau au avut evenimente adverse.</li> </ul>					
	După finalizarea TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei (screening simptomatic, CRP pentru PTH, radiografia cutiei toracice)					
<b>Potențiale tipuri de organizare a TPT</b>		Autocontrol, asistent personal, instrumente tehnice digitale (tratament video-asistat/apel ca răspuns la un apel pierdut/mesaje de reamintire prin sms).					DOT
<sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament. <sup>b</sup> Eliberarea medicamentelor se permite doar în cazul tratamentului video-asistat. <sup>c</sup> Screening-ul sistematic pentru tuberculoză o dată la 6 luni în decurs de 2 ani de la screening-ul inițial este aplicat în cazul tuturor persoanelor cărora le este indicat TPT, indiferent dacă au primit tratament preventiv TB.							

### **Durata efectului tratamentului preventiv și curele repetate de TPT**

- Protecția pe termen lung împotriva TB depinde atât de intensitatea impactului de neutralizare al TPT asupra ITB, cât și de riscul de reinfectare după finalizarea tratamentului. Tratamentul incorect al ITB din cauza alegerii unui regim TPT ineficient sau din cauza nerespectării tratamentului poate duce la reactivarea ITB și la trecerea acesteia spre forma activă TB.
- PTH sunt expuse unui risc sporit de reactivare a ITB și de trecere a acesteia spre TB activă. În perioada care a precedat apariția TARV, au existat o serie de studii care au ajuns la concluzia că, în țările cu o povară înaltă a TB, riscul de a dezvolta TB era mai mare după

încheierea TPT, în timp ce în țările cu o povară TB redusă/moderată, TPT a oferit protecție pe un termen mai lung din punct de vedere al reducerii mortalității și morbidității prin TB. Potrivit unor studii recente efectuate în perioada de aplicare pe scară largă a TARV, chiar și în țările cu o povară înaltă a TB, TPT a oferit același grad de protecție pe termen lung ca și în regiunile unde povara TB e scăzută sau moderată.

- Curele repetate de TPT pot fi recomandate în cazul persoanelor seropozitive sau HIV-negative care au fost incluse anterior în cura integrală de TPT, dar care ulterior au fost în contact apropiat sau intradomiciliar cu pacienții cu TB. Deoarece rezultatele testelor disponibile în prezent (TCT și IGRA) nu se schimbă din pozitive în negative după încheierea tratamentului deplin de TPT, ele nu pot fi utilizate pentru a stabili necesitatea de a repeta tratamentul în cazul unei noi expuneri la TB sau în caz de reinfecție. Astfel, se va analiza atent intensitatea impactului și co-raportul daună-beneficiu când se va decide în privința repetării TPT.
- Repetarea TPT chiar de la început ar putea fi necesară atunci când există o întrerupere semnificativă a tratamentului preventiv.

### Tratamentul preventiv al tuberculozei realizat pe deplin

Regimul TPT	Durata totală (luni)	Numărul estimat al dozelor	80% din numărul recomandat de doze (zile)	Timp suplimentar pentru finalizarea tratamentului (zile) (durata tratamentului +33% timp adițional)
<b>6H (zilnic)</b>	6	182	146	239
<b>3HR (zilnic)</b>	3	84	68	120
<b>3HP (săptămânal)</b>	3	12	11 <sup>a</sup>	120
<b>4R (zilnic)</b>	4	120	96	160
<b>1HP (zilnic)</b>	1	28	23	40
<b>6Lfx<sup>b</sup> (zilnic)</b>	6	182	146	239

<sup>a</sup> 90% din numărul dozelor recomandate.

<sup>b</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum\* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.

### Măsurile aplicate în cazul întreruperii tratamentului preventiv al tuberculozei

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
<b>1HP</b>	Mai puțin de 1 săptămână	Dacă persoana a administrat peste 80% din dozele prevăzute în regim, nu sunt necesare măsuri suplimentare; este suficient să administreze toate dozele rămase.  Dacă persoana a administrat mai puțin de 80% din dozele prevăzute în regim, tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce se revine la regim, iar numărul de doze omise va fi adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cura completă de terapie să fie finalizată în cel mult șase săptămâni.
	Mai mult de 1 săptămână	Dacă persoana a omis mai mult de șapte doze consecutive, se va lua în considerare reluarea de la început a întregului curs 1 HP.  Dacă persoana a omis peste șapte doze care nu sunt consecutive, tratamentul preventiv trebuie reluat imediat după revenirea la regim și numărul de doze omise adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cursul complet al tratamentului să fie finalizat în cel mult opt săptămâni.



Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași <sup>b</sup>
		Dacă respectarea regimului 1HP este imposibilă, se recomandă finalizarea acestuia și luarea în considerare a unei opțiuni alternative, cu o doză de medicament administrată zilnic sau regimul 3HP.
<b>3HP</b>	Omiterea unei doze în cazul unui regim săptămânal de tratament	<p>Dacă persoana a omis doza de medicament și își amintește despre aceasta în decursul următoarelor două zile, atunci aceasta trebuie administrată imediat. Tratamentul va fi continuat în conformitate cu planul inițial (și anume, dozele rămase sunt administrate potrivit aceleiași scheme).</p> <p>Dacă persoana își amintește despre doza omisă de medicament mai târziu decât următoarele două zile, atunci o poate administra imediat și poate ajusta schema dozei săptămânale de medicament începând cu ziua în care a fost luată doza omisă până la finele tratamentului. Acest lucru va permite evitarea situației în care intervalul dintre două doze săptămânale constituie mai puțin de patru zile.</p>
	Omiterea multiplelor doze în cazul unui regim săptămânal de tratament în regimul 3HP	<p>Dacă persoana a omis între una și trei doze săptămânale, atunci tratamentul continuă până când vor fi fost administrate toate cele 12 doze, iar durata tratamentului este prelungită până la cel mult 16 săptămâni.</p> <p>Dacă persoana a omis patru sau mai multe doze săptămânale, se va lua în calcul reluarea de la început a întregului curs de TPT.</p> <p>Dacă e imposibilă respectarea regimului săptămânal de administrare a dozelor, se recomandă finalizarea tratamentului în regim 3HP și examinarea posibilității de a identifica o soluție alternativă (cu administrarea zilnică a medicamentului).</p>
<b>3HR, 4R, 6H, 6Lfx<sup>a</sup></b>	Mai puțin de 2 săptămâni	<p>Tratamentul preventiv va fi reluat de îndată ce pacientul revine la regim și se va adăuga numărul de zile reieșind din numărul de doze omise cu scopul de a respecta durată completă a tratamentului.</p> <p>Nu se va modifica data următoarei vizite planificate, însă, se va transfera ultima vizită astfel încât să fie un număr suplimentar de zile de tratament necesare pentru a compensa toate dozele omise (de exemplu, dacă copilul care administrează tratament conform regimului 3HR a omis trei zile de tratament, durata totală a tratamentului preventiv va fi de 3 luni + 3 zile de la data inițierii acestuia).</p>
	Mai mult de 2 săptămâni	<p>Dacă tratamentul este întrerupt după administrarea a peste 80% din dozele prevăzute de regim, nu se vor întreprinde măsuri suplimentare. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial.</p> <p>Dacă se administrează mai puțin de 80% din dozele prevăzute de regimul de tratament și există posibilitatea de a finaliza cursul tratamentului în termeni rezonabili și anume, ținând cont de durata standard a terapiei + 33% din timpul suplimentar, atunci, nu există necesitatea de a întreprinde pași adiționali. Este necesară continuarea și finalizarea tratamentului rămas în conformitate cu planul inițial.</p> <p>Dacă au fost administrate sub 80% din dozele prevăzute de schema de tratament și nu este posibilă finalizarea cursului de tratament în termeni rezonabili, se va lua în calcul reluarea de la început a TPT.</p>
<p><sup>a</sup> În cazul în care Ethambutolum sau Ethionamidum* sunt bine tolerate și s-a dovedit sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente, ele pot fi introduse în schema de tratament.</p> <p><sup>b</sup> <u>Acțiuni recomandate:</u> înlăturarea cauzelor unei astfel de întreruperi.</p> <p>Se vor oferi explicații atât persoanei care administrează TPT, cât și reprezentantului acesteia despre importanța complianței la schema de tratament preventiv. Se va discuta și agreea cu persoana care administrează TPT, dar și cu reprezentantului acesteia soluțiile optime pentru o mai bună aderență la schema de tratament.</p>		

#### **Caseta 7. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [7, 8].**

- Contactații intradomiciliari ai persoanelor diagnosticate cu TB MDR sunt, de asemenea, expuși riscului de infectare cu tuberculoză. Studiile au demonstrat că TPT reduce rata de apariție a noilor cazuri de TB MDR cu aproximativ 90%.
- OMS recomandă administrarea TPT la persoanele care s-au aflat în contact cu persoana cu TB MDR, luând în calcul factorii precum:
  - intensitatea expunerii la o sursă contagioasă;
  - confirmarea diagnosticului la o sursă contagioasă primar depistată și a profilului său de rezistență la medicamente (de exemplu, la confirmarea bacteriologică a TB MDR și determinarea sensibilității agentului patogen la oricare dintre fluorochinolone);
  - depistarea ITB prin intermediul testului IGRA sau TCT.
- Scopul acestor acțiuni este de a evita apariția posibilelor efecte secundare pe parcursul celor șase luni de tratament cu preparate din clasa fluorochinolone, dar și de a păstra posibilitatea de a prescrie unu dintre fluorochinolone în cazul apariției neprevăzute a TB MDR în rândul contactilor.
- În calitate de TPT pentru contactii dintr-un focar de TB MDR (cu sensibilitate păstrată la fluorochinolone), se recomandă administrarea Levofloxacinum timp de șase luni alături de alte medicamente antituberculoase, așa precum Ethambutolum sau Ethionamidum, atunci când acestea sunt bine tolerate și s-a demonstrat sensibilitatea agentului patogen la aceste medicamente.
- Indiferent dacă se administrează sau nu tratamentul, medicul va monitoriza persoana în dinamică timp de doi ani, iar în cazul apariției oricăror semne și simptome, persoana fiind cu suspecție pentru tuberculoză, se va efectua o examinare detaliată și, dacă va fi necesar, se va prescrie o terapie pentru vindecare definitivă.
- Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate a tuturor contactilor apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă ei sunt sau nu sunt simptomatici.
- Se recomandă monitorizarea clinică atentă a persoanelor asimptomatice (la fiecare 2-3 luni în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de cel puțin 2 ani de la ultima lor expunere la TB MDR).
- Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt, cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.
- Contactii persoanelor cu TB rezistentă la Rifampicinum\* pot fi tratați conform aceleiași scheme ca și pacienții cu TB MDR, dar în cazul în care se confirmă sensibilitatea la Isoniazidum\* la pacienții primar depistați, contactilor li se poate propune regimul de tratament 6H/9H.
- Printre contactele persoanelor cu tuberculoză cunoscută, susceptibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum\*, există puține dovezi privind alegerea regimurilor TPT. 4R poate fi o opțiune pentru TPT în aceste situații.

#### **C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB**

##### **Caseta 8. Noțiuni generale despre focarul de TB**

**Focar de tuberculoză** – locul în care se află sursa de *M. tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând și persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

**Tabelul 3. Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB**

<b>Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de TB.</li> <li>• Condițiile familiale și de trai ale pacientului.</li> <li>• Nivelul de cultură generală și sanitară a pacientului și a persoanelor din jur.</li> </ul>
<b>Notă.</b> În baza acestor criterii, focarele de TB se divizează în 3 grupe. În funcție de pericolul epidemiologic, se va realiza volumul și conținutul măsurilor profilactice în focar.	

**Tabelul 4. Clasificarea focarelor de TB**

<b>I grup</b>	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfeline, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;</li> <li>✓ PTH cu tuberculoză evolutivă;</li> <li>✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.</li> </ul>
<b>II grup</b>	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ lipsă a copiilor și gravidelor;</li> <li>✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor;</li> <li>✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili;</li> <li>✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.</li> </ul>
<b>III grup</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolnavii cu tuberculoză evolutivă, cu orice localizare, care nu pot fi referiți la primele două grupe.</li> <li>• Tuberculoză la animalele din gospodărie.</li> </ul>

**Caseta 9. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.**

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

**Ancheta epidemiologică (AE)** – complex de acțiuni menite să stabilească timpul debutului bolii, să determine sursa de infecție, arealul focarului și cercul contactilor posibili, depistarea precoce a cazurilor secundare de îmbolnăvire sau infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

**AE** este un act colectiv, la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul epidemiolog, care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în anturajul lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

**Anchetă ascendentă** – ancheta ce vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

**Ancheta descendentă** – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

**Etapele anchetei epidemiologice:**

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).

Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.

Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegii din instituțiile educaționale, persoanele întâlnite ocazional etc.

Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic.

Evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.

Ultima etapă constă în supunerea la tratamentul specific al sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

#### **Măsuri care se impun în focarul de TB:**

- ✓ lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- ✓ examinarea contactilor;
- ✓ diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- ✓ administrarea TPT;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor, membrilor familiei/gospodăriei prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică teritoriale din cadrul ANSP: grupa 1 - peste 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – peste 24 de luni), grupa 2 - peste 6 luni și grupa 3 - peste 6 luni după:

- ✓ vindecarea bolnavului sau tratamentul încheiat;
- ✓ plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- ✓ decesul bolnavului.

#### **Supravegherea medicală a contactilor:**

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – timp de 24 de luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

#### **Caseta 10. Controlul infecției TB [2, 9].**

Prevenirea și controlul tuberculozei constă dintr-o combinație de măsuri menite să reducă la minimum riscul de transmitere a *M. tuberculosis* în rândul populației.

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: administrativ, de mediu și protecția respiratorie, care reduc și previn riscul de transmitere și expunere la *M. tuberculosis*.

Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:

- ✓ controlul administrativ reduce riscul de expunere la infecție a personalului medical și a pacienților prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- ✓ controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- ✓ protecția respiratorie protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat, prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

**Control administrativ:**

- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu TB activă, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (*recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor*).

**Control de mediu:**

- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor*).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

**Protecție respiratorie:**

În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

**Notă.** Despre controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente a se vedea în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [4].

**Caseta 11. Controlul infecției TB în comunitate.****Măsurile administrative:**

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV pozitivi și care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire. Acest fapt trebuie evitat prin informare, prin educare referitoare la măsurile de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zone bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când frotiurile sputei vor deveni negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informați pacientul despre transmiterea TB, despre măsurile de precauție respiratorie etc.</li> </ul>
<b>Măsuri de mediu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de ceilalți membri ai familiei.</li> <li>• Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).</li> </ul>
<b>Măsuri de protecție respiratorie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască de protecție când vine în contact cu membrii familiei.</li> <li>• Orice persoană care contactează cu un bolnav TB cu microscopie pozitivă în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul.</li> <li>• Măsurile de mediu și de protecție respiratorie trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal - până la conversia culturii pentru contacte apropiate.</li> </ul>

### C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [10, 11]

#### Caseta 12. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.

Screening-ul servește la identificarea persoanelor care ar putea avea boală TB (TB prezumtivă) și care au nevoie de o evaluare suplimentară pentru a stabili sau confirma un diagnostic de TB. De asemenea, ajută la identificarea persoanelor care sunt eligibili și ar putea beneficia de TPT. Un test de screening nu este destinat a fi un instrument de diagnostic. Persoanele cu rezultate pozitive la un test de screening trebuie să fie supuse unei evaluări diagnostice suplimentare.

**Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă** constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, precum și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, precum și drepturile omului, minimalizarea riscului disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

#### **Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).**

Depistarea pasivă a cazurilor: este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3) lucrătorul medical să evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

#### **Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).**

**Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB)** este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri vor distinge în mod eficient persoanele cu suspecție pentru TB activă. Confirmarea diagnosticului la suspecții de TB activă va necesita utilizarea testelor de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare.

**Grupul de risc** este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală.

**Caseta 13. Lista grupurilor care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB active, ITB și tratamentul preventiv pentru TB**

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv TB?
1.	Persoanele contacte din focarele de tuberculoză			
	contact <i>intradomiciliar</i>	La examinarea focarului de tuberculoză, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
contact <i>apropiat</i>	În cazul unui test pozitiv la infecția TB			
2.	Persoanele private de libertate	La admiterea inițială, în continuare la fiecare 6 luni de aflare în plasament (instituționalizare)	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
3.	Personalul din instituțiile medicale			
	- cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
	- alte categorii de lucrători medicali		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu
4.	Personalul angajat în locurile private de libertate cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu
5.	Persoanele care trăiesc cu HIV	La diagnosticarea inițială a HIV, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	Da
6.	Persoanele cu modificări pulmonare netratate depistate în	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și	Nu

	<b>timpul radiografiei cutiei toracice; Persoane tratate anterior de TB</b>		realizarea radiografiei toracice.	
7.	<b>Persoanele cu boli pulmonare cronice nespecifice</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
8.	<b>Persoanele cu diabet zaharat</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
9.	<b>Persoanele care încep terapia cu inhibitori ai FNT</b>	La excluderea tuberculozei active	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
10.	<b>Persoanele tratate prin dializă</b>		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
11.	<b>Persoanele care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă</b>		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
12.	<b>Persoanele care suferă de silicoză</b>		Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.
13.	<b>Persoanele adulte fără adăpost</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
14.	<b>Persoanele care consumă droguri</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
15.	<b>Persoanele care fac abuz de alcool</b>	Anua	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a	Nu



			rezultatelor radiografiei toracice.	
16.	<b>Persoanele cu tulburări de sănătate mintală</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
17.	<b>Fumători activi</b>	Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice.	Nu
18.	<b>Migranți (externi)</b>	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu

În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc sporit pentru tuberculoză prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

#### **Caseta 14. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:**

- Istoricul complet al persoanei;
- Examenul clinic;
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

#### **Tabelul 5. Testul cutanat la Tuberculinum\* (TCT): administrare, citire și interpretare**

<b>Caracteristicile generale ale TCT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este o metodă de detectare a infecției TB care implică injectarea intradermică a derivatului proteic purificat (PPD).</li> <li>• Testul cutanat la Tuberculinum* este injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun de hipersensibilitate de tip întârziat, reprezentat de indurație, care poate fi măsurat în milimetri.</li> <li>• Metoda standard de identificare a persoanelor infectate cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> este TCT folosind metoda Mantoux.</li> <li>• Expunerea anterioară are ca rezultat o reacție locală de hipersensibilitate de tip întârziat în 24-72 de ore. Reacția este identificată ca indurație palpabilă la locul injectării. Indică doar hipersensibilitate la proteinele bacilului TB ca urmare a infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau indusă de vaccinarea BCG.</li> <li>• Un TCT pozitiv nu indică prezența sau evoluția spre TB activă.</li> <li>• O reacție TCT după vaccinarea anterioară BCG este de obicei mai slabă decât o reacție la infecția naturală și va rămâne pozitivă timp de câțiva ani după aceea.</li> <li>• Diverse afecțiuni clinice, inclusiv HIV, pot suprima reacția TCT. Un rezultat negativ nu exclude infecția sau TB activă.</li> <li>• La persoanele care trăiesc cu HIV, sau cei cu malnutriție severă sau altă boală gravă, o indurație de 5 mm sau mai mult este considerată pozitivă. Pentru copiii fără aceste condiții (indiferent de vaccinarea</li> </ul>
------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	anterioară BCG), o indurație de 10 mm sau mai mult indică un rezultat pozitiv.
<b>Indicațiile testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efectuarea TCT este obligatorie pentru:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ toate persoanele aflate în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv;</li> <li>✓ persoanele din grupele de risc, care trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Administrarea testului</b>	<p><u>1. Localizați și curățați locul de injectare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Locul introducerii – față anterioară a treimii de mijloc a antebrațului;</li> <li>• Așezați antebrațul cu palma în sus pe o suprafață fermă, bine luminată;</li> <li>• Selectați o zonă netedă a pielii (de exemplu, fără cicatrici, răni, tatuaje) pentru efectuarea TCT;</li> <li>• Curățați zona cu un tampon cu alcool.</li> </ul> <p><u>2. Pregătiți seringă:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flacoanele cu tuberculină sunt flacoane cu multe doze (de 10 sau 50 de doze). Flacoanele trebuie păstrate la 2-8 °C fără expunere la lumina directă a soarelui;</li> <li>• Verificați data de expirare de pe flacon și asigurați-vă că flaconul conține tuberculină PPD-S (5 UT/0,1 mL) sau PPD RT 23 (2 UT/0,1 mL);</li> <li>• Utilizați o seringă gradată de 1 ml sau o seringă tuberculinică care poate distribui cu precizie 0,1 ml soluție folosind un ac scurt (8-13 mm) de calibrul 27;</li> <li>• Curățați partea superioară a flaconului cu un tampon steril;</li> <li>• Atrageți 0,1 ml (5 UT sau 2 UT) de tuberculină sau conform instrucțiunilor producătorului și eliminați aerul și picăturile în exces;</li> <li>• Tuberculina trebuie injectată în 20 de minute de la încărcarea în seringă.</li> </ul> <p><u>3. Injectați tuberculină:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• După curățarea atentă a locului cu un tampon cu alcool, întindeți zona selectată a pielii cu ajutorul degetului mare și arătătorului, introduceți acul încet cu teșitul îndreptat în sus la un unghi de 5-15 grade și avansați acul prin epidermă, aproximativ 3 mm, astfel încât întreaga teșire să fie acoperită și vizibilă chiar sub piele. Eliberați pielea întinsă și injectați încet tuberculină și verificați dacă există scurgeri. Dacă nu există scurgeri, continuați să injectați încet până când soluția completă de 0,1 ml a fost administrată și apoi îndepărtați rapid acul;</li> <li>• Dacă apare o picătură de sânge, ștergeți ușor locul injectării cu dezinfectant pe bază de alcool, fără a stoarce tuberculina.</li> </ul> <p><u>4. Verificați locul de injectare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atunci când se utilizează tehnica corectă de injectare, va rezulta o papulă ischemică de 6-10 mm în diametru, cu aspect de „coajă de portocală”. Dacă papula are un diametru mai mic de 6 mm, testul trebuie repetat într-un loc aflat la cel puțin 5 cm distanță de locul inițial.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.</li> </ul>
<b>Evoluția IDR</b>	<p><b>Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală.</b></p> <p><b>Reacția locală</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore.</li> <li>Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic;</li> <li>✓ culoare roz-pală până la roșu-închis;</li> <li>✓ papula diminuează în 4-7 zile;</li> <li>✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee.</li> </ul> </li> <li>Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar).</li> </ul> <p><b>Reacția generală.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foarte rar: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febră;</li> <li>✓ astenie;</li> <li>✓ artralгии.</li> </ul> </li> <li>Fenomenele dispar în 1-2 zile.</li> </ul>
<b>Citirea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal - la 72 de ore) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare.</li> <li>Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente.</li> <li>Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal.</li> <li>Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență, care notează mărimea diametrului indurației și data citirii.</li> </ul>
<b>Înregistrarea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notați locația administrării TCT (antebrațul drept sau stâng). <ul style="list-style-type: none"> <li>Dacă nu există indurație, înregistrați ca „zero”. În caz contrar, înregistrați dimensiunea exactă a indurației în milimetri. Nu înregistrați ca pozitiv sau negativ.</li> <li>Înregistrați evenimentele adverse (dacă există) la locul testului, cum ar fi formarea de vezicule, bule, limfangite, ulceratii sau necroze.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Interpretarea testului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCT nu măsoară imunitatea la TB, ci măsoară gradul de hipersensibilitate la tuberculină.</li> <li>Rezultatul unui test cutanat este interpretat ținând cont de riscul persoanei de a fi infectat cu TB și de progresia către boală atunci când este infectat, precum și de dimensiunea indurației în milimetri.</li> <li>Nu există o corelație între dimensiunea indurației și probabilitatea TB active (valoare predictivă pozitivă slabă) sau riscul în viitor de a dezvolta TB activă.</li> <li>Nu există o corelație între dimensiunea reacțiilor TCT după vaccinarea BCG și protecția împotriva bolii TB.</li> <li>În general, rezultatele TCT trebuie interpretate cu atenție luând în considerare factorii individuali de risc clinic înainte de a determina</li> </ul>

	dimensiunea indurației care este pozitivă (de exemplu, 5 mm, 10 mm sau 15 mm).
<b>Reacția pozitivă</b>	<p><b>Indurația cu diametrul &gt; 5 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• persoanele care trăiesc cu HIV;</li> <li>• persoanele cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor).</li> </ul> <p><b>Indurația cu diametrul &gt;10 mm este considerată reacție pozitivă la:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toate celelalte persoane (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG).</li> </ul> <p>Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulcerărilor și necrozei la locul de testare trebuie remarcată, deoarece acestea pot indica un grad ridicat de sensibilitate la tuberculină și prin urmare, prezența infecției TB.</p> <p><b>Notă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacția pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă.</li> <li>• Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!</li> </ul>
<b>Reacția negativă (anergia)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul negativ poate indica lipsa infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau că persoana a dobândit infecția recent și nu a trecut suficient timp pentru ca organismul să reacționeze la testul cutanat.</li> <li>• Din momentul infecției până la dezvoltarea imunității mediate celular, există o perioadă fereastră de până la 12 săptămâni când TST ar fi negativ.</li> <li>• Majoritatea persoanelor cu rezultat negativ pot să nu fie infectați cu <i>M. tuberculosis</i>.</li> <li>• Persoanele afectate imunologic, în special persoanele care trăiesc cu HIV și număr scăzut de celule T CD4 sau malnutriție severă, prezintă frecvent rezultate negative la testul PPD.</li> </ul> <p>Absența imunității mediate celular la tuberculină se poate datora lipsei de sensibilizare anterioară sau din cauza anergiei din cauza suprimării imune.</p>
<b>Virajul tuberculinic</b>	TCT pozitiv, apărut pentru prima dată după unul negativ, în urma primoinfecției tuberculoase.
<b>Reacții fals-negative</b>	<p><b>Pot fi determinate de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea sau interpretarea incorectă a testului;</li> <li>• Infecția HIV;</li> <li>• Infecție TB recentă (în 8-10 săptămâni de la expunere);</li> <li>• Forme severe de TB (de exemplu, TB diseminată, meningita TB);</li> <li>• Infecții virale (de exemplu, rujeolă, varicelă, virusul Epstein-Barr);</li> <li>• Vaccinat cu vaccinuri virale vii (în decurs de 6 săptămâni);</li> <li>• Malnutriție;</li> <li>• Infecții bacteriene (de exemplu, tifoidă, lepră, pertussis);</li> <li>• Medicamente imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi);</li> <li>• Nou-născuți și sugari cu vârsta &lt;6 luni;</li> <li>• Imunodeficiențe primare;</li> <li>• Boli ale țesutului limfoid (de exemplu boala Hodgkin, limfom, leucemie, sarcoidoză);</li> <li>• Hipoproteinemie;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depozitarea necorespunzătoare a tuberculinei.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> O reacție negativă TCT sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.</p>
<b>Reacții fals-pozitive</b>	<p>Pot fi cauzate de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a Tuberculinum*);</li> <li>✓ Interpretarea incorectă a reacției;</li> <li>✓ Vaccinarea anterioară BCG*;</li> <li>✓ Infecția cu micobacterii non-tuberculoase.</li> </ul>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCT nu are contraindicații</li> <li>• Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ boli infecțioase acute;</li> <li>✓ boli cronice în faza de acutizare;</li> <li>✓ perioada de convalescență;</li> <li>✓ stări alergice acute;</li> <li>✓ erupții cutanate;</li> <li>✓ o luna de zile după orice vaccinare.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Incidente, accidente</b>	<p><b>Notă.</b> Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a Tuberculinum*.</p>

#### C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [12, 13, 14, 15, 18, 19].

##### Caseta 15. Procedurile de diagnostic în TB P.

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică.
- Examinarea sputei la *M. tuberculosis* (Xpert MTB/RIF sau Ultra, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT (TS, CT la indicații clinice).
- Consilierea și testarea la marcherii la HIV.

##### Caseta 16. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului în cazuri de:

###### Tuberculoză osteoarticulară:

- Examenul radiologic al articulației sau zonei afectate a coloanei vertebrale în 2 incidente; tomografia articulației.
- Puncția articulației cu examinarea lichidului sinovial la MBT (prin microscopie; cultură și metode molecular genetice), examinarea citologică, histologică, flora nespecifică.
- Examinarea histologică și bacteriologică la MBT a materialului suspect și postoperatoriu.
- Examen radiologic OCT.
- TS digitală și HRCT cu contrast a coloanei vertebrale și articulațiilor mari.
- Fistulografia (opțional).

###### Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali:

- Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular genetice) și examinarea citologică.
- Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
- Examen radiologic OCT.
- Examen radiologic al abdomenului.

- USG organelor abdomenului.
- CT abdominal cu contrast
- Laparoscopia (opțional).
- Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului ascitic (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică) (opțional).

#### **Tuberculoza sistemului urinar:**

- Analiza generală a urinei.
- Probele Neciporencu, Zemnițchi.
- Ureea și creatinina serică.
- Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- USG.
- Urografia, examen radiologic al organelor bazinului mic.
- HRCT organelor bazinului mic cu contrastare după indicații clinice.
- Examen radiologic al abdomenului.
- Examen radiologic OCT.
- Cistoscopia după indicații clinice.

#### **Tuberculoza genitală:**

**La femei** (consultația se va efectua în a 2-a jumătate a ciclului menstrual, optimal - cu o săptămână până la menstră):

- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
- USG organelor genitale.
- Examen radiologic OCT.
- Histerosalpingografia (opțional).
- HRCT organelor bazinului mic cu contrastare după indicații clinice.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).

#### **La bărbați:**

- Examenul materialului diagnostic (ejaculat, secret prostatic, eliminărilor din fistulă) la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia scrotului și prostatei.
- Examenul radiologic al organelor bazinului mic.
- HRCT organelor bazinului mic cu contrastare după indicații clinice.
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.

#### **Tuberculoza oculară:**

- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular genetice).
- Consultația oftalmologului.
- Determinarea funcției vizuale (determinarea acuității vizuale și a câmpului vizual).
- Determinarea tensiunii intraoculare.
- Examinarea biomicroscopică.
- Examenul radiologic OCT.

#### **Tuberculoza pielii:**

- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Biopsia pielii și marginii plăgii cu examinarea histologică și bacteriologică la MBT.
- Examenul radiologic OCT.

### **Tuberculoza abdominală:**

- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Ultrasonografia abdomenului.
- Examenul radiologic al abdomenului.
- Colonoscopia (opțional).
- Fibrogastroduodenoscopia (opțional).
- Laparoscopia (opțional).
- Examenul histologic și bacteriologic la MBT al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.
- HRCT și/sau IRM organelor abdomenului cu contrast după indicații clinice.

### **Tuberculoza Sistemului Nervos Central:**

- HRCT și/sau IRM cerebral, inclusiv cu contrast la indicații clinice.
- Consultația neurologului.
- Consultația oftalmologului (retinoscopie).
- Examenul radiologic OCT.
- Puncția lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian cu determinarea tensiunii, examinarea clinico-biochimică și microbiologică (microscopie, cultură și metode molecular-genetice).
- IRM.

**Notă.** În toate cazurile se va efectua consilierea și testarea la markerii HIV. Pentru specialiștii consultanți din asistența medicală specializată de ambulatoriu se propune minimumul de examinări pentru bolnavii cu patologie cronică sau în cazul lipsei efectului pozitiv după administrarea tratamentului nespecific.

## **C.2.4.1. Anamneza.**

### **Caseta 17. Recomandări pentru culegerea anamnezei [12, 13, 14, 15, 18, 19].**

#### **Debutul bolii.**

Debutul bolii este variabil, frecvent asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, la depistare ocazională precum și debut acut (30-40%) cu hemoptizie (mai frecvent expectorații hemoptoice, până la hemoragii pulmonare) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni respiratorii acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, pneumotorax spontan.

Mai frecvent (aprox. 40%) debutul este insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu spută mucoasă, apoi mucopurulentă.

#### **Simptomele TB:**

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

- **Sindromul de intoxicație** (sindromul de impregnație bacilară) – subfebrilitatea cu caracter intermitent (37–38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv etc.
- **Sindrom bronho-pulmonar:**
  - ✓ **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).

- ✓ **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200 –300 ml, cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
- ✓ **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei).
- ✓ **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimotoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, exagerată de tuse și de respirație profundă. Se întâlnește cu rezistență în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare, etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, răspândită în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară.
- ✓ **Hemoptizia** – expectorație cu striuri de sânge în spută.
- ✓ **Hemoragia pulmonară** reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt, care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

**Notă.** Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică, aspergiloza pulmonară.

#### C.2.4.2. Examenul obiectiv.

##### **Caseta 18. Examenul obiectiv în TB [12, 13, 14, 15, 18, 19].**

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

##### **Inspekția generală:**

- ✓ paliditate a tegumentelor;
- ✓ subnutriție;
- ✓ poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

##### **Cutia toracică:**

- ✓ participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- ✓ amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- ✓ implicarea activă a mușchilor respiratorii auxiliari în actul respirator.

##### **Percutor:**

- ✓ sonoritate pulmonară diminuată;
- ✓ submatitate, iar în cazul pleureziei – matitate;
- ✓ limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- ✓ excursie respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

##### **Auscultativ:**

- ✓ atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- ✓ suflu bronșic;
- ✓ raluri subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertebrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”);
- ✓ în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanism, suflu amforic.

**Notă.** În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative sărace sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.



**Tabelul 6. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare**

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului patologic	Examenul microbiologic
<p><b>Pleurezia tuberculoasă</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei.</li> <li>• Pleurezia tuberculoasă, de regulă, este unilaterală</li> <li>• Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri.</li> <li>• Debutul afecțiunii este de obicei. acut, eventual cu prodrome („impregnație bacilară”), poate fi însă și insidios în unele cazuri.</li> <li>• Mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, cu agravare în timpul tusei și inspirului.</li> <li>• Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hiposau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultăție.</li> <li>• Radiografia pulmonară arată o opacitate în câmpul inferior, cu limita superioară concavă în sus (în cazul epanșamentului neînchistat, în cantitate ce depășește 500-600 ml). Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai ades numai pe imaginea de profil, când lichidul refulat către sinusul costo-frenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația.</li> <li>• Ecografia poate distinge între epanșamentele lichide de consolidarea pulmonară, poate diagnostica pleureziile închistate și permite ghidarea puncției pleurale.</li> <li>• HRCT poate distinge leziunile pleurale exsudative și pulmonare, precizează localizarea topografică leziunilor intrapulmonare asociate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția pleurală cu analiza lichidului pleural și toracosopia cu prelevări bioptice.</li> <li>• Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante.</li> <li>• Cu ajutorul criteriilor LIGHT se poate determina tipul de efuziune pleurală: exsudativ sau transsudativ.</li> <li>• Lichidul pleural în pleurezia tuberculoasă este un exsudat, conținând: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteine totale &gt; 30 g/l;</li> <li>• Raport prot pl/prot serice &gt; 0,5;</li> <li>• LDH &gt; 200 UI/l;</li> <li>• Raport LDH pleural/ LDH seric &gt; 0,6.</li> </ul> </li> <li>• Conținutul glucozei în lichidului pleural este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l).</li> <li>• ADA &gt; 40 U/l.</li> <li>• Citoza este de 1000-2000 celule/mm<sup>3</sup> din care peste 80% sunt limfocite. Nu se exclude caracterul neutrofilic al exsudatului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%.</li> <li>• Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă.</li> <li>• Xpert MTB/RIF / Ultra a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.</li> </ul>

<b>TB ganglionilor limfatici periferici (limfadenita tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară.</li> <li>• Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum.</li> <li>• Apariția simptomelor sistemice este mai rară.</li> <li>• Mai frecvent, la pacienții infectați cu HIV.</li> <li>• Afectarea pulmonară concomitentă prezentă sau absentă.</li> </ul>	<p>Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei, granuloame.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală.</li> <li>• BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70% - 80% din cazuri.</li> </ul>
<b>Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> La copii, localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate, de obicei, vertebrele toracice inferioare și lombare superioare.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral</li> <li>• În fazele avansate ale bolii, colapsul corpilor vertebrali determină apariția cifozei (gibbus).</li> <li>• Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul se poate difuza până la nivelul peretelui toracic fiind perceput ca o tumoră, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un abces iliopsoas. HRCT relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori.</li> </ul>	<p>Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei, pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frotiurile, cultura sau testele moleculare genetice din aspirat sau biopsat sunt, de obicei, pozitive.</li> </ul>

<b>Tuberculoza osteoarticulară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunt afectate cel <b>mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional</b> (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale - în această ordine).</li> <li>• <b>Cel mai frecvent</b> se prezintă ca o <b>monoartrită</b> de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară.</li> <li>• <b>Durerea</b> este cel mai frecvent <b>moderat</b>, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers șchiopătat în artritele membrelor; mobilitate articulară diminuată.</li> <li>• <b>Semne radiologice:</b> flu al conturilor, mai ales la <i>copil</i>; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă.</li> <li>• <b>În stadii avansate:</b> distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichid sinovial inflamator (tulbure, numărul de leucocite crescut).</li> <li>• Examenul histopatologic evidențiază granulomul tuberculos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic și cultural pot fi pozitive</li> <li>• Testele molecular-genetice din aspiratul lichidului sinovial pot fi pozitive</li> </ul> <p><b>Notă.</b> Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare</p>
<b>Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV.</li> <li>• Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut – discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII, VIII. Dezvoltarea hidrocefalei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni, o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecte imagistice ale meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în primele luni ale bolii, determină o priză de contrast intensă și omogenă a</li> </ul>	<p>Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ un număr mare de celule 200-700 (de obicei, cu predominanța limfocitelor, dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială);</li> <li>✓ o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl);</li> <li>✓ o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor;</li> <li>✓ reacția Pandi pozitivă;</li> <li>✓ formarea pânzei de fibrină - „pânză de păianjen”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar punctiile lombare repetate cresc frecvența identificării.</li> <li>• Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri.</li> <li>• Testele molecular-genetice pot fi pozitive.</li> </ul>

	<p>cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor silviene și a șanțurilor corticale)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecte imagistice ale tuberculomului: se prezintă ca o leziune corticală sau subcorticală, unică sau multiplă, rotundă sau polilobată, cu aspect de ciorchine de strugure, spontan izo- sau discret hiperdens, rar calcificat, cu priză de contrast nodulară sau inelară, înconjurat de edem.</li> </ul>		
<b>Tuberculoza genito-urinară</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculoza genitală este diagnosticată rar. Afectarea trompelor uterine și endometrului poate induce infertilitate, dureri pelviene și tulburări menstruale</li> <li>• Predomină simptomele locale</li> <li>• Manifestări frecvente: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ polakiuria;</li> <li>✓ disuria;</li> <li>✓ hematuria;</li> <li>✓ durerea în flanc.</li> </ul> </li> </ul> <p>Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG, Urografia i/v sunt utile pentru diagnostic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri.</li> </ul>
<b>Tuberculoza abdominală</b>	<p>Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestări frecvente la debut: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita;</li> <li>✓ diareea;</li> <li>✓ constipația;</li> <li>✓ hematochezia;</li> <li>✓ palparea unei formațiuni abdominale.</li> </ul> </li> <li>• În afectarea peretelui intestinal:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator.</li> <li>• Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză.</li> <li>• Lichidul peritoneal exsudativ: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gradientul de albumină ascita/ser de &lt;1,1 g/dl;</li> <li>✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura și testele molecular-genetice ale biopțatelor peritoneale sunt deseori pozitive</li> <li>• Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ febră;</li> <li>✓ scăderea ponderală;</li> <li>✓ transpirații nocturne.</li> <li>• Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn</li> <li>• Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale</li> <li>• Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă</li> </ul> <p><b>Notă.</b> IRM/CT pot avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ predominarea limfocitelor;</li> <li>✓ adenzin-dezaminază (ADA) crescută.</li> </ul>	
<b>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV.</li> <li>• Debutul poate fi subacut, uneori acut cu: febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică.</li> <li>• În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă.</li> <li>• Revărsatul hemoragic este frecvent.</li> <li>• Examenul radiografic, completat de cel ecocardiografic pune în evidență o cantitate mare de lichid în cavitatea pericardică. Radiologic: arcuri estompate, cord în carafa (&gt;200 ml).</li> <li>• Ecocardiografia determină: prezența de lichid = spațiu fără ecou între pericard și endocard; cantitatea de lichid și pericardul îngroșat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proteine lichid/proteine ser &gt;0,5;</li> <li>✓ LDH lichid/LDH ser &gt;0,6;</li> <li>✓ glucoza scăzută față de cea din ser;</li> <li>✓ adenzindeaminaza (ADA) crescută.</li> </ul> </li> <li>• Examenul histopatologic din fragmente biotice de pericard, cu prezența granuloamelor, pozitiv la circa 70% din cazuri.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare.</li> <li>• Testele bazate pe PCR pot identifica rapid ADN-ul <i>M. tuberculosis</i> din doar 1 μl de lichid pericardic.</li> </ul>



<b>Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea MBT în lichidele biologice.</li> <li>• TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.</li> </ul>	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>HRCT</b> este indicată în cazul: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Necesității diagnosticului diferențiat.</li> <li>✓ Aprecierii necesității tratamentului chirurgical.</li> <li>✓ Suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate.</li> <li>✓ Statut HIV pozitiv al suspectului.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar.</li> <li>• Mărirea GL intratoracici.</li> <li>• Semne de pleurezie.</li> <li>• Semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos.</li> </ul>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>R</b>
<b>FBSD</b> se efectuează pentru: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice.</li> <li>✓ Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică.</li> <li>✓ Biopsia mucoasei bronșiale.</li> <li>✓ Efectuarea lavajului bronșial.</li> <li>✓ Diagnosticul diferențial cu alte patologii.</li> <li>✓ Tratamentul unor complicații.</li> </ul>	<b>FBSD</b> identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator: <b>Gradul I</b> – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat; <b>Gradul II</b> – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent; <b>Gradul III</b> – mucoasa bronșică și a traheii este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>R</b>
<b>Hemoleucograma</b> permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.	<b>Modificările în hemoleucogramă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ht &gt;47% la femei și &gt;52% - bărbați - reflectă o hipoxemie cronică;</li> <li>• leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga;</li> <li>• limfocitoză;</li> <li>• majorarea nivelului VSH în TB activă;</li> <li>• sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).</li> </ul>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>

<b>Examenul biochimic al sângelui</b> se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al gradului afectării țesutului hepatic; proteina C reactivă; HbA1c, ureea, creatinina.	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Coagulograma</b> se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine	-	<b>R</b>	<b>O</b>
<b>Testul la marcherii HIV</b> se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p 24 - pozitiv	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>LF-LAM</b> este un test de diagnostic suplimentar important la persoanele care trăiesc cu HIV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LF-LAM este un test de imunocaptură bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină.</li> <li>• Testul poate fi folosit ca un test rapid pentru persoanele care trăiesc cu HIV, în special în cazurile urgente în care un diagnostic rapid al TB este esențial pentru supraviețuirea persoanei.</li> <li>• Toate persoanele care trăiesc cu HIV cu semne și simptome de TB P trebuie să aibă cel puțin o probă (masele fecale, NPA, spută sau aspirat gastric la copii; spută la adolescenți) prezentată pentru un test molecular de diagnostic rapid recomandat de OMS, dacă este posibil.</li> <li>• Deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe rezultatul LF-LAM în așteptarea rezultatelor altor teste de diagnostic.</li> <li>• LF-LAM trebuie utilizat ca supliment la raționamentul clinic în combinație cu alte teste.</li> <li>• LF-LAM nu trebuie utilizat ca test de înlocuire sau de triaj.</li> <li>• Un LF-LAM pozitiv este considerat o confirmare bacteriologică a TB.</li> </ul>	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<b>Analiza histologică a fragmentelor de țesut</b> în cazul suspjecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	<b>O</b>	<b>O</b>



<p><b>Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspecției pleureziei TB, TB abdominale</b></p>	<p>ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special, a limfocitelor T. <b>Creșterea concentrației ADA &gt;40U/l</b> în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA &gt;50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. <b>Creșterea concentrației ADA &gt;39U/l</b> în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB.</p> <p><b>Notă.</b> Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja primesc medicamentele antituberculoase TB pot avea niveluri mai mici de ADA.</p>	-	<b>O</b>	<b>O</b>
<p><b>Sumarul urinei</b></p>	<p>De obicei, este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proteinurie;</li> <li>✓ elemente unice de leucocite și eritrocite.</li> </ul> <p>Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.</p>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<p><b>Notă.</b> O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.</p>				

#### C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

**Tuberculoza nu are simptome patognomice** și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Multitudinea manifestărilor clinice este condiționată de dereglările funcționale ale diferitor sisteme și se îmbină cu semnele locale, provocate de modificările specifice și paraspecifice, provocând un tablou clinic pestriț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

**Tabelul 8. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare**

Substrat morfologic	Afecțiuni	Elemente de diferențiere
<b>Vasculare</b>	<p><b>Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale.</b></p> <p><b>Vase pulmonare ectatice.</b></p> <p><b>Șunturi stânga/dreapta (DSV/ DSA).</b></p> <p><b>Hipoplazia pulmonară cu aneurismul arterei pulmonare principale.</b></p>	<p>HRCT cu contrastare, HRCT în regim angiografic</p> <p>Ecocardiografie Doppler</p>
<b>Ganglionare (adenopatiile hilare)</b>	<p><b>Adenopatii nespecifice:</b> bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare.</p>	<p>HRCT cu contrastare</p> <p>Examen microbiologic</p> <p>Remitere rapidă sub tratament etiologic</p>
	<p><b>Tumorale:</b> bronhopulmonare primitive, limfosarcomul; metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii.</p>	<p>Bronhoscopie</p> <p>Examen histopatologic</p> <p>Examen hematologic</p> <p>TS digitală</p> <p>HRCT cu contrastare după indicații clinice</p>
	<p><b>Sarcoidoza</b></p>	<p>TS digitală</p> <p>HRCT cu contrastare, după indicații clinice</p> <p>Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică</p> <p>Angiotensinconvertaza serică majorată</p> <p>Biopsii transbronșică și a altor organe afectate cu examinare histopatologică</p>
	<p><b>Fibroza interstițială idiopatică. Pneumonite interstițiale</b></p>	<p>Clinic: dispnee progresivă, hipocratism digital, crepitante sonore</p> <p>Modificări funcționale restrictive</p> <p>Biopsia pulmonară, lavajul bronhoalveolar (LBA) - aspect specific variantei clinice</p> <p>HRCT</p>

	<b>Hemosideroza pulmonară idiopatică</b>	<p><b>Triada clinică:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. anemie;</li> <li>2. hemoptizie;</li> <li>3. infiltrate pulmonare.</li> </ol> <p><b>Aspectul clinic</b> (asocierea sindromului anemic sever cu manifestări pulmonare – hemoptizia).</p> <p><b>Aspectul paraclinic:</b> anemie severă, microcitară, hipocromă hiposidermică;</p> <p><b>HRCT</b></p> <p><b>Modificări radiologice pulmonare</b> – aspect de „geam mat“ sau de „aripi de fluture“.</p> <p>LBA țintit în zonele cu modificări radiologice sau la nivelul lobarei medii evidențiază lichid cu aspect hemoragic macroscopic, iar în citologie apar macrofage încărcate cu hemosiderină, colorația Perls fiind intens pozitivă.</p>
<b>Infecții bronho-pulmonare</b>	<b>Pneumonii cu localizare hilară și perihilară</b>	Examen microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
<b>Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomiche de vecinătate</b>	<b>Tumori mediastinale</b> <b>Hipertrofie de timus</b> <b>Anevrism de aortă ascendentă</b> <b>Deformări vertebrale</b>	Bronhoscopie. Examen radiologic în 2 incidente Ecocardiografie Doppler HRCT cu contrast TS digitală

#### Caseta 19. Diagnostic diferențial în cazurile de TB neconfirmate bacteriologic

În general, evidențierea *M. tuberculosis* în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazul tuberculozelor *M. tuberculosis* negative acestea trebuie diferențiate de:

<b>Pneumonii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debut acut.</li> <li>• Febră.</li> <li>• Leucocitoză</li> <li>• Răspuns bun la tratament antibiotic.</li> <li>• Evoluție radiologică favorabilă.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> La pacienții HIV + Pneumonia cu <i>Pneumocystis carinii</i> poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, astfel sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și microscopia pentru <i>Pneumocystis</i>)</p>
<b>Bronșiectazii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare.</li> <li>• Leucocitoză.</li> <li>• De regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute.</li> <li>• Auscultativ – raluri subcrepitante, ronflante, sibilante</li> <li>• HRCT – semnul inelului în pecete, semnul șinelor de tranvai, semnul degetului de mână, dilatări bronșice, imagini cavitare, opacități nodulare, semne de bronșiolită.</li> </ul>

<b>Abces pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuse cu expectorații purulente în cantitate mare.</li> <li>• Imagine radiologică cavitară.</li> <li>• Leucocitoză, proteina C reactivă</li> <li>• Examen microbiologic</li> <li>• HRCT.</li> </ul>
<b>Astm bronșic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debutează preponderent în copilăria fragedă sau în adolescență.</li> <li>• Debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic).</li> <li>• Anamneza alergologică pozitivă la membrii familiei.</li> <li>• Prevalează accesele nocturne și/sau matinale.</li> <li>• Eozinofilie sanguină și/sau în spută.</li> <li>• Majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E specifice cu alergeni în serul sangvin.</li> <li>• La spirometrie - semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice.</li> <li>• Examen radiologic OCT: la debutul bolii - fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar, pneumofibroză.</li> </ul>

**Tabelul 9. Diagnosticul diferențial al infiltratului rotund tuberculos, tuberculomului pulmonar cu alte afecțiuni pulmonare rotunde**

Semnul	Infiltrat tuberculos rotund	Tuberculom pulmonar	Hamartom și condrom
<b>Vârsta și sexul</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Femei = bărbați</li> <li>✓ Preponderent până la 40 de ani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Femei = bărbați</li> <li>✓ Preponderent până la 40 de ani</li> </ul>	Preponderent bărbați după 40 de ani
<b>Debutul bolii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acut</li> <li>✓ Subacut</li> <li>✓ <i>Latent</i></li> </ul>	Latent	Latent
<b>Acuze</b>	Simptome de intoxicație (la debut acut și subacut)	Uneori simptome de intoxicație	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hamartomul intrapulmonar - fără acuze</li> <li>✓ Hamartomul intrabronșial - tuse</li> <li>✓ Hemoptizie</li> </ul>
<b>Datele examenului fizic</b>	Neînsemnate, adesea lipsesc	Neînsemnate, adesea lipsesc	Neînsemnate, adesea lipsesc
<b>Sputa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cantități mici</li> <li>✓ <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cantități mici</li> <li>✓ <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă</li> </ul>	Cantități mici, fără elemente patologice
<b>Hemoleucograma și VSH</b>	<p>În faza acută:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leucocitoză moderată;</li> <li>• devierea neutrofilelor spre stânga;</li> <li>• VSH accelerată.</li> </ul>	<p>În acutizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• devierea neutrofilelor spre stânga;</li> <li>• VSH normal sau accelerată.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hamartomul intrapulmonar normal</li> <li>✓ Hamartomul intrabronșic - VSH accelerată</li> </ul>
<b>Proteinele serice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Micșorarea moderată a nivelului albuminelor</li> <li>✓ Creșterea nivelului <math>\alpha</math>-2 globulinelor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Micșorarea neînsemnată a nivelului albuminelor</li> <li>✓ Creșterea nivelului <math>\alpha</math>-2 și <math>\gamma</math>-globulinelor</li> </ul>	Normă
<b>Testul tuberculinic</b>	Pozitiv	Pozitiv, adesea reacții hiperergice.	Pozitiv sau negativ
<b>Citologia punctatului pulmonar</b>	Elementele granulomului tuberculos cazeos	Elemente de granulom tuberculos cazeos	Elementele hamartomului
<b>Imaginea radiologică și localizarea procesului</b>	Opacitate rotundă cu contur delimitat neclar, de obicei în aria subclaviculară, uneori cu o bandă opacă spre hilul pulmonar	Opacitate rotundă cu contur bine delimitat, de obicei cu incluziuni de calcinate	Opacitate rotundă neomogenă, cu contur net și incluziuni de calciu în ariile periferice (hamartom intrapulmonar) și mediale (hamartom intrabronșial)
<b>Evoluția bolii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Resorbție lentă</li> <li>✓ Indurație</li> <li>✓ Procese distructive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Micșorarea lentă a dimensiunilor</li> <li>✓ Status idem</li> <li>✓ Distrucție</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Status idem</li> <li>✓ Creștere lentă</li> </ul>

**Tabelul 10. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB**

<b>Etiologie</b>	<b>Clinic</b>	<b>Radiologic</b>	<b>Aspect lichid</b>	<b>Proteine g/l</b>	<b>LDH UI/l, valori medii</b>	<b>Glucoza în lichid pleural comparativ cu glicemia</b>	<b>Alte teste</b>	<b>Diagnostic pozitiv. Aspecte evolutive</b>
<b>Tuberculoza</b>	Acut sau insidios Febră Tuse Junghi	Lichid moderat Unilateral Mobil Leziuni parenchimotoase (30%)	Seros 5000 limfocite/ml Limfocite > 80% în perioada de stare (la debut predomină pmn, iar la vindecare eozinofilele)	> 30 g/l	700	Egală sau Redusă	ADA > 40 U/l	Granulom tuberculos la biopsie (lichid sau fragment). Test Xpert MBT/RIF pozitiv 25-30% cazuri Microscopia lichid pozitivă în 25-30% Cultură lichid pozitivă în 1/3 cazuri
<b>Micoplasma</b>	Acut Tuse Cefalee Mialgii	Lichid moderat Unilateral Infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Exsudat limfocitar, mic-mediu, bilateral	> 30 g/l	700	Egală	Teste serologice	Evoluție pozitivă sub tratament cu macrolide
<b>Virală</b>	Acut Dureri toracice după Sindrom viral	Lichid puțin, localizat unilateral Infiltrat pulmonar (±) Adenopatie hilară (±)	Exsudat limfocitar, mic-mediu, bilateral	> 30 g/l	700	Egală	Tesye PCR din frotiu nazofaringian	Evoluție favorabilă sub tratament
<b>Parapneumonică</b>	Pneumonie	Lichid moderat de aceeași parte. Tendință spre închistare.	Exsudat steril sau Tulbure/purulent Cu leucocitele 20 000 (200-100 000) pH sub 7,2	> 30 g/l	Peste 1000	Redusă	Hemoculturi, sputoculturi	Exsudat steril cu evoluție favorabilă sub antibioterapie Pleurezia complexă și empiem care necesită drenarea cavității pleurale
<b>Neoplazică</b>	Principala cauză de pleurezie la adulții peste 60 de ani Insidios Dispnee Tuse Scădere în greutate	Unilaterală Bilaterală Evoluează cu lichid în cantitate mai mare și cu tendință de refacere rapidă după evacuare	Seros sau hemoragic 2500-4000 Mononucleare	> 30 g/l	Peste 1000	redușă	Citologie Bronhoscopie Alte biopsii	Celule atipice în 10-80% cazuri în diferite cancere Biopsie pleurală Alte localizări cu metastaze Evoluție nefavorabilă, abordări paliative
<b>Mezoteliom</b>	Bărbați mai tineri de 60 de ani (expuneri la asbest) Dureri toracice Dispnee	Abundentă Unilaterală Ct: pleura viscerală cu îngroșări neregulate (boselată)	Seros sau hemoragic 5000 Mononucleare	> 30 g/l	600	Scăzută	Acidum hialuronicum în lichid	Examen histologic fragment Acidum hialuronicum

<b>Pancreatică</b>	Dureri abdominale Vomă Febră	Unilaterală sub (60%) Bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic 1000-50000 pn	> 30 g/l	Exsudat	Egală	Amilază serică	Amilaza crescută în lichid pleural
--------------------	------------------------------------	-------------------------------------------	--------------------------------------------	----------	---------	-------	-------------------	---------------------------------------

**Caseta 20. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [12, 13, 14, 15, 18, 19]**

- Estimarea riscului.
- Determinarea severității TB.
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare.
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal, infectia HIV etc.).
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

**C.2.4.5. Criteriile de spitalizare și de externare****Tabelul 11. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie**

<b>Criterii pentru spitalizare</b>	<b>Criterii pentru externare</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Boală TB severă sau complicată: Pacienții cu forme severe sau complicate de TB, cum ar fi TB miliară, Meningita TB sau TB cu implicare extrapulmonară care necesită îngrijiri de specialitate.</li><li>• TB drogrezistentă: Pacienții cu TB, inclusiv TB MDR, TB pre-XDR sau TB XDR, pot necesita spitalizare pentru inițierea unui tratament adecvat (necesitatea selectării schemei de tratament, care nu poate fi realizată în condiții de ambulatoriu).</li><li>• Detresă respiratorie severă: Pacienții cu detresă respiratorie severă, hipoxie sau insuficiență respiratorie din cauza tuberculozei pulmonare pot necesita spitalizare pentru terapie cu oxigen, ventilație mecanică sau alte măsuri de susținere.</li><li>• Incapacitatea de a adera la tratamentul ambulatoriu: Dacă un pacient nu poate să adere la regimul de tratament prescris în ambulatoriu (DOT /VST), poate fi necesară spitalizarea pentru a asigura DOT.</li><li>• Comorbidități asociate, atunci când nu pot fi manageriate în ambulatoriu: Pacienții cu TB care au afecțiuni medicale concomitente care necesită spitalizare, cum ar fi HIV/SIDA, malnutriție severă sau afecțiuni imunosupresoare, pot fi internați pentru a gestiona atât TB, cât și problemele medicale concomitente.</li><li>• Reacții adverse la medicația antituberculoasă care nu pot fi controlate în ambulatoriu (afectare hepatică, psihopatii, reacții alergice).</li><li>• Risc ridicat de transmitere: Pacienții cu forme foarte contagioase de TB, cum ar fi TB cavitară sau TB pulmonară cu frotiu pozitiv, care nu reușesc să respecte măsurile de control al infecțiilor în comunitate, pot fi internați pentru a preveni transmiterea altor persoane.</li><li>• Factori sociali sau alte situații identificate ce ar putea duce la abandon: lipsa de adăpost, abuzul de substanțe și alți factori sociali care fac dificilă pentru pacienți să finalizeze</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuarea sindromului de impregnare infecțioasă și insuficienței respiratorii: normalizarea temperaturii corporale, normalizarea frecvenței respiratorii; ameliorarea SaO<sub>2</sub>.</li><li>• Obținerea toleranței satisfăcătoare a regimului de tratament antituberculos prescris.</li><li>• Cel puțin două probe consecutive de spută negativ microscopic colectate în zile separate în cazul pacienților care au fost anterior microscopic pozitivi (dacă este posibil folosind același tip de probă biologică ca cea utilizată pentru primul test microbiologic), împreună cu o ameliorare clinică clară (regresia simptomelor prezente la debutul bolii) și complianța la tratament;</li></ul>



<p>tratamentul în ambulatoriu și să adere la măsurile de control al infecțiilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertitudinea diagnosticului: În cazurile în care diagnosticul de TB este incert sau este nevoie de proceduri de diagnostic invazive (de exemplu, bronhoscopie, biopsie), poate fi necesară spitalizarea pentru a facilita aceste investigații.</li> <li>• Preocupări legate de sănătatea publică: autoritățile de sănătate publică pot recomanda spitalizarea în situații în care există un risc semnificativ de transmitere a tuberculozei într-o comunitate închisă.</li> </ul>	
<p>Notă.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea pacienților cu tuberculoză activă este în general rezervată pentru situațiile specifice în care tratamentul ambulatoriu nu este fezabil sau în care există un risc semnificativ pentru pacient sau pentru alții.</li> <li>• Este important de menționat că spitalizarea pentru TB este în general rezervată pentru situațiile menționate mai sus. În cele mai multe cazuri, tratamentul TB poate fi furnizat în mod eficient în ambulatoriu, cu măsuri adecvate de control al infecțiilor și monitorizare atentă de către furnizorii de asistență medicală. Decizia de a spitaliza un pacient cu TB activă trebuie să ia în considerare întotdeauna echilibrul dintre necesitatea medicală și bunăstarea pacientului și trebuie luată în consultare cu experții în TB și cu autoritățile de sănătate publică atunci când este necesar.</li> </ul>	

**Tabelul 12. Sistemul de referire a bolnavilor cu tuberculoza în staționarele de ftiziopneumologie [Conform Ordinului MS nr.180 din 8.05.2007]**

STATIONARUL	TIPUL PACIENTULUI	TERITORIUL ARONDAT
IMSP IMSP IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB pulmonară sensibilă	Anenii-Noi, Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Călărași, Cimișlia, Căușeni, Criuleni, Dubăsari, Ștefan-Vodă, Ialoveni, Taraclia, Orhei, Rezina, Șoldănești, Nisporeni, Ungheni, Strășeni, Hâncești, Telenești, Florești, Soroca, Leova, Comrat, Ceadâr-Lunga, Vulcanesti.
IMSP IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB pulmonară drogrezistentă	Toate raioanele Republicii Moldova
IMSP IFP "Chiril Draganiuc"	Adulții cu TB extrapulmonară	Toate raioanele Republicii Moldova
IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău	Copiii și adulții cu TB pulmonară sensibilă  Copiii cu TB pulmonară sensibilă și drogrezistentă	Municipiul Chișinău  Toate raioanele Republicii Moldova
Secția de Ftiziopulmonologie, IMSP Spitalul Clinic, Bălți	Adulții cu TB pulmonară sensibilă	Municipiul Bălți și raioanele: Briceni, Edineț, Dondușeni, Râșcani, Fălești, Drochia, Sângerei, Glodeni, Ocnița.

## C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză

### Caseta 21. Tratament medicamentos antituberculos

#### Scop și obiective:

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de dezvoltare a recidivelor.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.

### Caseta 22. Tratament medicamentos antituberculos: principii generale

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Regimul de tratament va fi standardizat, se va admite tratament individualizat numai în condiții speciale.
- Se va respecta regularitatea și continuitatea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru întreaga durată a tratamentului.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator).
- Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – **ZILNIC**, pe toată durata tratamentului cu DOT.
- Regimul de administrare zilnică condiționează avantajul administrării preparatelor în doze adecvate, mai bine tolerate de pacienți.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT/VST) pe toată durata de tratament.
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în Fișa de tratament TB 01 (caseta 73).

### Caseta 23. Principii generale pentru scrierea schemei și a regimului de tratament:

- Pentru indicarea medicamentului anti-TB se va utiliza abrevierea acestuia.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Numărul indicat înaintea fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectivă.
- Medicamentele anti-TB combinate se vor indica între paranteze.

### C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile [14, 15, 16, 17].

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză fără rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I.

TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

### Caseta 24. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos la pacienți cu TB sensibilă

La pacienții cu TB sensibilă prezumtivă sau confirmată, există mai multe regimuri care pot fi utilizate pe baza recomandărilor actuale a OMS. Regimul de 6 luni a devenit standardul de îngrijire în întreaga lume, dar s-au făcut eforturi pentru a dezvolta regimuri eficiente mai scurte pentru a trata TB sensibilă.

Alegerea regimului de tratament al TB depinde de severitatea bolii și de vârstă.

Recomandările actuale acoperă regimuri care diferă în ceea ce privește durata, compoziția și dozarea componentelor medicamentului. În plus, populațiile eligibile (în funcție de dovezile disponibile) diferă în ceea ce privește vârsta și severitatea bolii TB. Cele două regimuri recomandate pentru adulți sunt următoarele:

- Regimul de 6 luni (2HRZ (E)/ 4 HR cuprinde 2 luni de Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Pyrazinamidum (Z) și Ethambutolum (E), urmate de 4 luni de Isoniazidum\* și Rifampicinum\*. Acest regim poate fi utilizat la toți pacienții din toate grupele de vârstă, independent de severitatea bolii și statutul HIV.
- Regimul de 4 luni HPMZ cuprinde 2 luni de Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum, urmate de 2 luni de Rifapentinum\*, Isoniazidum\* și Moxifloxacinum. Acest regim este recomandat tuturor celor cu vârsta peste 12 ani, indiferent de severitatea bolii TB.

**La pacienții care necesită retratamentul TB, trebuie efectuat TSM rapid pentru a ghida abordarea regimului; adică pentru a determina dacă tratamentul trebuie să fie pentru TB sensibilă sau TB DR.**

**Pacienții cu diagnostic de tuberculoză (atât pulmonară cât și extrapulmonară) diagnosticată clinic (fără confirmare microbiologică) tratamentul antituberculos se va iniția după discutarea obligatorie a cazului în cadrul unui consiliu medical în IMSP IFP "Chiril Draganiuc".**

#### **Caseta 25. Durata tratamentului medicamentos [14, 15, 16, 17]**

Tratamentul antituberculos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

- **Faza intensivă durează 2 luni:**
  - ✓ se administrează 4 preparate antituberculoase;
  - ✓ se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
  - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea rapidă a *M. tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.
- **Faza de continuare durează 2 - 4 luni:**
  - ✓ se administrează 2-3 medicamente antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat;
  - ✓ se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de fiziopneumologie;
  - ✓ se efectuează preponderent, în funcție de locul de trai al pacientului;
  - ✓ scopul tratamentului în faza de continuare este de a acționa asupra formelor persistente de MBT, sanarea focarului în organul afectat.

#### **Caseta 26. Tratamentul TB sensibile folosind regimul de 6 luni**

- **Pacienții noi cu TB pulmonară trebuie să primească un regim care conține 6 luni de Rifampicinum\*: 2HRZE/4HR (Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor).**

**Notă:** Această recomandare se aplică și în Tuberculoza extrapulmonară, cu excepția tuberculozei sistemului nervos central, osteoarticulară, pentru care unele grupuri de experți sugerează o terapie mai lungă.

- **Frecvența optimă de administrare pentru cazuri noi cu TB pulmonară este zilnică pe tot parcursul terapiei (Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor).**

- **La toți pacienții cu TB pulmonară sensibilă, utilizarea dozelor de trei ori pe săptămână nu este recomandată nici în faza intensivă, nici în faza de continuare a terapiei, iar dozarea zilnică rămâne frecvența de administrare recomandată (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).**
- **Utilizarea comprimatelor cu combinație cu doză fixă (CDF) este recomandată față de formulările separate de medicamente în tratamentul pacienților cu TB sensibilă (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).**
- **La pacienții noi cu TB pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum\* pe tot parcursul tratamentului, dacă la terminarea fazei intensive se constată un frotiu de spută pozitiv, nu se recomandă prelungirea fazei intensive (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).**

**Eligibilitate:** Orice pacient cu TB sensibilă este eligibil pentru acest regim. Regimul este considerat sigur pentru femeile însărcinate, persoanele care trăiesc cu HIV; poate fi utilizat și la copiii de toate vârstele.

#### **Compoziția și durata regimului 2HRZE/4HR:**

- Ghidurile OMS recomandă tratarea persoanelor cu TB sensibilă cu un regim de 6 luni compus din patru medicamente antituberculoase de primă linie: Isoniazidum\*, Rifampicinum\*, Pyrazinamidum și Ethambutolum.
- Regimul este o combinație a acestor patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmată de Isoniazidum\* și Rifampicinum\* (HR) timp de 4 luni, administrate zilnic.
- Ca regulă generală, OMS nu recomandă prelungirea regimului peste 6 luni, deoarece există dovezi că prelungirea nu crește semnificativ eficacitatea. Primele 2 luni de tratament, care include patru medicamente, sunt de obicei suficiente pentru ca activitatea bactericidă puternică a acestui regim să fie eficientă.
- Astfel, prezența unuia sau mai multor rezultate de frotiu de spută care sunt încă pozitive după 2 luni indică de obicei prezența bacililor morți; cu toate acestea, în unele cazuri, s-ar putea datora rezistenței nedetectate la unul sau mai multe medicamente.
- Dacă pacientul nu se îmbunătățește clinic și radiologic și se suspectează rezistența la medicamente sau un potențial eșec, trebuie efectuate prompt teste de diagnosticare rapidă pentru a exclude aceste scenarii, împreună cu cultura și TSM, pentru a oferi o bază pentru orice ajustare a strategiei de tratament.

#### **Monitorizarea tratamentului:**

- Trebuie asigurată monitorizarea standard a tratamentului pentru a evalua răspunsul la tratament și orice reacții adverse.
- Instrumentele disponibile pentru monitorizarea tratamentului sunt examenele bacteriologice (frotiul de spută, cultură și TSM), radiografia toracică și examenul clinic de către medicul curant.
- Momentele importante ale examinărilor necesare de monitorizare a tuberculozei sunt după 2 luni de tratament (mai ales dacă pacientul nu se îmbunătățește și sunt suspectate rezistența la medicamente și posibilul eșec) și la sfârșitul tratamentului.
- Dacă specimenul de spută obținut la sfârșitul fazei intensive de tratament (adică la sfârșitul lunii 2) este pozitiv la microscopia frotiului, iar pacientul nu prezintă ameliorare clinică și radiologică, trebuie efectuată cultura de spută și TSM. Pe baza acestor rezultate, pacientul trebuie reevaluat pentru a identifica posibili factori de risc pentru eșec și strategia de tratament trebuie schimbată dacă este necesar.

- Cultura și TSM sunt importante pentru a determina dacă bacilii sunt vii și dacă este prezentă o rezistență nedetectată anterior.

Malabsorbția medicamentelor și interacțiunile medicament-medicament pot apărea, în special la persoanele cu HIV sau la cei cu diabet zaharat, în îngrijiri critice sau care primesc medicamente concomitente. În cazul în care clinicianul suspectează malabsorbție, este util să se efectueze evaluarea și monitorizarea nivelurilor sanguine ale medicamentelor care compun regimul; acest lucru se poate face folosind monitorizarea medicamentelor terapeutice.

### **Caseta 27. Tratamentul TB sensibile folosind regimul de 4 luni 2HPMZ/2HPM**

**Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste cu TB pulmonară sensibilă la medicamente pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată).**

**Eligibilitate:** Adulții și copiii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu o greutate corporală mai mare de 40 kg și afectați de TB pulmonară sensibilă sunt eligibili pentru acest regim, inclusiv cei care sunt, de asemenea, HIV-pozitivi, cu un număr de CD4 mai mare de 100 celule/mm<sup>3</sup> și pacienții cu diabet.

**Subgrupuri în care se poate folosi regimul scurt:**

- la PTH,
- la persoanele cu diabet (deși dovezile sunt modeste),
- la persoanele cu TB pulmonară extinsă,
- la copii și adolescenți.

**Subgrupuri în care regimul nu este recomandat:**

- Pacienți cu o greutate mai mică de 40 kg. Greutatea corporală mică poate indica forme severe de boală TB; prin urmare, urmărirea atentă și utilizarea regimului de 6 luni pot fi de preferat în acest subgrup, deoarece există mai multă experiență cu acest regim.
- Pacienți cu TB extrapulmonară - Meningita tuberculoasă, TB diseminată (miliară), TB osteoarticulară și TB abdominală.
- PTH cu un număr de CD4 mai mic de 100 celule/mm<sup>3</sup>. Un număr scăzut de CD4 indică o imunosupresie severă, ceea ce duce la îngrijorări cu privire la un risc crescut de recidivă în acest grup.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani.
- Femeile însărcinate, care alăptează și postpartum.

**Compoziția și durata regimului:**

- Regimul cuprinde 8 săptămâni de Isoniazidum\*, Rifapentinum\*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum zilnic, urmate de 9 săptămâni de Isoniazidum\*, Rifapentinum\* și Moxifloxacinum (2HPMZ/2HPM) zilnic.
- Pentru acest regim, se recomandă administrarea zilnică (adică 7 zile pe săptămână), profitând de un suport de tratament sau de un tratament video-asistat (VST).
- Doza de Rifapentinum\* utilizată a fost fixată la 1200 mg și Moxifloxacinum la 400 mg. Alte medicamente au fost furnizate în doze standard recomandate (Anexa 1).
- **Înlocuirea Moxifloxacinum cu o altă fluorochinolonă nu se recomandă.**
- Ca și în cazul altor regimuri, OMS nu recomandă prelungirea regimului peste durata planificată de 4 luni.
- Primele 2 luni de tratament, care include patru medicamente, sunt de obicei suficiente pentru ca activitatea bactericidă puternică a acestui regim să fie eficientă. Astfel, prezența unuia sau mai multor rezultate de frotiu de spută care sunt încă pozitive după 2 luni indică de obicei prezența bacililor morți; cu toate acestea, în unele cazuri, s-ar putea datora rezistenței nedetectate la unul sau mai multe medicamente.
- Dacă pacientul nu se îmbunătățește clinic și radiologic și se suspectează rezistența la medicamente sau potențialul eșec, trebuie efectuate prompt teste de diagnosticare rapidă pentru

a exclude această posibilitate, împreună cu cultura și TSM, pentru a oferi o bază pentru orice ajustare a strategiei de tratament.

### Caseta 28. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament.

- Pacienții cu tuberculoză, care urmează cura de tratament, trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
  - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
  - ✓ aprecierea toleranței la medicamentele antituberculoase și a reacțiilor adverse;
  - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză.
- Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant etc.

Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptome sugestive pentru TB, apariția reacțiilor adverse sau a întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

**Tabelul 13. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.**

Tip	Modalitatea/frecvența
<b>Monitorizarea clinică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>În timpul fazei intensive (zilnic, dacă pacientul este spitalizat, și cel puțin o dată în săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar).</b></li> <li>• <b>În timpul fazei de continuare (lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale).</b></li> </ul>
<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</li> <li>• Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.</li> </ul>
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	Vezi tabelul 14
<b>Evaluarea masei corporale</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz)
<b>Evaluarea înălțimii</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC)
<b>Monitorizarea radiologică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La inițierea tratamentului.</li> <li>• La finele fazei intensive.</li> <li>• La finele tratamentului.</li> </ul> <p><b>Notă.</b> În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și de dinamica procesului.</p>
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT /VST pentru recunoașterea simptomelor, reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP

**Tabelul 14. Monitorizarea microbiologică a cazurilor de tuberculoză sensibile.**

#### Luna 1.

- Examenul microscopic (**2 microscopii**)
- În caz că rezultatul la microscopie va fi **negativ**, se va efectua examenul prin cultură - **2 teste LJ\***.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice <b>GeneXpert MTB/XDR – 1 test</b> și culturală <b>MGIT 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi (MTBDR<i>plus</i>, MGIT)</li> </ul>
<p><b>Luna 2.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic (<b>2 microscopii</b>)</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <b>negativ</b>, se va efectua examenul prin cultură <b>LJ*- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua metoda culturală <b>MGIT- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR<i>plus</i> și MGIT linia I)</li> </ul>
<p><b>Luna 3.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni), dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni a avut rezultat pozitiv.</li> </ul>
<p><b>Luna 5.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic (<b>2 microscopii</b>)</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <b>negativ</b>, se va efectua examenul prin cultură <b>LJ*- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua metoda culturală <b>MGIT- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR<i>plus</i> și MGIT linia I)</li> </ul>
<p><b>Luna 6.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul microscopic (<b>2 microscopii</b>)</li> <li>• În caz că rezultatul la microscopie va fi <b>negativ</b>, se va efectua examenul prin cultură <b>LJ*- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că examenul microscopic va fi <b>pozitiv</b>, se va efectua metoda culturală <b>MGIT- 2 teste</b>.</li> <li>• În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR<i>plus</i> și MGIT linia I)</li> <li>• În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale</li> </ul>
<p><b>Notă.</b> Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresaază, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.</p>

<p><b>Caseta 29. Evaluarea pacienților atunci când se suspectează eșecul tratamentului</b></p> <p>Orice pacient care nu răspunde clinic la terapie după câteva săptămâni trebuie considerat ca având risc de eșec. În special, pacienții trebuie considerați ca având un risc ridicat de eșec al tratamentului dacă au avut cel puțin 3 luni de aderență completă la ceea ce a fost considerat a fi un regim de tratament eficient cu medicamente de calitate asigurată, dar prezintă dovezi de boală activă - fie clinic, radiologic sau bacteriologic (TSM sau cultură) - sau reapariția bolii.</p> <p>Următorii pași sunt recomandați într-o astfel de situație:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Confirmați tratamentul:</b> Fișa de tratament trebuie revizuită pentru a confirma că pacientul a aderat pe deplin la tratament.</li> <li>• <b>Căutați comorbidități nedetectate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Unele comorbidități nedetectate imită eșecul tratamentului prin deteriorarea clinică și radiologică care apare simultan cu rezultate repetate negative la cultură și frotiu negativ.</li> <li>✓ Aceste comorbidități (de exemplu, micobacterioze non-tuberculoase, infecții fungice, infecții pulmonare sau o malignitate pulmonară) trebuie diagnosticate și tratate în mod corespunzător.</li> <li>✓ Bolile care pot scădea absorbția medicamentelor (de exemplu, diareea cronică) sau pot duce la suprimarea imunității (de exemplu, infecția cu HIV) trebuie, de asemenea, excluse.</li> </ul> </li> <li>• <b>Examinați datele bacteriologice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ O singură cultură pozitivă în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de un contaminant de laborator sau de o eroare.</li> </ul> </li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- ✓ În astfel de cazuri, culturile ulterioare care sunt negative ajută la demonstrarea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu a reflectat eșecul tratamentului.
- ✓ Froiturile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu indică neapărat eșecul tratamentului.
- **Consultați TSM:** Dacă există dovezi de rezistență dobândită la orice medicament, este probabil un eșec al tratamentului și poate fi necesar să se inițieze prompt un nou regim pentru TB DR.
- **Examinați imaginile radiologice:** Dacă compararea imaginii radiologice la momentul inițial și la momentul actual nu arată nicio îmbunătățire, aceasta poate indica eșecul tratamentului TB.
- **Revizuiți regimul de tratament:**
  - ✓ Schema de tratament trebuie revizuită în raport cu istoricul medical, contactele și toate rapoartele TSM.
  - ✓ Dacă apare o rezistență care nu a fost prezentă sau evidentă anterior, pacienții trebuie tratați ca TB DR sau TB MDR cu un nou regim și trebuie luate măsuri rapide pentru a se asigura că sunt implementate măsuri adecvate de control al infecției.
- **Luăți în considerare malabsorbția:**
  - ✓ În cazuri rare, din motive genetice, ce ar însemna că unul sau mai multe medicamente nu sunt bine absorbite, ceea ce duce la niveluri sanguine suboptimale, efect suboptim al medicamentului și dezvoltarea potențială a rezistenței la medicamente.
  - ✓ Monitorizarea terapeutică a medicamentului face posibilă evaluarea nivelului de medicament în sânge și, eventual, ajustarea dozei. Deși nu este încă recomandat de OMS, alte ghiduri clinice recomandă acest test în cazuri specifice.
  - ✓ Absorbția medicamentelor este redusă la pacienții grav bolnavi internați în secția de terapie intensivă cu afecțiuni precum TB a sistemului nervos central sau sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). În astfel de cazuri, trebuie luat în considerare tratamentul antituberculos intravenos până când situația se ameliorează și se poate folosi o sondă nazogastrică.

### C.2.5.1.1. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare

#### Caseta 30. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară [14, 15, 16, 17]

**Eligibilitate:** Adulții cu TB extrapulmonară sunt eligibili pentru regimul de 6 luni 2HRZE/4HR, cu excepția celor cu TB a sistemului nervos central, TB osteoarticulară, pentru care unele grupuri de experți sugerează o terapie mai lungă de 9-12 luni.

Tratamentul TB extrapulmonare sensibile este similar cu cel al TB pulmonare, fiind centrat pe regimul de 6 luni 2HRZE/4HR; cu toate acestea, regimul poate fi prelungit până la 12 luni pentru meningita tuberculoasă, TB osteoarticulară sau alte tipuri de TB extrapulmonară, după cum hotărăsc clinicienii, cu abordare terapeutică multidisciplinară.

**La pacienții cu meningită tuberculoasă, trebuie utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi cu dexametazonă sau prednisolon redusă treptat timp de 6-8 săptămâni.** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).

**La pacienții cu pericardită tuberculoasă, poate fi utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi.** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- **Meningita tuberculoasă:**
  - ✓ Isoniazidum în doză mare și Pyrazinamidum pot atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian și pot fi utile dacă tulpinile sunt sensibile.
  - ✓ Levofloxacinum și Moxifloxacinum pătrund bine în sistemul nervos central (SNC), la fel ca Ethionamidum\*/Protionamidum\*, Cycloserinum\*/Terizidonum\*, Linezolidum și Imipenemum + Cilastatinum.
  - ✓ Imipenemum penetrează bariera hemato-encefalică, dar copiii tratați cu Imipenemum au risc de a face convulsii, prin urmare, Meropenemum va fi administrat în meningită la copii.
  - ✓ Ethambutolum va fi înlocuit cu Amikacinum\*.



- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Amikacinum și Streptomycinum\* penetrează în SNC numai în cazul inflamației meningeale.
- ✓ Linezolidum penetrează bariera hemato-encefalică și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Acidum para-aminosalicylicum și Ethambutolum au penetrare slabă în SNC, și nu vor fi administrați în meningita TB MDR.
- ✓ Sunt puține date privind penetrarea în SNC a Clofaziminum\*, Bedaquilinum sau Delamanidum\*.

- **Tuberculoza osteoarticulară:**

- ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat.

- **Pericardita tuberculoasă:**

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție o au cazurile cu rezistență la medicamente.

- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici:**

- ✓ Tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni (datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul leziunilor din TB ganglionară;
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local și cel chirurgical.

- **Empiemul tuberculos**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

#### **Tratament chirurgical**

- Deși intervenția chirurgicală este uneori necesară pentru diagnostic, ea joacă un rol redus în tratamentul TB extrapulmonare, fiind rezervată pentru managementul complicațiilor tardive ale bolii precum hidrocefalia, uropatia obstructivă, pericardita constrictivă și implicarea neurologică din boala Pott (TB spinală).
- Pentru ganglionii limfatici mari, fluctuanți, care par să fie pe cale să se scurgă spontan, aspirația sau incizia și drenajul pot fi benefice. Pentru a preveni complicațiile ulterioare și pentru a gestiona situații similare în timp util, poate fi necesară monitorizarea clinică la pacienții selectați.

### **C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă [3, 6, 11, 12, 14, 17, 29, 30, 31, 32, 35, 40, 41, 42]**

#### **Caseta 31. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.**

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.

Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR va fi luată de către Comitetul de Management al TB DR (vezi anexa 17).

#### **Caseta 32. Considerații cheie în tratamentul TB DR**

##### **Acces la TSM:**

- OMS recomandă utilizarea testului molecular rapid aprobat ca test inițial pentru a detecta boala TB, precum și rezistența la mai mulți agenți anti-TB înainte de inițierea terapiei adecvate pentru toți pacienții cu TB.
- Testarea moleculară rapidă trebuie să fie disponibilă și accesibilă, pentru a asigura TSM pentru cel puțin Rifampicinum\*, Isoniazidum și fluorochinolone, având în vedere că TSM pentru aceste medicamente este esențială pentru selectarea celui mai potrivit regim inițial pentru tratamentul TB DR.
- TSM pentru Rifampicinum\* este obligatorie pentru toate cazurile, iar TSM pentru fluorochinolone este obligatorie în cazurile de rezistență demonstrată la Rifampicinum\*.

- Dacă nu este detectată rezistența la Rifampicinum\*, se recomandă testarea moleculară rapidă pentru rezistența la Isoniazidum, pentru a informa decizia dacă este necesar să se utilizeze regimul de tratare a Hr-TB.

#### **Monitorizarea și managementul siguranței, furnizarea suportului pentru pacienți și managementul comorbidităților:**

- Toate tratamentele oferite persoanelor cu TB MDR/RR trebuie să fie aliniate cu standardele recomandate de OMS, inclusiv îngrijirea și sprijinul centrat pe pacient, consimțământul informat, acolo unde este necesar, principiile bunei practici clinice, monitorizarea și managementul activ al siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM) și monitorizarea regulată a pacientului pentru a evalua eficacitatea regimului.
- Furnizorii de servicii medicale trebuie să ofere o monitorizare clinică și bacteriologică atentă pentru a evalua răspunsul la tratamentul TB, cu suport general de laborator pentru a monitoriza și gestiona reacțiile adverse și comorbiditățile.
- Furnizarea suportului social este esențială pentru a permite aderarea la tratament.

### **C.2.5.2.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).**

#### **Caseta 33. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum (Hr-TB) [14].**

- **La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum\*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).**
- **La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum\* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum\* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).**

Regimul de bază poate fi rezumat ca:

#### **Regimul Hr-TB: 6(H)RZE-Lfx**

- Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – **ZILNIC** pe toată durata tratamentului cu DOT/VST.
- Atunci când se utilizează forme medicamentoase de combinație cu doză fixă (CDF), Isoniazidum este inclusă, dar nu este obligatorie pentru regim.
- Dacă Levofloxacinum nu poate fi utilizată deoarece există rezistență sau intoleranță la fluorochinolone sau alte contraindicații pentru utilizarea fluorochinolonei, atunci 6(H)RZE poate fi prescris zilnic timp de 6 luni.
- Regimurile recomandate pentru tratamentul TB-Hr nu sunt împărțite într-o fază intensivă și una de continuare - acest lucru simplifică livrarea și monitorizarea tratamentului.
- Trebuie luate în considerare măsuri relevante pentru a sprijini aderarea, sprijinul social și utilizarea tehnologiilor digitale pentru a asigura rezultate favorabile ale tratamentului.
- Xpert MTB/RIF este test inițial pentru toți pacienții evaluați pentru TB.
- Cazurile în care TB este confirmată și rezistența la Rifampicinum\* nu este detectată vor fi testate în continuare cu Xpert MTB/XDR sau LPA.
- Cultura pe medii lichidă poate înlocui LPA, dar întârzierea suplimentară în obținerea rezultatelor este un dezavantaj.

#### **Caseta 34. Eligibilitate**

- Regimul Hr-TB este recomandat odată ce rezistența la Isoniazidum\* a fost confirmată și rezistența la Rifampicinum\* exclusă. Rezistența la Rifampicinum\* trebuie exclusă folosind teste moleculare rapide (de exemplu, Xpert MTB/RIF) înainte de a utiliza Levofloxacinum, pentru a

evita tratamentul accidental al TB MDR/RR cu un regim inadecvat. Se efectuează și TSM rapid pentru fluorochinolone și Pyrazinamidum.

- Nu este recomandabil să se administreze un regim pentru TB-Hr decât dacă rezistența la Isoniazidum\* este confirmată sau foarte suspectată (de exemplu, pacient cu TB confirmat care este contactul apropiat al unui caz documentat de TB-Hr). Acest lucru va evita utilizarea inutilă a Levofloxacinum și expunerea prelungită la Pyrazinamidum la pacienții cu TB care pot fi vindecați cu 2HRZE/4HR. Odată ce regimul Hr-TB a fost început, dacă rezultatele TSM inițiale dezvăluie sensibilitate la Isoniazidum\*, regimul poate fi modificat astfel încât pacientul să finalizeze în mod eficient un curs de tratament de primă linie pentru TB.
- Recomandările se aplică atât adulților, cât și copiilor, inclusiv persoanelor cu HIV. Astfel, testarea HIV și tratamentul persoanelor care trăiesc cu HIV cu TARV sunt importante, iar scopul este de a începe TARV în 8 săptămâni de la inițierea tratamentului TB (indiferent de numărul de CD4) sau în primele 2 săptămâni la pacienții cu imunosupresie profundă (de exemplu, numărul de CD4 < 50 celule/mm<sup>3</sup>). Este probabil ca regimul să fie eficient și la pacienții cu TB-Hr extrapulmonară; cu toate acestea, se recomandă consultarea cu specialiști corespunzători.
- Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HRZE/4HR (acesta include pacienții care au avut rezistență la Isoniazidum\* nedagnosticată la început sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum\* în timpul tratamentului de primă linie) - în astfel de cazuri, testarea moleculară rapidă pentru rezistența la Rifampicinum\* trebuie întreprinsă (sau repetată). Odată ce rezistența la Rifampicinum\* a fost exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H)RZE-Lfx. Durata este determinată de necesitatea administrării Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică de obicei că medicamentele de primă linie însoțitoare sunt luate mai mult de 6 luni. Un raport de rezistență în timpul tratamentului prezintă clinicianului o provocare, deoarece rezultatele pot să nu mai reflecte susceptibilitatea la medicamente a populației bacteriene actuale, în condițiile în care un regim inadecvat - uneori o monoterapie funcțională - ar fi putut favoriza dobândirea unei rezistențe suplimentare la intervalul. Descoperirea neașteptată a rezistenței la un agent ar trebui să-l determine pe clinician să repete TSM pentru alți agenți din regim. Exemplul din caseta 7.1 ilustrează o situație tipică care ar putea apărea.

#### **Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:**

##### **Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB**

- Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum este început imediat.
- Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele TSM sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum, atât timp cât rezistența la Rifampicinum\* a fost exclusă în mod fiabil.
- În cazul în care rezultatele TSM luate la început indică în cele din urmă sensibilitate la Isoniazidum, atunci Levofloxacinum este oprit și pacientul continuă tratamentul cu un regim 2HREZ / 4HR.

##### **Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR**

- Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum nedagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie.
- În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum\* trebuie făcute (sau repetate).
- Odată ce rezistența la Rifampicinum\* este exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum.
- Durata este determinată de necesitatea administrării de Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică, de regulă, că medicamentele de primă linie sunt luate mai mult decât aceasta.
- Când confirmarea rezistenței la Isoniazidum ajunge cu întârziere (de exemplu, 5 luni într-un regim de 2 HREZ/4HR), decizia de a începe 6 luni de (H) REZ - Levofloxacinum în acel moment depinde de starea clinică a pacientului și starea microbiologică.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un raport de rezistență în timpul tratamentului prezintă clinicianului o provocare, deoarece rezultatele pot să nu mai reflecte sensibilitatea la medicamente a populației bacteriene actuale, în condițiile în care un regim inadecvat - uneori o monoterapie funcțională - ar fi putut favoriza dobândirea unei rezistențe suplimentare în intervalul acesta.</li> <li>• Descoperirea neașteptată a rezistenței la un agent trebuie să-l determine pe clinician să repete TSM pentru alți agenți din regim.</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum\*, pacientul trebuie inițiat pe un regim de tratament de TB MDR recomandat.

### Compoziția și durata regimului

- Durata tratamentului Hr-TB este determinată de necesitatea de a finaliza 6 luni dintr-un regim care conține fluorochinolone. Aceasta implică faptul că, atunci când Hr-TB este diagnosticată după începerea regimului pentru tratamentul TB sensibile, medicamentele însoțitoare (HRZE) ar ajunge să fie administrate mai mult de 6 luni.
- La pacienții cu boală cavitară și cu pozitivitate persistentă în frotiu și cultură de spută, prelungirea (H)RZE-Lfx peste 6 luni ar putea fi luată în considerare de la caz la caz.
- Prolungirea tratamentului crește riscul de toxicitate, în special cauzate de Pyrazinamidum și Ethambutolum, care sunt de obicei administrate doar timp de 2 luni în regimul de TB de primă linie. Dovezile revizuite pentru ghidul OMS privind TB-Hr au exclus recomandarea de a limita durata Pirazinamidei la mai puțin de 4 luni, atunci când se administrează o fluorochinolona.
- Levofloxacinum este fluorochinolona preferată pentru regimurile Hr-TB. Concentrația Moxifloxacinum scade semnificativ atunci când este combinată cu Rifampicinum\*. Acest efect nu a fost raportat în cazul Levofloxacinum; de asemenea, Levofloxacinum pare să cauzeze mai puțin prelungire a intervalului QT decât Moxifloxacinum.

### Levofloxacinum este inclusă în regimurile Hr-TB, cu excepția următoarelor situații:

- ✓ când rezistența la Rifampicinum\* nu poate fi testată,
- ✓ când există rezistență documentată sau intoleranță cunoscută la fluorochinolone și
- ✓ când există o prelungire preexistentă a intervalului QT și
- ✓ sarcină.

Dacă o fluorochinolona nu poate fi utilizată, un pacient cu Hr-TB poate fi tratat în continuare cu 6(H)RZE; Streptomycinum\* nu este necesară în astfel de cazuri.

- Pentru confortul pacientului și ușurința administrării, CDF HRZE poate fi utilizată pentru a trata TB-Hr (având în vedere că nu este disponibil în prezent nicio CDF RZE).
- Doza altor medicamente TB în regimul Hr-TB este aceeași ca și în regimul standardizat TB sensibile 2HRZE/4HR.
- Nu s-a demonstrat că includerea Isoniazidei în regimul terapeutic poate duce la beneficii sau vătămări substanțiale pentru pacienți; cu toate acestea, Isoniazidum\* poate crește hepatotoxicitatea Pirazinamidei.
- Isoniazidum în doze mari (10-15 mg/kg pe zi) poate fi în continuare eficientă atunci când este utilizată în regimuri combinate în prezența mutațiilor inhA izolate legate de concentrația minimă inhibitoare scăzută, chiar și la „acetilatorii rapidi” (adică persoanele care metabolizează rapid Isoniazidum\*). În prezența atât a mutațiilor inhA, cât și a katG, este puțin probabil ca adăugarea de Isoniazidum\* (chiar și la o doză mare) să adauge valoare regimului.

### **Evaluarea unui scenariu tipic - un rezultat întârziat de TSM la un pacient cu un regim de primă linie:**

Înainte de a începe regimul 2HRZE/4HR, un pacient cu TB sensibilă la Rifampicinum\* confirmată de Xpert MTB/RIF primește o probă de spută trimisă la un laborator regional pentru TSM fenotipică. Rezultatele sunt returnate medicului curant 3 luni mai târziu; prezintă rezistență la Isoniazidum\*. Între timp, pacientul a respectat regimul de tratament, a adăugat în greutate și nu are simptome timp de 2 luni.

La ce trebuie să se gândească și să facă medicul clinician?

- Având în vedere că rezultatele TSM au o vechime de 3 luni, tipul inițial de rezistență poate să nu mai fie indicativ pentru situația actuală, deoarece bacteriile ar fi putut dobândi rezistență suplimentară.
- De la începutul lunii a treia, pacientul ar fi trebuit să fie în faza de continuare cu Isoniazidum\* și Rifampicinum\* (de obicei în CDF); cu toate acestea, pacientul este efectiv în monoterapie cu Rifampicinum\*. Este posibil ca rezistența la Rifampicinum\* să se fi dezvoltat și trebuie verificată, chiar dacă progresul clinic sugerează că regimul funcționează. Xpert MTB/RIF trebuie repetat.
- Dacă este detectată rezistență la Rifampicinum\*, pacientul trebuie să înceapă tratamentul pentru TB MDR.
- Dacă nu este detectată rezistență la Rifampicinum\*, pacientul trebuie trecut la regimul (H)RZE-Lfx timp de 6 luni. Trebuie efectuată DST pentru fluorochinolone.

Pacienții cu TB-Hr pot avea un risc mai mare de a dobândi rezistență suplimentară și TB MDR, care se pot manifesta în timpul aceluiași episod de tratament sau într-o recădere ulterioară. Efectul rezistenței suplimentare la Ethambutolum și Pyrazinamidum asupra tratamentului TB-Hr este neclar.

### **Caseta 35. Monitorizarea tratamentului**

- Monitorizarea clinică a pacienților tratați cu Hr-TB urmează principii similare cu cele care se aplică altor regimuri de TB de primă linie.
- Monitorizarea bacteriologică a sputei urmează, în general, același program ca TB sensibilă, cu microscopie directă în lunile 2, 5 și 6. Este de dorit însă să se efectueze o cultură împreună cu frotiul microscopic (sau cel puțin în ultima lună de tratament) pentru a verifica orice rezistență emergentă, în special la Rifampicinum\*. Non-răspunsul la tratament trebuie investigat cu TSM.
- Funcția ficatului și rinichilor și alte teste de sânge pot fi necesare, pe baza manifestărilor clinice și a medicamentelor utilizate.
- ECG pentru pacienții cu 6(H)RZE-Lfx nu este de obicei necesar, cu excepția cazului în care există alte riscuri pentru prelungirea intervalului QT.
- Medicamentele antituberculoase de primă linie pot provoca reacții adverse la medicamente, care sunt în mare parte ușoare, nu grave și autolimitante sau gestionabile cu măsuri de bază.
- Dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min, se recomandă ajustarea dozei, cu consultarea unui specialist. Reacțiile adverse la medicamente trebuie raportate.
- Pacienții care primesc regimul (H)REZ - Levofloxacinum trebuie monitorizați în timpul tratamentului folosind testele clinice și de laborator.
- Semnele de non-răspuns sau de eșec al tratamentului trebuie urmate cu TSM pentru rezistența la Rifampicinum\* și pentru fluorochinolone și Pyrazinamidum.
- Pentru a limita riscul obținerii unei rezistențe suplimentare, adăugarea de medicamente TB unice trebuie evitată la pacienții care rămân cu frotiu sau culturi pozitive după luna a 2-a de tratament, care nu prezintă un răspuns clinic favorabil și la cei fără rezultatele recente TSM.
- Ca în cazul oricărui alt medicament și regim de tratament antituberculos, sunt necesare precauții de siguranță pentru a asigura identificarea rapidă și gestionarea corespunzătoare a reacțiilor adverse.

- Monitorizarea clinică atentă este esențială pentru toți pacienții care primesc acest regim, în special teste ale funcției hepatice, având în vedere potențialul hepatotoxic al utilizării prelungite a Pyrazinamidum. Dacă este posibil, toți pacienții trebuie testați lunar pentru a identifica concentrațiile AST. Este recomandată monitorizarea lunară a pacienților cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu o hepatită virală sau cu antecedente de consum de alcool.

### C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă [18, 19]

#### Caseta 36. Risc major pentru TB DR/MDR.

Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt cu risc sporit pentru TB DR/MDR.

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu MDR TB;</li> <li>• Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi;</li> <li>• Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament;</li> <li>• Recidivele de tuberculoză;</li> <li>• Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB;</li> <li>• Tratament anterior cu întreruperi repetate;</li> <li>• Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contactii cu bolnavii TB DR/MDR;</li> <li>• Persoane care trăiesc cu HIV;</li> <li>• Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția;</li> <li>• Rezidenți și angajați din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri etc.</li> </ul>

**Notă.** În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.

#### Caseta 37. Opțiuni de regim în tratamentul TB DR [18, 19].

La pacienții cu TB MDR/RR, există mai multe regimuri care pot fi utilizate pe baza politicii actuale a OMS. Factorii cheie care definesc alegerea regimului de tratament includ profilul de rezistență la medicamente, expunerea anterioară la medicamentele antituberculoase și istoricul pacientului, profilul de rezistență la medicamente al persoanelor apropiate, vârsta pacientului, gradul de afectare în TB pulmonară și localizarea leziunilor în TB extrapulmonară.

- **Regimul BPaLM (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx ):** la pacienții cu TB MDR/RR în care sensibilitatea la fluorochinolone este presupusă sau documentată.
  - ✓ **Pe baza analizei celor mai recente dovezi disponibile, regimul BPaLM de 6 luni este opțiunea preferată pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR.**
  - ✓ Acest regim de tratament peroral de 6 luni cuprinde Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și Moxifloxacinum.
  - ✓ Este posibil să se omită Moxifloxacinum și să se continue cu regimul BPaL pentru pacienții cu TB MDR/RR cu rezistență confirmată la fluorochinolone.
  - ✓ BPaLM este regimul de elecție pentru pacienții cu TB MDR/RR cu rezistență la fluorochinolone absentă sau necunoscută. În cazurile în care rezistența la fluorochinolone este identificată înainte sau după inițierea tratamentului, Moxifloxacinum poate fi omisă și regimul BPaL fără Moxifloxacinum trebuie inițiat sau continuat, deoarece probabil că nu există niciun

beneficiu suplimentar al utilizării unui medicament cu rezistență demonstrată care poate avea toxicități.

- ✓ Dacă rezistența la Bedaquilinum, Linezolidum sau Pretomanid este confirmată sau suspectată, regimul BPaLM/BPaL trebuie oprit, iar pacienții trebuie îndrumați pentru un regim lungindividualizat lung.
- ✓ Durata regimului BPaLM este în mare parte standardizată pentru 6 luni (26 de săptămâni), în timp ce BPaL poate fi prelungită la un total de 9 luni (39 de săptămâni),
- **Regim peroral de 9 luni (4-6 Bdq<sub>(6 m)</sub>-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd<sub>(2 m)</sub> / 5 Lfx/Mfx- Cfz-Z-E):** la pacienții cu TB MDR /RR și la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone.
  - ✓ Regimul peroral de 9 luni cuprinde Bedaquilinum (utilizată timp de 6 luni), în asociere cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Ethionamidum\*, Ethambutolum, Isoniazidum\* (doză mare), Pyrazinamidum și Clofaziminum\* (timp de 4 luni, cu posibilitatea de extindere la 6 luni, dacă pacientul rămâne cu frotiul pozitiv la sfârșitul a 4 luni); urmat de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum și Pyrazinamidum (timp de 5 luni). Ethionamidum\* poate fi înlocuită cu 2 luni de Linezolidum.
  - ✓ Pacienții cu TB MDR/RR care au vârsta sub 14 ani sau femeile care sunt însărcinate sau care alăptează nu sunt eligibili pentru BPaLM și vor beneficia de regimurile perorale de 9 luni.
  - ✓ Acest regim rămâne o opțiune de tratament pentru pacienții cu TB MDR/RR fără rezistență la fluorochinolone, care nu au TB pulmonară extinsă sau TB extrapulmonară severă și pacienții cu expunere mai mică de 1 lună la Bedaquilinum, fluorochinolone, Ethionamidum\*, Linezolidum și Clofaziminum\*. Când expunerea este mai mare de 1 lună, acești pacienți pot primi în continuare acest regim dacă a fost exclusă rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere.
  - ✓ Regimul peroral de 9 luni are două variante, fie cu Ethionamidum\*, fie cu Linezolidum; totuși, în ambele variante, o fază inițială cuprinde șapte medicamente (Bedaquilinum - administrată timp de 6 luni, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethionamidum\* sau Linezolidum), Ethambutolum, Isoniazidum\* (doză mare) și Pyrazinamidum, urmată de 5 luni de tratament cu Levofloxacinum/ Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum și Pyrazinamidum.
  - ✓ Faza inițială durează de obicei 4 luni, cu posibilitatea de a se extinde până la 6 luni dacă sputa pacientului rămâne bacteriologic pozitivă la sfârșitul celei de-a patra luni.
  - ✓ Cu toate acestea, Linezolidum este utilizat doar 2 luni, indiferent de durata primei faze, în timp ce Ethionamidum\* trebuie continuată până la sfârșitul fazei inițiale.
  - ✓ Bedaquilinum este utilizată în primele 6 luni ale regimului oral de 9 luni, dar poate fi prelungită pentru mai mult timp în anumite circumstanțe.
  - ✓ Pentru acest regim trebuie luate în considerare mai multe criterii de eligibilitate, cu considerații suplimentare pentru utilizarea Linezolidum în loc de Ethionamidum\*e.
- **Regimuri individualizate lungi:** pentru pacienții cu TB MDR/RR care nu sunt eligibili pentru sau nu au avut un rezultat favorabil al tratamentului folosind schemele de mai sus de 6 luni sau 9 luni, au boală TB cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR) sau au intoleranță la componentele cheie ale regimurilor menționate mai sus.
- Aceste regimuri au o durată de cel puțin 18 luni și sunt concepute individual pe baza unei grupări ierarhice a medicamentelor de linia a doua TB, a profilului de rezistență la medicamente și a istoricului medical al pacientului.
- Utilizarea regimurilor mai lungi este rezervată pacienților cu TB MDR/RR care nu sunt eligibili pentru regimul de 6 luni sau 9 luni, pacienților la care aceste scheme au eșuat sau pacienților cu TB MDR/RR cu rezistență la fluorochinolone și rezistență suplimentară la medicamentele din grupa A (TB XDR). Acești pacienți vor primi apoi un regim mai lung conceput folosind gruparea prioritară de medicamente OMS recomandată în ghidurile consolidate ale OMS.

Deciziile privind regimurile adecvate trebuie luate pe baza eficacității probabile, siguranței, preferinței pacientului și a raționamentului clinic, luând în considerare și rezultatele testelor de sensibilitate, istoricul tratamentului pacientului, vârsta, severitatea și locul bolii.

**Tabelul 15. Opțiuni de regim și factori care trebuie luați în considerare pentru selectarea regimurilor de tratament pentru pacienții cu TB MDR/RR [18, 19].**

Regim	TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolona	TB pre-XDR	TB XDR	TB pulmonară extinsă	TB extrapulmonară
<b>6 luni BPaLM/BPaL</b>	Da (BPaLM)	Da (BPaL)	Nu	Da	Da - cu excepția TB SNC, TB miliară și TB osteoarticulară
<b>9 luni peroral</b>	Da	Nu	Nu	Nu	Da - cu excepția meningitei TB, TB miliară, TB osteoarticulară și TB pericardică
<b>Lung individualizat de 18 luni</b>	Da <sup>a</sup> /Nu	Da <sup>a</sup> /Nu	Da	Da	Da
Factori suplimentari care trebuie luați în considerare dacă sunt posibile mai multe regimuri	Intoleranță la medicamente sau evenimente adverse				
	Istoricul tratamentului, expunerea anterioară la medicamentele componente ale regimului sau probabilitatea eficacității medicamentului				
	Preferința pacientului sau a familiei				
	Accesul și costul medicamentelor componente ale regimului				
<sup>a</sup> Când nu au putut fi utilizate regimurile BPaLM/BPaL de 6 luni și de 9 luni.					

**Caseta 38. Regimul de 6 luni Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și Moxifloxacinum (BPaLM) [18, 19].**

Acest regim trebuie să fie alegerea inițială pentru toți pacienții eligibili diagnosticați cu TB MDR/RR.

**OMS recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum (600 mg) și Moxifloxacinum (BPaLM), mai degrabă decât regimurile de 9 luni sau lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**

Notă.

1. Testarea sensibilității la medicamente (TSM) pentru fluorochinolone trebuie efectuată la persoanele cu TB MDR/RR și, deși nu trebuie să întârzie inițierea BPaLM, rezultatele testului trebuie să ghideze decizia dacă Moxifloxacinum poate fi reținută sau trebuie să fie renunțat la regim - în cazurile de rezistență documentată la fluorochinolone, BPaL fără Moxifloxacinum ar fi inițiat sau continuat.
2. Această recomandare se aplică:
  - a. Persoanelor cu TB MDR/RR sau cu TB MDR/RR și rezistență la fluorochinolone (TB pre-XDR).
  - b. Persoanelor cu TB pulmonară confirmată și toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară).
  - c. Adulților și adolescenților cu vârsta de 14 ani și peste.
  - d. Tuturor persoanelor, indiferent de statutul HIV.



- e. Pacienților cu o expunere anterioară cu mai puțin de 1 lună la Bedaquilinum, Linezolidum, Pretomanid sau Delamanidum\*. Când expunerea este mai mare de 1 lună, acești pacienți pot primi în continuare aceste regimuri dacă a fost exclusă rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere.
3. Această recomandare nu se aplică femeilor însărcinate și care alăptează din cauza dovezilor limitate privind siguranța Pretomanidului.
4. Doza recomandată de Linezolidum este de 600 mg o dată pe zi, atât pentru regimul BPaLM, cât și pentru regimul BPaL.

### **Eligibilitate**

TSM pentru fluorochinolone trebuie efectuat la persoanele cu TB MDR/RR și, deși nu trebuie să întârzie inițierea BPaLM, rezultatele testului trebuie să ghideze decizia dacă Moxifloxacinum poate fi păstrată sau trebuie renunțată din regim - în cazuri de rezistență documentată la fluorochinolone, BPaL fără Moxifloxacinum ar fi inițiat sau continuat.

Regimul BPaLM/BPaL poate fi oferit pacienților cu TB MDR/RR în următoarele situații:

- ✓ TB pulmonară sau toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară);
  - ✓ pacientul are vârsta de 14 ani sau mai mult;
  - ✓ nicio alergii cunoscută la niciunul dintre medicamentele componente ale BPaLM;
  - ✓ nicio dovadă de rezistență la Bedaquilinum, Linezolidum, Delamanidum\* sau Pretomanid, sau pacientul nu a fost expus anterior la niciunul dintre medicamentele componente timp de 4 săptămâni sau mai mult; când expunerea la medicamentele componente este mai mare de 4 săptămâni, pacientul poate primi regimuri BPaLM dacă a fost exclusă definitiv rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere;
  - ✓ toate persoanele indiferent de statutul HIV;
  - ✓ fără TB XDR conform definițiilor OMS din 2021; și
  - ✓ pacienta nu este însărcinată sau alăptează sau, dacă pacienta este o femeie în premenopauză, este dispusă să utilizeze metode contraceptive eficiente.
- 
- În cazuri de posibilă rezistență la fluorochinolone (de exemplu, un istoric de > 4 săptămâni de utilizare a fluorochinolonei sau contact strâns cu o persoană infectată cu o tulpină rezistentă la fluorochinolone), cel mai bine este să inițiezi un regim BPaLM până când TSM pentru fluorochinolone este disponibil, pentru a decide dacă Moxifloxacinum trebuie continuat.
  - Dacă rezultatul TSM cu fluorochinolone nu este niciodată determinat sau nu este realizat, regimul BPaLM trebuie utilizat pe tot parcursul.
  - Acest lucru se face adesea chiar dacă se suspectează rezistența la fluorochinolone, deoarece toxicitatea adăugării de Moxifloxacinum este scăzută și unii pacienți cu utilizarea anterioară a fluorochinolonei sau cazuri de contact pot fi încă infectați cu tulpini sensibile.
  - Dacă rezistența este foarte probabilă (adică un tratament cu o fluorochinolone a eșuat sau pacientul este un contact apropiat cu un caz rezistent la fluorochinolone și este puțin probabil să facă tuberculoză dintr-o altă sursă sau într-un cadru cu o prevalență ridicată a rezistenței la fluorochinolone și în absența TSM) este rezonabil să se omită Moxifloxacinum și să se utilizeze regimul BPaL pentru tratament.
  - Expunerea anterioară la Delamanidum\* poate sugera rezistență încrucișată la Pretomanid, iar expunerea la Clofaziminum\* poate sugera rezistență încrucișată la Bedaquilinum. Trebuie subliniată prudență în astfel de situații și, acolo unde este posibil, dacă este disponibilă DST pentru Clofaziminum\*, Bedaquilinum sau Delamanidum\*, aceasta trebuie utilizată.

### **Alte considerații**

- Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente cunoscute de boli cardiace. Populațiile de îngrijorare includ cele cu un interval QT corectat inițial de Fridericia (QTcF) de peste 450 ms, antecedente de boală cardiacă cu episoade sincopale, aritmii semnificative, antecedente personale

sau familiale de prelungire congenitală a QTc, torsada vârfurilor (tdP), bradiaritmie. sau cardiomiopatie. Deși Bedaquilinum și Moxifloxacinum pot prelungi intervalul QTc, raportările de evenimente adverse grave și mortalitate sunt rare.

- TSM pentru fluorochinolone este puternic încurajată pentru a determina dacă Moxifloxacinum trebuie păstrată în regim; cu toate acestea, rezultatele TSM nu trebuie să întârzie inițierea tratamentului. Pentru pacienții cu TB MDR/RR confirmată, un test molecular rapid recomandat de OMS trebuie utilizat ca test rapid inițial, în detrimentul culturii și TSM fenotipică, pentru a detecta rezistența la fluorochinolone. Dacă TSM este disponibil pentru Bedaquilinum sau Linezolidum, este foarte de dorit ca acest lucru să fie efectuat și la momentul inițial. Pacienții cu tulpini rezistente la Bedaquilinum, Pretomanid sau Linezolidum trebuie să înceapă tratamentul cu un regim lung, individualizat pentru TB MDR. Pentru pacienții care depun o probă de spută pentru TSM de linia a doua pe bază de cultură la începutul tratamentului, este posibil ca rezultatele să nu fie disponibile decât după începerea tratamentului. Dacă se descoperă rezistență la oricare dintre medicamentele componente ale regimului (cu excepția Moxifloxacinum) după inițierea tratamentului, regimul trebuie întrerupt.
- Linezolidum este asociat cu anemie și trombocitopenie și trebuie acordată atenție la pacienții cu anemie. De asemenea, trebuie să se acorde atenție pacienților care au un nivel al hemoglobinei mai mic de 8 g/dL sau un număr de trombocite mai mic de 75 000/mm<sup>3</sup>. Luarea în considerare a unui regim de 9 luni sau mai lung care nu include Linezolidum poate fi o opțiune sigură.
- Pacienții cu un indice de masă corporală (IMC) foarte scăzut (<17 kg/m<sup>2</sup>) trebuie monitorizați. IMC scăzut nu trebuie să fie o contraindicație absolută în începerea regimului BPaLM/BPaL, dar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.
- Pacienții cu enzime hepatice la niveluri de trei ori mai mari decât limita superioară a normalului au fost excluși atât din studiile ZeNix, cât și TB-PRACTECAL, deoarece Bedaquilinum și Pretomanid sunt ambele asociate cu creșteri ale enzimelor hepatice.
- Linezolidum este asociat cu neuropatie periferică; prin urmare, cei cu neuropatie periferică preexistentă de gradul 3-4 trebuie tratați cu prudență atunci când încep regimul BPaLM/BPaL. Alternativ, pentru a reduce riscul de exacerbare a neuropatiei periferice, ar putea fi utilizat regimul de 9 luni cu Ethionamidum\* (și fără Linezolidum).

Vigilența sau, de preferință, înlocuirea medicamentelor trebuie luată în considerare atunci când anumite medicamente sunt prescrise concomitent cu regimul BPaLM/BPaL; de exemplu:

- Efavirenzum\* poate induce metabolizarea Bedaquilinum și terapia antiretrovirală alternativă (TAR) trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se prescrie Efavirenzum\*;
- Linezolidum este cunoscut a fi asociat cu sindromul serotoninergic; prin urmare, trebuie luată precauție cu alte medicamente serotoninergice (de exemplu sertralină și fluoxetină);
- Medicamentele concomitente care prelungesc QTc trebuie evitate dacă este posibil – astfel de medicamente necesită o vigilență suplimentară și monitorizare cu electrocardiografie (ECG) dacă sunt prescrise cu Bedaquilinum și Moxifloxacinum; de exemplu, Ondansetronum, Methadonum, Amitriptylinum și Clarithromycinum, neuroleptice-fenotiazine (de exemplu, Thioridazinum, Haloperidolum, Chlorpromazinum, Trifluoperazinum, Prochlorperazinum, Fluphenazinum, Sertindolum și Pimozidum), Chinolin, Quinacrine hydrochloridume și medicamente antiaritmice (de exemplu, Chinidinum, Procainamidum, Encainidum, Disopyramidum, Amiodaronum, Flecainidum și Sotalolum);
- Inhibitorii CYP3A4 și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu Bedaquilinum:
  - ✓ Inhibitorii CYP3A4 includ antifungice azolice (Ketoconazolum, Voriconazolum și Itraconazolum), cetolide precum Telithromycinum și antibiotice macrolide, altele decât Azithromycinum ; antifungicele azolice în general pot fi utilizate în siguranță pentru mai puțin de 2 săptămâni, în timp ce fluconazolul ar putea fi utilizat pentru mai mult de 2 săptămâni;
  - ✓ Inductorii CYP3A4 includ Phenytoinum, Carbamazepinum, Fenobarbitalum, Hypericum perforatum, rifamicinele și glucocorticoizii; și

- Medicamentele care induc mielosupresia trebuie, de asemenea, utilizate cu prudență (de exemplu, azatioprină și agenți citotoxici).

În fiecare dintre situațiile de mai sus, dacă clinicianul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscul potențial (luând în considerare și opțiunile alternative de tratament), atunci tratamentul poate continua cu prudență. Cu toate acestea, pacienții care nu sunt eligibili pentru regimul BPaLM/BPaL pot beneficia de regimul de 9 luni dacă sunt eligibili sau de regimul individualizat de tratament lung.

### Compoziția și durata regimului

- Durata tratamentului cu BPaLM - 6 luni (26 de săptămâni);
- BPaL - posibilitatea extinderii la 9 luni (39 de 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).
- În mod ideal, dozele lipsă din toate cele trei sau patru medicamente din regim trebuie evitate; cu toate acestea, dacă dozele sunt omise, orice întrerupere mai lungă de 7 zile trebuie compensată prin prelungirea 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.

### Regim BPaLM

Regimul BPaLM include patru componente - Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și moxifloxacin. Bedaquilinum, Linezolidumul și Moxifloxacinum sunt utilizate atât în regimul de 9 luni, cât și în regimurile lungi pentru TB MDR/RR. La inițierea regimului, este important să se asigure că pacienții nu au fost expuși anterior la Bedaquilinum, Linezolidum, Pretomanid sau Delamanidum\* pentru o durată mai mare de 1 lună. Când expunerea este mai mare de 1 lună, acești pacienți pot primi în continuare aceste regimuri dacă a fost exclusă rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere.

- În regimul BPaLM, Pretomanid se administrează la 200 mg o dată pe zi.
- Bedaquilinum se administrează la 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de trei ori pe săptămână după aceea, conform etichetei produsului.
- Cu toate acestea, în studiul ZeNix, Bedaquilinum a fost administrată la 200 mg pe zi timp de 8 săptămâni, urmată de 100 mg pe zi; aceasta este o modalitate alternativă de administrare a Bedaquilinum, care poate fi mai convenabilă pentru pacienți și furnizorii de servicii medicale, deoarece permite dozarea zilnică a tuturor medicamentelor pe tot parcursul regimului.
- Doza de Linezolidum este de 600 mg o dată pe zi și de Moxifloxacinum de 400 mg o dată pe zi.

### Tabelul 16. Dozarea medicamentelor componente pentru adulți și adolescenți (cu vârsta > 14 ani) pentru BPaLM

Medicament	Doza
Bedaquilinum (comprimat de 100 mg)	400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de 3 ori pe săptămână SAU 200 mg pe zi timp de 8 săptămâni, apoi 100 mg pe zi
Pretomanid (comprimat de 200 mg)	200 mg o dată pe zi
Linezolidum (comprimat de 600 mg)	600 mg o dată pe zi
Moxifloxacinum (comprimat de 400 mg)	400 mg o dată pe zi

Modificările de doză pentru Bedaquilinum, Moxifloxacinum și Pretomanid nu sunt permise. Având în vedere lipsa de dovezi pentru utilizarea altor fluorochinolone, GDG nu poate recomanda în prezent înlocuirea Moxifloxacinum cu Levofloxacinum.

Este de preferat să se continue Linezolidum la doza completă pe toată durata; cu toate acestea, doza de Linezolidum 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 reacțiilor adverse specifice sau a reacțiilor adverse grave) asociată cu Linezolidum, inclusiv nevrita optică, neuropatie periferică sau mielosupresie. Modificarea dozei de Linezolidum trebuie evitată, dacă este posibil, în primele 9 săptămâni de terapie.

### **Regimul BPaL**

- Regimul BPaL poate fi prescris celor la care s-a dovedit rezistență la fluorochinolone.
- În cazuri de posibilă rezistență la fluorochinolone (de exemplu, un istoric de > 4 săptămâni de utilizare a fluorochinolonei sau contact strâns cu o persoană infectată cu o tulpină rezistentă la fluorochinolone), cel mai bine este să utilizați regimul BPaLM până când este disponibil TSM pentru fluorochinolone, pentru a decide dacă sau nu Moxifloxacinum trebuie continuată.
- În cazul în care TSM este în așteptare, BPaLM poate fi începută, renunțând ulterior la Moxifloxacinum din regim odată ce rezistența la fluorochinolone este confirmată.
- Regimul BPaL utilizează aceleași doze pentru Pretomanid, Bedaquilinum și Linezolidum ca și regimul BPaLM.
- Dacă rezistența la fluorochinolone este dobândită în timp ce o persoană este în regimul BPaLM, în absența dovezilor de rezistență dobândită la alte medicamente, Moxifloxacinum poate fi omisă și BPaL trebuie continuat, deoarece nu există niciun beneficiu suplimentar în continuarea unui medicament inefficient care ar putea avea toxicități.
- Dacă rezistența la Bedaquilinum, Linezolidum sau Pretomanid este confirmată sau suspectată, se consideră că tratamentul a eșuat și persoanele trebuie îndrumate către regimul individualizat lung.

### **Durata tratamentului**

- La pacienții sensibili la fluorochinolone poate fi inițiat regimul BPaLM timp de 6 luni (26 de săptămâni).
- În cazul rezistenței la fluorochinolone, identificată după inițierea tratamentului, Moxifloxacinum poate fi întreruptă și regimul poate fi continuat ca BPaL.
- Când regimul este BPaL de la început sau este schimbat în BPaL, acesta poate fi prelungit la 9 luni (39 săptămâni) (continuând de la începutul terapiei cu BPaLM/BPaL). Această extindere a regimului BPaL poate apărea în cazurile în care există o lipsă de conversie a culturii sau de răspuns clinic (pe baza aprecierii clinice a medicului curant) între lunile 4 și 6.
- Întreruperea tratamentului de până la 1 lună poate fi adăugată la durata totală a tratamentului dacă este necesar să se recupereze dozele uitate.
- Întreruperea temporară a regimului complet este permisă pentru suspiciunea de toxicitate legată de medicament. Reintroducerea regimului complet ar putea fi luată în considerare după o întrerupere de cel mult 14 zile de întrerupere consecutivă a tratamentului sau până la 4 săptămâni cumulate de întrerupere neconsecutivă a tratamentului. Dozele pierdute trebuie compensate și adăugate la durata tratamentului.
- Persoanele care trec de la BPaLM la BPaL trebuie să ia în considerare data de începere a tratamentului la aceeași cu data de inițiere a BPaLM, deoarece pacientul a rămas sub tratament cu trei medicamente eficiente pe toată perioada de tratament.

### **Dozarea Linezolidum în regimul BPaLM/BPaL**

Linezolidum necesită o monitorizare semnificativă și uneori o strategie de atenuare pentru a reduce efectele adverse. Deși este de preferat să se continue Linezolidum la doza completă pe toată durata, doza de Linezolidum poate fi redusă la 300 mg sau întreruptă (și reluată atunci când este posibil) dacă există

o toxicitate semnificativă. În general, trebuie luate măsuri în felul următor pentru toxicitățile comune asociate cu Linezolidum:

- pentru nevrita optică diagnosticată la orice grad este indicată întreruperea definitivă a Linezolidum;
- pentru neuropatia periferică de gradul 2, reduceți doza de Linezolidum la 300 mg pe zi cu o posibilă întrerupere administrării medicamentelor timp de 1-2 săptămâni înainte de reducerea dozei;
- pentru neuropatia periferică de gradul 3 sau 4, în majoritatea cazurilor va fi necesară suspendarea permanentă a Linezolidum; în unele cazuri, după o întrerupere administrării medicamentelor timp de 1-2 săptămâni și revenirea la gradul 2, Linezolidumul poate fi repornit și tolerat, cu condiția să nu revină la gradul 3 sau 4 (se recomandă prudență la această abordare deoarece pacienții pot rămînea cu o neuropatie periferică permanentă severă, dureroasă și invalidantă); și
- mielosupresia (chiar de gradul 3 sau 4) este adesea reversibilă cu o scurtă întrerupere administrării medicamentelor de la 1 până la 2 săptămâni, urmată de reducerea dozei de Linezolidum la 300 mg pe zi; anemia severă poate fi necesară tratată cu transfuzii sau eritropoietină.

Evenimentele adverse au fost observate mai frecvent în regimurile care au utilizat doze mari de Linezolidum (1200 mg/zi).

### **Modificarea tratamentului**

- Gestionarea în siguranță a reacțiilor adverse poate justifica reducerea dozei sau întreruperea medicamentelor componente.
- Modificarea regimului prin întreruperea timpurie sau înlocuirea oricăruia dintre medicamentele componente poate duce la rezultate slabe ale tratamentului.
- Deși nu se recomandă modificarea dozei de Bedaquilinum și Pretomanid, modificarea dozei de Linezolidum este acceptabilă după primele 9 săptămâni de tratament în cazurile de evenimente adverse.
- Deși modificarea dozei de Linezolidum trebuie evitată în primele 9 săptămâni de terapie, acest principiu nu trebuie să depășească necesitatea de a evita dizabilitățile permanente.
- În unele circumstanțe, Linezolidum poate fi necesar să fie oprit definitiv și să fie luată o decizie cu privire la continuarea altor medicamente pentru a finaliza tratamentul sau a începe un nou tratament.
- După 9 săptămâni de administrare consecutivă de Linezolidum, doza de Linezolidum poate fi redusă la 300 mg dacă este necesar.
- Studiile farmacocinetice au sugerat că optimizarea dozei de Linezolidum poate diferi în rândul pacienților. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor (TDM) este o abordare nouă care poate fi utilizată, acolo unde este disponibilă, pentru a optimiza doza de Linezolidum și a minimiza evenimentele adverse, fără a compromite eficacitatea.
- Un studiu de strategie de dozare care evaluează datele studiului Nix-TB a sugerat că monitorizarea simptomelor neuropatiei și a nivelului de hemoglobină poate ajuta la ghidarea dozării Linezolidum pentru a evita toxicitățile. O scădere a nivelului hemoglobinei cu 10% sau mai mult după 4 săptămâni de tratament poate ajuta la identificarea celor cu risc crescut de anemie severă.

În ceea ce privește oprirea oricărui medicament component al regimului BPaLM/BPaL din cauza toxicității severe, trebuie luați în considerare următorii factori:

- dacă fie Bedaquilinum, fie Pretomanid trebuie întrerupt definitiv, întregul regim BPaLM/BPaL trebuie, de asemenea, întrerupt;
- dacă Linezolidumul este întrerupt definitiv în primele 9 săptămâni consecutive de tratament, întregul regim trebuie întrerupt;
- dacă Linezolidum este oprit în ultimele săptămâni ale regimului, cu durata totală rămasă a regimului care nu depășește 8 săptămâni, regimul poate fi considerat a fi finalizat cu medicamentele componente rămase; și
- dacă Moxifloxacinum în monoterapie este întreruptă, regimul poate fi continuat ca regim BPaL.

Dacă Linezolidum (sau oricare dintre medicamente) este întrerupt intermitent și începe cu regimul BPaLM/BPaL, poate exista îngrijorare pentru dezvoltarea rezistenței la celelalte medicamente

componente din regim. Acest lucru poate fi o preocupare mai mare pentru pacienții care primesc BPaL, deoarece în timpul întreruperii unui singur medicament, regimul va consta din doar două medicamente eficiente. Rezistența dobândită la cei doi agenți rămași în cazurile TB pre-XDR poate fi catastrofală atât pentru pacient, cât și pentru societate.

Deși nu există un număr specific de doze omise care să indice automat când un regim BPaLM/BPaL ar trebui considerat ineficient și ar trebui utilizat în schimb un regim individualizat mai lung, trecerea la un regim individualizat trebuie luată în considerare atunci când:

- are loc mai mult de 2 săptămâni de întrerupere consecutivă a tratamentului a tuturor medicamentelor din regim; sau
- are loc mai mult de 4 săptămâni cumulate de întrerupere neconsecutivă a tratamentului a tuturor medicamentelor din regim.

Prelungirea BPaL la 9 luni trebuie făcută cu prudență la pacienții cu un număr mare de doze omise de Linezolidum - trecerea la un regim individualizat lung poate fi luată în considerare în loc de prelungirea BPaL.

#### **Câteva exemple de modificări ale dozării Linezolidum în cadrul regimului BPaLM/BPaL**

- Un pacient diagnosticat cu TB MDR/RR (pe baza rezultatelor GeneXpert) finalizează 4 săptămâni de tratament cu BPaLM, cu 600 mg Linezolidum, când prezintă simptome de parestezie severă la nivelul picioarelor, împiedicându-i să-și îndeplinească activitățile zilnice. Aceasta reacție adversă necesită întreruperea tratamentului cu Linezolidum în primele 9 săptămâni de tratament. Deoarece era necesară întreruperea definitivă a Linezolidum, întregul regim trebuie întrerupt și trebuie început un nou regim.
- Un pacient care finalizează tratament cu BPaL, cu 600 mg Linezolidum, pentru TB MDR/RR cu rezistență la fluorochinolonă, prezintă nevrită optică de gradul 3 în săptămâna 20 de terapie. Linezolidum trebuie oprit definitiv; cu toate acestea, deoarece mai sunt mai puțin de 8 săptămâni de tratament, pacientul finalizează încă 6 săptămâni de terapie cu Bedaquilinum și Pretomanid și are o cultură de spută negativă la sfârșitul a 26 de săptămâni, obținând un rezultat de succes al tratamentului cu terapia BPaL. Nevrita optică se ameliorează lent după încetarea tratamentului cu Linezolidum.

#### **Întreruperea tratamentului**

- Regimul BPaLM/BPaL poate fi necesar să fie întrerupt la unii pacienți.
- În astfel de cazuri, pacienții trebuie evaluați și tratamentul trebuie trecut la un regim individualizat lung, pe baza recomandărilor pentru proiectarea regimului folosind gruparea prioritară a medicamentelor.
- Cele mai frecvente situații în care regimul poate fi întrerupt sunt eșecul tratamentului, incapacitatea de a utiliza Linezolidum timp suficient din cauza reacțiilor adverse (discutate mai sus) sau sarcina care apare în timpul tratamentului.
- **Pentru pacientele care rămân însărcinate în timpul tratamentului, va fi necesară întreruperea regimului BPaLM/BPaL și prescrierea unui alt regim.**

#### **Persoanele care trăiesc cu HIV**

- PTH pot fi înscrși în regimul BPaLM/BPaL, indiferent de numărul de CD4; cu toate acestea, trebuie avut precauții când numărul de CD4 este sub 100 celule/mm .
- Este important să se ia în considerare interacțiunile medicament-medicament atunci când se administrează în combinație medicamente antituberculoase și HIV.
- Medicamentul antiretroviral Efavirenzum\* induce metabolismul Bedaquilinum, astfel încât administrarea sa concomitentă cu Bedaquilinum poate duce la o expunere redusă la Bedaquilinum și la pierderea activității; prin urmare, coadministrarea trebuie evitată.

- De asemenea, Efavirenzum\* reduce semnificativ concentrația Pretomanid; prin urmare, ar trebui utilizat un agent antiretroviral alternativ (potențial Dolutegravirum, deși în prezent nu există dovezi suficiente pentru acest lucru) dacă se ia în considerare Pretomanid sau regimul BPaLM/BPaL.
- Ritonavirumul poate crește expunerea la Bedaquilinum, ceea ce ar putea crește riscul de reacții adverse legate de Bedaquilinum; cu toate acestea, riscul crescut nu a fost observat în studiile care au administrat ambele medicamente concomitent.
- Persoanele cărora li se prescriu atât Bedaquilinum, cât și Ritonavirum trebuie monitorizate îndeaproape pentru evenimente adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc.
- Regimurile care includ Zidovudinum trebuie evitate, dacă este posibil, deoarece atât Zidovudinum\*, cât și Linezolidum pot provoca toxicitate pentru nervii periferici și se știe că au toxicitate încrucișată pentru mielosupresie.

## Monitorizarea tratamentului

### Monitorizarea răspunsului la tratament și atribuirea rezultatelor

- Răspunsul la tratament trebuie monitorizat pe baza microscopiei și culturii lunare a microscopiei sputei (ideal la aceeași frecvență).
- Persoanele care primesc regimul BPaLM/BPaL trebuie monitorizate pentru a evalua eficacitatea și siguranța regimului.
- Având în vedere că regimul BPaLM/BPaL este un regim nou și scurt, care include medicamente noi, este, de asemenea, important să urmăriți pacienții după finalizarea tratamentului, pentru a vă asigura că nu există recidive ale tratamentului sau evenimente adverse neașteptate.

Definiția actualizată a eșecului tratamentului include situațiile în care regimul de tratament al unui pacient a fost întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim de tratament, din cauza oricăreia dintre următoarele:

- **Reacții adverse la medicament** - Dacă Bedaquilinum sau Pretomanid trebuie suspendate definitiv din cauza toxicității severe, va trebui întreruptă întregul regim și va trebui luată în considerare un regim de tratament individualizat mai lung. În cazul în care Moxifloxacinum în monoterapie trebuie suspendată în regimul BPaLM, regimul poate fi continuat ca regim BPaL. Dacă Linezolidumul în monoterapie trebuie suspendat atunci când timpul rămas pentru finalizarea regimului este mai mic de 8 săptămâni, tratamentul trebuie finalizat cu medicamentele rămase în regim.
- **Răspuns bacteriologic sau clinic slab la tratament** - Dacă există dovezi bacteriologice de culturi pozitive persistente sau răspuns clinic slab, trebuie luată în considerare o schimbare a regimului de tratament. Eșecul bacteriologic pentru BPaLM/BPaL este marcat de 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). În cazul în care o persoană nu răspunde la regimul BPaLM/BPaL, pacientul trebuie transferat la un regim individualizat lung și trebuie să i se acorde suport adecvat pentru tratament. La astfel de pacienți, TSM, acolo unde este disponibil, este important pentru a ghida proiectarea următorului regim.
- **Rezistența medicamentoasă dobândită la medicamente în regimul BPaLM/BPaL** - Dacă rezistența la medicamentele componente BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) este dobândită în timpul tratamentului (adică TSM inițial este susceptibil și monitorizarea culturii demonstrează rezistență), va fi necesar să se întrerupă regimul.

În cele din urmă, există dovezi tot mai mari ale rezistenței la Bedaquilinum și la Linezolidum care sunt exprimate în tulpinile de *M. tuberculosis*, în special pentru cei care au fost expuși anterior la oricare dintre medicamente. Capacitatea de a monitoriza apariția rezistenței cu TSM va fi esențială în controlul, tratarea și prevenirea apariției și răspândirii tulpinilor rezistente de infecție.

### Monitorizarea siguranței

Supravegherea activă a evenimentelor adverse este esențială pentru a asigura siguranța și pentru a minimiza morbiditatea pe termen scurt și lung a pacienților. Pacienții trebuie să fie supuși unei evaluări

adecvate la începutul tratamentului (de referință) și în timpul tratamentului și după tratament. Programul de monitorizare trebuie să ia în considerare următoarele:

- monitorizarea de laborator și ECG trebuie continuată la intervale lunare pe durata tratamentului (adică 9 luni în cazul prelungirii tratamentului);
- în cazul tulburărilor electrolitice, anomaliilor hematologice sau ECG se pot efectua monitorizări mai frecvente; și
- monitorizarea mai frecventă poate fi recomandabilă în situații specifice; de exemplu, la persoanele în vârstă, persoanele cu HIV, cei afectați de hepatită (cauzată de virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C), cei cu diabet zaharat, cei cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă sau cei cu insuficiență inițială anemie sau tulburări de vedere (de exemplu, glaucom, cataractă sau daltonism).

**Tabelul 17.** Un exemplu de program al examinărilor de monitorizare inițiale, de rutină și post-tratament pentru regimul BPaLM/BPaL

Examinare	Prima vizită	2 săptămâni	La fiecare 3 luni	Lunar	Finele tratamentului	6 și 12 luni posttratament
<b>Investigații clinice</b>						
Evaluarea clinică	+	+		+	+	+
Evaluarea psihosocială <sup>b</sup>	+	+		+	+	+
Greutate /IMC	+	+		+	+	+
Stare de performanță	+					
Scening pentru neuropatia periferică	+	+		+	+	
Scening pentru acuitatea vizuală și percepția culorii	+	+		+	+	
Monitorizarea și evaluarea reacțiilor adverse	+	+		+	+	+
Consultația la finele tratamentului					+	+
<b>Investigații bacteriologice</b>						
Microscopia	+			+	+	+
Cultura	+			+	+	+
TSM <sup>c</sup>				dacă microscopia sau cultura este pozitivă		
	+			+	+	+
Alt material patologic (microscopia, cultura, TSM)	+			dacă nu există un răspuns documentat la tratament		
				+	+	+



Investigații radiologice, ECG și de laborator							
Radiografia cutiei toracice	+			+		+	
ECG	+	+		+	+		
Analiza generală de sânge	+	+		+	+		
Probele hepatice (AST, ALT și bilirubină)	+	+		+	+		
Electrolitii serici	+						
Ureea, creatinina	+						
Test de sarcină	+						
Teste HIV/HVB/HVC	+						
Glicemia/HbA1c	+						

<sup>a</sup> Semne vitale, screening-ul simptomelor TB, durere, greață, pofta de mâncare, diaree și candidoză. Evaluarea clinică trebuie să se concentreze pe monitorizarea răspunsului la tratament și abordarea simptomelor comune asociate cu tratamentul TB și utilizarea pe termen lung a medicamentelor, cu scopul de a sprijini aderența.

<sup>b</sup> Securitatea alimentară, locuința, starea mentală și consumul substanțelor. Evaluarea psihosocială trebuie să ofere o oportunitate de a evalua factorii de susținere pentru aderența la tratament și trebuie să fie direct legată de intervențiile relevante ori de câte ori este posibil.

<sup>c</sup> În mod ideal, pacientul trebuie să aibă la momentul inițierii tratamentului un test molecular rapid recomandat de OMS (pentru rezistența la Rifampicinum\* și fluorochinolone). Alte investigații, dacă sunt disponibile, includ TSM de linia a doua bazată pe cultură, secvențierea de generație următoare și TSM pentru medicamentele componente BPALM.

### Caseta 39. Regimul peroral de 9 luni [18, 19].

- **OMS recomandă utilizarea regimului peroral de 9 luni, mai degrabă decât regimurilor lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR și la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**
- Regimul peroral de 9 luni cuprinde Bedaquilinum (utilizată timp de 6 luni), în asociere cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Ethionamidum\*, Ethambutolum, Isoniazidum\* (doză mare), Pyrazinamidum și Clofaziminum\* (timp de 4 luni, cu posibilitatea de extindere la 6 luni, dacă pacientul rămâne cu frotiu pozitiv la sfârșitul a 4 luni); urmat de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum și Pyrazinamidum (timp de 5 luni). Ethionamidum\* poate fi înlocuită cu 2 luni de Linezolidum (600 mg pe zi).
- La pacienții eligibili cu TB MDR/RR, poate fi utilizat regimul peroral de 9 luni și că 2 luni de Linezolidum pot fi utilizate ca alternativă la 4 luni de Ethionamidum\* în decurs de 9 luni acest regim scurt.

#### Eligibilitate

Pentru acest regim trebuie luate în considerare mai multe criterii de eligibilitate, cu considerații suplimentare pentru utilizarea Linezolidum în locul Ethionamidum\*.

Regimul peroral de 9 luni (fie cu Ethionamidum\*, fie cu Linezolidum) poate fi oferit următorilor pacienți cu TB MDR/RR (unde a fost confirmată rezistența la cel puțin Rifampicinum\* și a fost exclusă rezistența la fluorochinolone):

- Pacienților fără rezistență documentată sau suspectată ineficacitate a Bedaquilinum, Clofaziminum\* sau Ethionamidum\* sau Linezolidum (oricare dintre acestea este luat în considerare pentru includerea în regim);
- pacienților care nu au fost expuși la un tratament anterior cu Bedaquilinum, fluorochinolone, Clofaziminum\* sau Ethionamidum\* sau Linezolidum (oricare dintre acestea este considerat pentru includerea în regim) pentru mai mult de 1 lună - când expunerea anterioară la medicament este mai mare de 1 lună, pacienții pot primi în continuare acest regim dacă a fost exclusă rezistența la medicamentul specific cu o astfel de expunere;
- pacienților fără boală TB extinsă sau severă și fără TB extrapulmonară severă;
- persoanelor care trăiesc cu sau fără HIV;
- femeilor însărcinate sau care alăptează: aceste paciente pot fi considerate eligibile pentru regimul de 9 luni care conține Linezolidum, dar nu trebuie să primească regimul de 9 luni care conține Ethionamidum\*; și
- adulților fără confirmare bacteriologică a TB sau tipul de rezistență, dar care necesită tratament TB MDR/RR pe baza semnelor și simptomelor clinice ale TB (inclusiv constatări radiologice) și antecedente de contact cu cineva cu TB MDR/RR confirmată: acești pacienți pot fi eligibil pentru acest regim pe baza profilului de rezistență la medicamente al izolatului obținut din cazul indice cel mai probabil.

Linezolidum este asociat cu o toxicitate considerabilă, ceea ce necesită o monitorizare atentă a semnelor de suprimare a măduvei osoase și neuropatii. Nevrita optică și neuropatiile periferice tind să fie raportate după 2 luni de tratament cu Linezolidum, în timp ce mielosupresia este semnificativ dependentă de doză și este mai probabil să apară în primele 2 luni de expunere la medicament. Cu toate acestea, Linezolidum este mult mai eficient decât Ethionamidum\* și ajută la menținerea unui regim relativ eficient, în special în cazurile de TB MDR/RR unde sunt așteptate rezultatele TSM fenotipice pentru a confirma sensibilitatea la fluorochinolone. Prin urmare, regimul peroral de 9 luni care conține Linezolidum (în loc de Ethionamidum\*) trebuie oferit ori de câte ori este posibil pacienților care îndeplinesc criteriile de eligibilitate de mai sus, precum și următoarele:

- ✓ hemoglobina serică peste 8 g/dL, neutrofile peste  $0.75 \times 10^9/L$  și trombocite peste  $150 \times 10^9/L$  la începutul tratamentului; și
- ✓ nicio dovadă de neuropatie periferică severă, sau vreun semn sau suspiciune de nevrită optică, la începutul tratamentului.
- Regimul peroral de 9 luni cu Ethionamidum\* în loc de Linezolidum sau un regim lung fără Linezolidum pot fi opțiuni mai potrivite pentru pacienții cu hemoglobină, neutrofile sau trombocite foarte scăzute, neuropatie periferică severă sau îngrijorări privind vederea.
- Neuropatia periferică ușoară sau moderată (gradul 1 sau 2) poate fi, de asemenea, un motiv suficient pentru a oferi un regim de 9 luni care utilizează Ethionamidum\*, pe baza preferinței pacientului după ce a discutat despre riscurile și beneficiile neincluzării Linezolidum. Regimul care conține Ethionamidum\* trebuie evitat la femeile însărcinate sau care alăptează.
- Decizia cu privire la regimul care oferă cea mai bună opțiune de vindecare la un pacient poate depinde și de alte considerente; de exemplu, preferințele pacienților și ale medicilor, povara de pastile, formele medicamentoase, datele TSM, fezabilitatea monitorizării reacțiilor adverse ale medicamentelor și disponibilitatea serviciilor de transfuzie de sânge sau a serviciilor de oftalmologie, dacă este necesar.
- Dacă regimul peroral de 9 luni TB MDR/RR (cu Linezolidum sau Ethionamidum\*) nu poate fi utilizat, pacientul trebuie reevaluat pentru eligibilitatea sa pentru un alt regim adecvat, fie BPaLM/BPaL, fie un regim lung pentru TB MDR.

### **Rezultate TSM**

- Regimul peroral de 9 luni nu este adecvat pentru tratamentul pacienților cu TB pre-XDR sau TB XDR. De asemenea, nu este adecvat pentru tratarea TB MDR/RR care are atât mutații inhA, cât și mutații katG.
- Prin urmare, TSM este recomandat la sau înainte de începerea acestui regim pentru a exclude rezistența la cel puțin fluorochinolone și pentru a determina mutațiile care conferă rezistență la Isoniazidum\*.

- Rezultatele TSM nu trebuie să întârzie începerea unui regim adecvat de tratament TB MDR/RR, în special dacă TSM se bazează pe metode fenotipice.
- Cu condiția să nu existe antecedente sau dovezi de expunere la TB MDR/RR rezistentă la fluorochinolone, regimul de 9 luni care conține Linezolidum (în loc de Ethionamidum\*) poate fi început la pacienții eligibili cu TB care este rezistentă la cel puțin Rifampicinum\* în așteptarea rezultatelor TSM la fluorochinolone.
- Dacă un regim de 9 luni care conține Linezolidum nu poate fi oferit în așteptarea rezultatelor TSM la fluorochinolone (de exemplu, din cauza contraindicațiilor la Linezolidum), atunci pacientul poate începe un regim eficient lung, cu opțiunea de a trece la un regim de 9 luni care conține Ethionamidum\*, dacă rezistența la fluorochinolone este exclusă definitiv odată ce rezultatele TSM devin disponibile în prima lună de tratament și toate celelalte criterii de eligibilitate sunt îndeplinite. Linezolidum poate oferi o anumită protecție inițială împotriva rezistenței la fluorochinolone, încă nedetectată, la începutul tratamentului, dar Ethionamidum\* probabil nu oferă același nivel de protecție; prin urmare, regimul de 9 luni care conține Ethionamidum\* trebuie luat în considerare numai dacă sunt disponibile rezultate TSM la fluorochinolone și indică sensibilitatea la fluorochinolone înainte de inițierea acestui regim.
- LPA, MTBDRplus, este utilizat pe scară largă pentru a detecta mutațiile care conferă rezistență la Isoniazidum\*, precum și la Rifampicinum\*; cu toate acestea, acest test poate fi înlocuit cu cartușul de test Xpert MTB-XDR. Folosind platforma GeneXpert®, acest test detectează mutațiile asociate cu rezistența la Isoniazidum\*, fluorochinolone, medicamente injectabile de linia a doua și Ethionamidum\* într-un singur test. Rezultatul rezistenței la Isoniazidum\* este raportat ca „nivel înalt” sau „nivel scăzut” pe această platformă și poate fi necesară expertiză suplimentară de laborator pentru a identifica mutațiile specifice care conferă rezistență la Isoniazidum\* și Ethionamidum\*. În general, izolatele TB RR raportate că au rezistență la Isoniazidum\* „la nivel înalt”, precum și rezistența la Ethionamidum\* ar putea fi presupusă că au atât mutații inhA, cât și mutații katG, iar regimul de 9 luni poate să nu fie adecvat pentru tratament în aceste cazuri.
- Metodele de testare moleculară au o sensibilitate mai mică pentru detectarea rezistenței la Isoniazidum\* decât metodele fenotipice; prin urmare, în prezența TB RR, sensibilitatea la Isoniazidum\* demonstrată prin testarea genotipică trebuie confirmată fenotipic înainte ca o doză normală de Isoniazidum\* să fie utilizată în cadrul regimului peroral de 9 luni.
- Rezistența la Isoniazidum\* la nivel scăzut este conferită atunci când sunt prezente numai mutații inhA, iar rezistența la nivel înalt este conferită atunci când sunt prezente mutații în gena katG. Mutațiile la nivelul regiunii promotorului inhA sunt, de asemenea, asociate cu rezistența la Ethionamidum\* și Protionamidum\*. Dozele mari de Isoniazidum\* (15-20 mg/kg) sunt în general considerate a fi eficiente în prezența rezistenței la Isoniazidum\* la un nivel scăzut atunci când sunt utilizate ca parte a terapiei combinate, dar eficacitatea dozelor mari de Isoniazidum\* în prezența mutațiilor katG rămâne neclară.
- Cu toate acestea, Isoniazidum\* în doză mare este întotdeauna inclusă în regimul peroral de 9 luni dacă oricare dintre mutații (dar nu ambele) este prezentă. Prezența mutațiilor în ambele regiuni (adică promotorul inhA și genele katG) sugerează că nici Isoniazidum\* în doză mare, nici tioamidele nu pot fi eficiente și, prin urmare, regimul peroral de 9 luni nu este adecvat în aceste cazuri.
- În absența informațiilor despre rezistența la Isoniazidum\* sau tipul de mutație în cazul unui pacient individual, cunoașterea prevalenței ambelor mutații în rândul tulpinilor TB RR care circulă local (de exemplu, din DRS în cadrul epidemiologic relevant) poate, de asemenea, să informeze deciziile cu privire la care regimul de tratament ar fi cel mai potrivit.
- TSM pentru Pyrazinamidum și Ethambutolum nu se efectuează în mod obișnuit în majoritatea situațiilor și aceste rezultate nu afectează eligibilitatea pentru regimul oral de 9 luni.
- Nu există metode rapide de depistare a rezistenței *M. tuberculosis* la Clofaziminum\*, Linezolidum și Bedaquilinum; cu toate acestea, au fost stabilite concentrațiile critice pentru MGIT, permițând efectuarea TSM fenotipic. În mod ideal, DST fenotipică pentru Clofaziminum\*, Linezolidum și Bedaquilinum trebuie efectuată în momentul inițierii tratamentului sau din prima tulpină izolată din probele pacienților în timpul monitorizării tratamentului.

- Dacă rezistența la aceste medicamente este detectată în izolatele obținute de la pacienții cu TB MDR/RR, nu trebuie oferit regimul peroral de 9 luni sau pacientul trebuie să treacă la un regim lung de tratament individualizat.
- În absența TSM pentru Bedaquilinum, Linezolidum și Clofaziminum\*, deciziile de tratament se vor baza pe probabilitatea eficacității acestor medicamente, pe baza istoricului clinic al unui pacient și a datelor de supraveghere din țară sau regiune.

### Compoziția și durata regimului

Cele două variante ale regimului de 9 luni TB MDR/RR recomandat de OMS în 2022 sunt descrise mai jos.

#### Varianta cu Ethionamidum\*

Varianta cu Ethionamidum\* implică inițierea Bedaquilinum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethionamidum\*, Ethambutolum, Isoniazidum\* (doză mare) și Pyrazinamidum. Toate cele șapte medicamente sunt administrate timp de 4 luni, cu posibilitatea de a se prelungi până la 6 luni dacă sputa pacientului rămâne bacteriologic pozitivă la sfârșitul celei de-a patra luni de tratament. Ethionamidum\* și Isoniazidum\* în doze mari se renunță după 4 sau 6 luni, în funcție de decizia de prelungire a tratamentului pe baza statusului frotiului la luna 4 de tratament. Aceasta este urmată de 5 luni de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum și Pyrazinamidum. Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni, dar poate fi prelungită până la 9 luni, mai ales dacă faza inițială este prelungită de la 4 la 6 luni din cauza lipsei de conversie a sputei în luna 4.

Regimul este rezumat astfel:

**4-6 Bdq<sub>(6 m)</sub>-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

**Faza inițială: 4-6 Bdq<sub>(6 m)</sub>-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto**

**Faza de continuare: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

#### Varianta cu Linezolidum

Varianta cu Linezolidum implică inițierea Bedaquilinum, Linezolidum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum, Isoniazidum\* (doză mare) și Pyrazinamidum. Linezolidum se administrează numai în primele 2 luni de tratament. Monitorizarea clinică și hematologică este crucială pentru a detecta precoce evenimentele adverse asociate Linezolidum, în special evenimentele hematologice (scăderea bruscă sau semnificativă a hemoglobinei, neutrofilelor sau trombocitelor). După primele 2 luni, restul de șase medicamente sunt administrate pentru încă 2 luni (cu posibilitatea de a prelungi cu încă 2 luni dacă sputa pacientului rămâne bacteriologic pozitivă la sfârșitul celei de-a patra luni de tratament). Doza mare de Isoniazidum\* se renunță după 4 sau 6 luni, în funcție de decizia de prelungire a tratamentului pe baza rezultatului frotiului la luna a 4-a de tratament. Aceasta este urmată de 5 luni de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum\*, Ethambutolum și Pyrazinamidum. Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni, dar poate fi prelungită la 9 luni, mai ales dacă faza inițială este prelungită de la 4 la 6 luni din cauza unui rezultat pozitiv al frotiului de spută în luna 4.

Regimul este rezumat astfel:

**4-6 Bdq<sub>(6 m)</sub>-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

**Faza inițială: 4-6 Bdq<sub>(6 m)</sub>-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh**

**Faza de continuare: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**

#### Alegerea fluorochinolonei

În ceea ce privește alegerea fluorochinolonei, fie Levofloxacinum, fie Moxifloxacinum pot fi utilizate în regimul peroral de 9 luni, deoarece au demonstrat o eficacitate similară pentru tratarea TB MDR/RR. Deși Levofloxacinum are ca rezultat o povară mai mare a comprimatelor, este adesea preferată deoarece Moxifloxacinum este asociată cu un risc mai mare de prelungire a intervalului QT. Semnificativă clinic, prelungirea severă a intervalului QT este relativ mai puțin frecventă în rândul pacienților tratați cu regimuri perorale de 9 luni. Cu toate acestea, efectul aditiv al administrării concomitente a altor

medicamente care prelungesc intervalul QT (de exemplu Bedaquilinum și Clofaziminum\*) în cadrul regimului scurt trebuie luat în considerare atunci când se decide asupra unui regim adecvat pentru pacienții individuali cu alți factori de risc pentru cardiotoxicitate.

### **Doza și frecvența administrării medicamentelor**

Dozele tuturor medicamentelor incluse în ambele variante ale regimului peroral de 9 luni sunt prezentate în anexă. Majoritatea medicamentelor, cu excepția Bedaquilinum, sunt administrate o dată pe zi, 7 zile pe săptămână. În regimul de 9 luni, Bedaquilinum se administrează inițial zilnic, cu o doză de încărcare mai mare în primele 2 săptămâni, urmată de o doză de întreținere mai mică în 3 zile pe săptămână (cu cel puțin 48 de ore între doze) ulterior. Dacă o doză de Bedaquilinum este omisă în faza de încărcare de 2 săptămâni, doza omisă nu trebuie recuperată și pacientul poate continua programul zilnic de dozare. Dacă o doză de Bedaquilinum este omisă în faza de întreținere, dar este reținută în acea perioadă de administrare de 48 de ore, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar următoarea doză trebuie ajustată pentru a fi luată 48 de ore mai târziu, cu reluarea dozei obișnuite de trei ori - programul de dozare săptămânal ulterior. De exemplu, dacă Bedaquilinum este administrat în fiecare luni, miercuri și vineri, atunci dacă doza de miercuri este omisă, aceasta poate fi luată în continuare joi, iar apoi următoarea doză trebuie luată sâmbătă, cu revenirea la programul obișnuit de dozare luni. Dacă Bedaquilinum este întreruptă mai mult de 2 săptămâni (dar <8 săptămâni) în timpul fazei de întreținere a dozării, medicamentul trebuie reîncărcat la doza zilnică mai mare timp de 7 zile înainte de a relua programul de administrare de trei ori pe săptămână. Dacă Bedaquilinum este întreruptă pentru mai puțin de 2 săptămâni consecutive în timpul fazei de întreținere, nu este necesară reîncărcarea. Dacă Bedaquilinum este întreruptă mai mult de 8 săptămâni consecutive, atunci pacientul și planul de tratament trebuie reevaluate, deoarece pacientul nu va mai fi eligibil să continue sau să reia regimul peroral de 9 luni.

### **Modificări de regim**

Regimul de 9 luni pentru tratamentul TB MDR/RR trebuie implementat ca un pachet standardizat. Nu este recomandabil să schimbați compoziția regimului sau durata fazei inițiale sau a fazei de continuare, cu câteva excepții, după cum urmează:

- Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni, dar poate fi prelungită la 9 luni dacă faza inițială a regimului este prelungită de la 4 la 6 luni din cauza frotiurilor de spută pozitive la luna a 4-a de tratament.
- Linezolidum se administrează doar 2 luni (în loc de 4-6 luni de Ethionamidum\*). Dacă dozele ocazionale de Linezolidum sunt omise în acest timp, dozele uitate pot fi adăugate la sfârșitul perioadei de 2 luni dacă pacientul tolerează bine medicamentul; cu toate acestea, odată ce rezistența la fluorochinolone a fost exclusă definitiv, este posibil să nu fie strict necesar să se recupereze dozele omise. Doza de Linezolidum nu trebuie redusă la mai puțin decât doza recomandată pentru a reduce severitatea reacțiilor adverse. Dacă doza completă de Linezolidum (600 mg la adulți) nu este tolerată în primele 2 luni complete de tratament (în afară de dozele ocazionale uitate, care pot fi adăugate la sfârșitul perioadei de 2 luni), atunci pacientul trebuie trecut la un regim de 9 luni care conține Ethionamidum\* (cu condiția ca sensibilitatea la fluorochinolone să fie confirmată și pacienta să nu fie gravidă) sau la un regim lung individualizat fără Linezolidum. În cazurile selectate în care riscul de rezistență nedetectată la fluorochinolone și alte medicamente antituberculoase de linia a doua este foarte scăzut și pacientul nu poate tolera Linezolidum, dar ar beneficia foarte mult de un regim scurt (de exemplu, populații migrante și copii), medicul curant poate: după ce ați cântărit riscurile și beneficiile, alegeți să opriți Linezolidum înainte de 2 luni și să continuați regimul peroral de 9 luni, cu o monitorizare atentă pentru recidivă sau recurență.
- Protionamidum\* poate fi utilizată în locul Ethionamidum\*.
- Moxifloxacinum poate fi utilizată în locul Levofloxacinum, cu condiția monitorizării atente a ECG.
- Dacă, din orice motiv, un pacient nu poate tolera Pyrazinamidum sau Ethambutolum în timpul regimului de 9 luni, atunci unul (dar numai unul) dintre aceste medicamente poate fi suspendat în timpul fazei de continuare fără a necesita trecerea la un regim lung. Dacă două sau mai multe dintre aceste medicamente nu sunt tolerate în cadrul regimului de 9 luni, tratamentul va trebui să treacă la un regim lung. Dacă oricare dintre celelalte medicamente din cadrul regimului de 9 luni (Bedaquilinum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Linezolidum/Ethionamidum\* sau

Clofaziminum\*) este întrerupt devreme din cauza toxicității sau intoleranței, atunci pacientul va trebui, de asemenea, să treacă la un nou regim. Pacienții care trec la un nou regim din cauza toxicității sau intoleranței trebuie raportați ca „tratamentul eșuat”.

- La a patra lună de tratament în regim de 9 luni, decizia de prelungire a fazei inițiale de la 4 la 6 luni se bazează pe rezultatele frotiului de sputa a specimenului a pacientului. Dacă este frotiul negativ în luna 4 (indiferent de rezultatele frotiului la începutul tratamentului), pacientul poate trece la faza de continuare a tratamentului. Dacă frotiul este pozitiv în luna 4, faza inițială este prelungită la 6 luni. Durata fazei de continuare rămâne fixată la 5 luni.
- La a șasea lună de tratament trebuie să fie disponibile rezultatul culturii din specimenul prelevat în luna 4 și eventual luna 5, precum și rezultatele frotiului din probele prelevate în lunile 5 și 6.
- Dacă cultura din luna 4 este pozitivă pentru *M. tuberculosis*, clinicianul trebuie să efectueze o evaluare completă pentru a evalua eșecul tratamentului - aceasta implică o evaluare clinică cuprinzătoare, o revizuire a aderenței la tratament pentru a aborda provocările specifice, evaluare radiologică și colectarea unei alte probe respiratorii pentru evaluarea bacteriologică, precum și repetarea TSM a celei mai recente culturi pozitive pentru a testa rezistența emergentă la medicamentele antituberculoase de linia a doua. În mod similar, dacă rezultatele culturii din lunile 5 și 6 rămân pozitive în mod persistent, trebuie suspectat eșecul tratamentului, în special dacă pacientul a avut o aderență suboptimă la tratament sau prezintă alte semne de răspuns clinic sau radiologic slab la tratament.

#### **Comutarea între regimurile de tratament**

- Dacă un pacient începe regimul de 9 luni TB MDR/RR, dar ulterior se constată că nu este eligibil după detectarea rezistenței *M. tuberculosis* la fluorochinolone, pacientul trebuie să treacă la un regim diferit. Acești pacienți ar putea fi eligibili pentru un regim BPaL de 6 luni dacă expunerea lor anterioară la Bedaquilinum și Linezolidum a fost mai puțin de 1 lună și nu există rezistență demonstrată la niciuna dintre componentele regimului BPaL. Regimul BPaL poate fi luat în considerare numai dacă pacientul îndeplinește criteriile de eligibilitate și regimul este disponibil și fezabil în context.
- În cazurile în care un pacient eligibil începe un regim de 9 luni TB MDR/RR, dar o rezistență suplimentară este detectată mai târziu în timpul tratamentului (după ce TSM inițial a indicat sensibilitatea la medicamentele din grupele A și B), se poate presupune că rezistența a apărut în acea perioadă de expunere la medicamente; astfel de pacienți trebuie luați în considerare pentru un rezultat al tratamentului de eșec și nu trebuie să continue cu regimul de 9 luni. Regimul BPaL de 6 luni nu trebuie oferit acestor pacienți, deoarece este posibil să fi avut loc amplificarea la Linezolidum și Bedaquilinum, medicamente cheie în regimul BPaLM/BPaL. Pacientul trebuie să treacă la un regim lung individualizat, cu TSM fenotipică repetată pentru a ghida compoziția regimului lung.
- Pacienții care încep un regim de BPaLM/BPaL de 6 luni pot trece la regimul de 9 luni peroral, dacă este necesar, cu condiția să îndeplinească criteriile de eligibilitate necesare pentru regimul de 9 luni. Acest lucru poate fi justificat atunci când toxicitatea la Linezolidum se dezvoltă devreme în regimul BPaLM/BPaL și necesită un regim de 9 luni cu Ethionamidum\*.
- Pacienții care încep cu un regim lung, dar care ulterior sunt eligibili pentru regimul peroral de 9 luni pot trece la regimul de 9 luni dacă acest lucru se face în prima lună de la începerea tratamentului. Există puțină experiență în trecerea de la regimuri lungi la regimuri scurte în acest fel; prin urmare, monitorizarea clinică și colectarea adecvată a datelor sunt importante pentru a informa recomandările viitoare de tratament.
- Pacienții care nu au fost monitorizați după începerea regimului peroral de 9 luni sunt probabil să fi avut mai mult de 1 lună de expunere la medicamente cheie în cadrul regimului de 9 luni. În cazul în care astfel de pacienți revin la îngrijire și necesită tratament TB MDR/RR în viitor, regimul peroral de 9 luni poate fi în continuare considerat o opțiune de tratament dacă rezistența la Bedaquilinum, fluorochinolone, Clofaziminum\* și Ethionamidum\* sau Linezolidum (oricare este considerată pentru includerea în regim) este exclusă și toate celelalte criterii de eligibilitate relevante sunt îndeplinite. În astfel de cazuri, TSM pentru medicamentele cheie din acest regim este probabil să dureze ceva timp;

prin urmare, pacienții ar putea fi nevoiți să inițieze un regim individualizat lung în așteptarea rezultatelor TSM.

### **Selectarea regimului la diagnosticul TB RR - fără contraindicații inițiale la Linezolidum**

Pacientul prezintă semne și simptome de boală TB și fără tratament anterior cu medicamente antituberculoase de linia a doua, fără boală pulmonară extinsă sau severă, fără TB extrapulmonară severă și fără contact cu TB pre-XDR sau TB XDR; astfel, **nu există contraindicații pentru Linezolidum**.

- Diagnosticul numai TB RR sau TB RR sensibilă la Isoniazidum\*, în așteptarea rezultatelor TSM la fluorochinolone. Acest pacient ar putea începe regimul de 9 luni cu Linezolidum (dar de preferință nu cu Ethionamidum\*) în timp ce se așteaptă rezultatele TSM.
  - ✓ Acest pacient are opțiunea de a trece de la regimul care conține Linezolidum la regimul care conține Ethionamidum\* dacă este preferat (și dacă pacienta nu este gravidă) odată ce sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată prin TSM și dacă nu a fost detectată nicio mutație în regiunea promotorului inhA.
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferită de mutații numai în regiunea promotor inhA, sunt în așteptare rezultatele ale TSM la fluorochinolone sau sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată. Acest pacient ar putea începe regimul de 9 luni cu Linezolidum (dar nu cu Ethionamidum\* din cauza mutației inhA).
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferită de mutații numai în gena katG și sunt în așteptare rezultatele ale TSM la fluorochinolone. Acest pacient ar putea începe regimul de 9 luni cu Linezolidum (dar de preferință nu cu Ethionamidum\*) în timp ce se așteaptă rezultatele TSM.
  - ✓ Această pacientă are opțiunea de a trece de la regimul care conține Linezolidum la regimul care conține Ethionamidum\* dacă este preferată (și dacă nu este însărcinată) odată ce sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată.
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferită de mutații numai în gena katG și sensibilitatea confirmată la fluorochinolone. Această pacientă ar putea începe regimul de 9 luni fie cu Ethionamidum\* (dacă nu este însărcinată), fie cu Linezolidum.

### **Selectarea regimului la diagnosticul TB RR - contraindicații la Linezolidum**

Pacientul prezintă semne și simptome de boală TB și fără tratament anterior cu medicamente antituberculoase de linia a doua, fără boală pulmonară extinsă sau severă, fără TB extrapulmonară severă și fără contact cu TB pre-XDR sau TB XDR, dar **cu contraindicații la Linezolidum**.

- Diagnosticul numai TB RR sau TB RR sensibilă la Isoniazidum\*, în așteptarea rezultatelor TSM la fluorochinolone. Acest pacient ar putea începe inițial un regim lung, dar cu opțiunea de a trece la un regim de 9 luni cu Ethionamidum\* (nu Linezolidum deoarece este contraindicat) în prima lună de tratament, odată ce sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată prin TSM, nu este detectată nicio mutație în regiunea promotorului inhA și pacienta nu este însărcinată.
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferit de mutații numai în regiunea promotorului inhA și sunt în așteptare rezultatele ale TSM la fluorochinolone sau sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată. Acest pacient nu trebuie să primească regimul de 9 luni, nici cu Ethionamidum\* (datorită mutației inhA) nici cu Linezolidum (contraindicat) și trebuie să fie luat în considerare pentru un regim lung.
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferită de mutații numai în gena katG și sunt în așteptare rezultatele ale TSM la fluorochinolone. Această pacientă ar putea începe inițial un regim lung în timp ce sunt așteptate rezultatele TSM, dar cu opțiunea de a trece la un regim de 9 luni cu Ethionamidum\* (nu Linezolidum deoarece este contraindicat) dacă sensibilitatea la fluorochinolone este confirmată și pacienta nu este însărcinată.
- Diagnosticul TB RR cu rezistență la Isoniazidum\* conferită de mutații numai în gena katG și sensibilitatea confirmată la fluorochinolone. Această pacientă este eligibilă pentru a începe regimul scurt cu Ethionamidum\* (nu Linezolidum) dacă nu este gravidă.

### **Pacienții cu anemie**

Pacienții cu TB au în mod obișnuit anemie de boală cronică, iar tratamentul cu un regim medicamentos eficient (chiar și unul care include Linezolidum) poate duce la ameliorarea sau rezolvarea anemiei odată ce boala este tratată corespunzător. Mulți pacienți cu TB suferă și de deficiențe nutriționale, iar

hemoglobina scăzută poate fi, de asemenea, rezultatul deficitului de fier și al rezervelor scăzute de fier. Această deficiență se poate rezolva în mod natural, odată ce tratamentul eficient al TB (chiar inclusiv cu Linezolidum) duce la rezolvarea simptomelor TB și la îmbunătățirea dietei și a apetitului pacientului. Utilizarea prelungită (>2 săptămâni) de Linezolidum a fost asociată cu mielosupresia reversibilă. Prin urmare, regimul de 9 luni care conține Linezolidum nu trebuie oferit pacienților cu o hemoglobină serică pretratament mai mică de 8 g/dL care nu poate fi corectată rapid (adică prin transfuzii de sânge) înainte de începerea tratamentului TB MDR/RR. În mod similar, din cauza morbidității asociate cu neutropenia și trombocitopenia severă, regimul de 9 luni care conține Linezolidum nu este adecvat la pacienții cu neutrofile sub  $0,75 \times 10^9/L$  (sau  $750/mm^3$ ) sau trombocite sub  $150 \times 10^9/L$  (sau  $50\,000/mm^3$ ) înainte de începerea tratamentului. Unii pacienți răspund bine la o transfuzie de sânge inițială care le ridică hemoglobina peste 8 g/dL și le permite să înceapă cel puțin un regim care conține Linezolidum - Linezolidum nu va provoca neapărat mielosupresie la pacienții cu anemie inițială, deși o hemoglobină inițială sub 10,5 g/dL a fost raportat ca un factor de risc pentru anemie indusă de Linezolidum. Nu este neobișnuit ca hemoglobina să scadă din nou la scurt timp după transfuzia de sânge la o persoană cu boală TB cronică netratată, dar creșterea temporară a hemoglobinei poate permite suficient timp pentru ca un regim care conține Linezolidum să fie eficient în tratarea TB și hemoglobina pacientului se poate îmbunătăți pe măsură ce boala este ținută sub control.

Transfuziile de sânge pot să nu fie o soluție de durată în situațiile în care hemoglobina scade semnificativ față de valoarea inițială din cauza toxicității Linezolidum atunci când Linezolidum este continuat. Deși transfuziile de sânge pot ajuta la inversarea anemiei după retragerea Linezolidum, ele pot să nu rezolve mielosupresia indusă de Linezolidum cu expunerea continuă la medicament. Prin urmare, dacă toxicitatea Linezolidum duce la o scădere a hemoglobinei sub 8 g/dL în timpul primelor 2 luni de tratament, Linezolidum trebuie întrerupt și regimul de tratament trebuie schimbat în mod corespunzător. Sunt necesare mai multe cercetări cu privire la rolul suplimentării cu fier în tratarea anemiei în timpul tratamentului TBMDR/RR; cu toate acestea, suplimentarea perorală cu fier nu este adesea bine tolerată și nu este imediat eficientă la începutul tratamentului, într-un moment în care povara pastilelor poate fi copleșitoare și riscul de efecte secundare multiple ale medicamentelor este mare.

### **Monitorizarea tratamentului**

#### **Monitorizarea răspunsului la tratament și atribuirea rezultatelor**

Răspunsul la tratament este monitorizat prin microscopie și cultură lunară a frotiului de spută. Răspunsul la tratament poate fi monitorizat și prin evaluarea clinică regulată a semnelor și simptomelor bolii TB. Repetarea evaluării radiologice în timpul tratamentului nu este întotdeauna necesară deoarece unele anomalii radiologice pot persista pe tot parcursul și după finalizarea tratamentului, dar nu indică neapărat un răspuns slab sau eșecul tratamentului. Cu toate acestea, deteriorarea radiologică și noile anomalii (comparativ cu valoarea inițială) pot ajuta la identificarea răspunsului slab la tratament; prin urmare, evaluarea radiologică trebuie repetată dacă este indicată clinic.

Definiția actualizată a eșecului tratamentului include situațiile în care regimul de tratament al unui pacient a fost întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim de tratament, din cauza:

- ✓ nici un răspuns clinic sau bacteriologic la tratament;
- ✓ reacție adversă la medicament; sau
- ✓ dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

Definițiile rezultatelor tratamentului și cadrul de raportare pentru pacienții care au primit regimul TB MDR/RR pe o perioadă de 9 luni sunt aceleași ca și pentru pacienții care au primit regimuri lungi. Eșecul tratamentului bacteriologic este marcat de o cultură de spută pozitivă persistentă din luna 6 până la sfârșitul tratamentului. Eșecul tratamentului poate fi considerat mai devreme de 6 luni dacă este însoțit de un declin clinic semnificativ în concordanță cu progresia bolii TB. Întreruperea definitivă din cauza reacțiilor adverse sau a rezistenței la medicamente dobândite a unuia dintre medicamentele cheie (Bedaquilinum, fluorochinolona, Ethionamidum\*/Linezolidum sau Clofaziminum\* sau două sau mai multe dintre medicamentele rămase în regim) sau Isoniazidum\* în doză mare, Ethambutolum sau Pyrazinamidum va duce la luarea în considerare a eșecului tratamentului.

Toți pacienții cărora li se administrează regimuri scurte trebuie urmăriți pentru reevaluare clinică (pe o perioadă de 12 luni) după terminarea tratamentului, pentru a monitoriza eventualele recidive.



### **Monitorizarea siguranței**

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu regimul peroral de 9 luni sunt anemia (dintre pacienții cărora li se administrează regimul care conține Linezolidum), hepatotoxicitatea, prelungirea intervalului QT, greața și voma.

aDSM implică evaluarea clinică și de laborator activă și sistematică a pacienților aflați în tratament cu noi medicamente TB sau cu noi regimuri TB MDR/RR, pentru a detecta, gestiona și raporta toxicitățile medicamentoase suspectate sau confirmate. Reacțiile adverse (în special cele considerate grave sau severe sau care duc la retragerea medicamentului) în rândul pacienților cărora li se administrează regimul peroral de 9 luni trebuie raportate Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale responsabile de farmacovigilență, în cadrul aDSM.

### **Modificarea sau întreruperea tratamentului**

Unii pacienți, care încep tratamentul cu regimul peroral de 9 luni, nu pot continua sau finaliza cursul tratamentului și pot fi nevoiți să repornească sau să treacă la un regim diferit; de exemplu, în următoarele situații:

- Rezultatele TSM fiabile indică rezistența la medicamentele cheie (adică Bedaquilinum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Linezolidum/Ethionamidum\* sau Clofaziminum\*) în regimul de 9 luni TB MDR/RR; aceasta poate reflecta situația actuală la începutul tratamentului (care era necunoscută la acel moment) sau dobândirea unei rezistențe suplimentare în timpul tratamentului. Această situație ar fi considerată „eșecul tratamentului” și pacientul nu trebuie să continue regimul de 9 luni. Alte regimuri pot fi luate în considerare pe baza criteriilor de eligibilitate relevante.
- Răspuns slab sau lipsă de răspuns la tratament (de exemplu, fără conversie a frotiului de spută de la pozitiv la negativ la 6 luni, culturi de spută pozitive persistente din luna 4 (sau luna 6 dacă este prelungită) și ulterior, sau deteriorare clinică în ciuda dovezilor de aderență la tratament) . Această situație ar fi considerată „eșecul tratamentului” și vor trebui luate în considerare alte opțiuni de tratament. Un regim lung individualizat ar fi cea mai potrivită opțiune pentru a oferi acestor pacienți; cu toate acestea, BPaLM poate fi luată în considerare dacă toate criteriile de eligibilitate sunt îndeplinite.
- reacție adversă la medicament care necesită întreruperea definitivă a oricăruia dintre medicamentele cheie (adică Bedaquilinum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Linezolidum/Ethionamidum\* sau Clofaziminum\*) sau a două sau mai multe dintre celelalte medicamente incluse în administrarea regimului peroral de 9 luni. Această situație ar fi considerată „eșecul tratamentului” și pacientul nu trebuie să continue regimul de 9 luni. Alte regimuri pot fi luate în considerare pe baza criteriilor de eligibilitate relevante.
- Întreruperea tratamentului pentru cel puțin 2 luni după primirea tratamentului cu regimul peroral de 9 luni timp de mai mult de 1 lună. Dacă astfel de pacienți revin la îngrijire, ar putea fi totuși eligibili pentru regimul peroral de 9 luni sau regimul BPaLM, dar este posibil ca mai întâi să fie nevoiți să înceapă un regim mai lung în așteptarea rezultatelor TSM pentru a exclude rezistență dobândită la medicamentele cheie din regimurile respective.

Dacă întreruperea tratamentului este mai mică de 2 luni, este la latitudinea Comitetului de management TB DR să decidă dacă regimul de 9 luni TB MDR/RR poate fi continuat din punctul de întrerupere. Această decizie se bazează pe momentul întreruperii (devreme sau târziu în tratament), motivele întreruperii, starea clinică a pacientului și rezultatele investigațiilor de siguranță. Este de preferat ca pacientul să recupereze orice doze uitate de Linezolidum și Bedaquilinum, dar acest lucru poate fi sau nu necesar pentru celelalte medicamente din regimul peroral de 9 luni.

### **Condiții de cercetare operațională**

Regimurile de TB MDR scurte modificate complet perorale (adică regimuri care diferă de regimurile scurte recomandate de 9 luni) trebuie implementate numai în „condiții de cercetare operațională”. Principalele condiții sunt:

- un protocol de studiu, care trebuie să includă monitorizare la 12 luni după terminarea tratamentului;
- un ghid de tratament clinic care include un proces de consimțământ al pacientului;
- aprobarea comisiei naționale de evaluare a etică sau a ministerului sănătății; și
- cel puțin un „pachet de bază aDSM”.

<b>Tabela 18. Monitorizarea pacienților cărora li se administrează regimul peroral de 9 luni TB MDR/RR</b>				
<b>În timpul tratamentului</b>	<b>Prima vizită</b>	<b>Lunile 0-2</b>	<b>Lunile 3-6</b>	<b>Lunile 7-9 (sau 11)</b>
Istoricul și examenul clinic <sup>a</sup>	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Instruirea și consilierea privind aderența la tratament	+	+ (la fiecare interacțiune cu lucrătorul medical)	După cum este necesar pe tot parcursul tratamentului	
Consumul de substanțe și evaluarea sănătății mintale (cu intervenții și sprijin adecvat)	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Greutate / înălțime / IMC (și suport nutrițional)	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Planificare familială și testare la sarcină	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Microscopia și cultura sputei (TSM dacă este indicat)	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Radiografia toracică (sau altă evaluare radiologică)	+		+	
Testarea la HIV	+		+ (dacă anterior a fost negativ, repetați la fiecare 3 luni)	+ (dacă anterior a fost negativ, repetați la fiecare 3 luni)
Glicemie din deget	+	Repetati regulat dacă sunt indicații clinice		
Hemoleucograma completă și diferențială (dacă pacientul primește Lzd)	+	+ (la 2, 4 și 8 săptămâni dacă se administrează Lzd)	Repetati dacă sunt indicații clinice	
Teste ale funcției hepatice (cel puțin ALAT, ASAT și bilirubină)	+	Repetati în mod regulat dacă este indicat clinic: voma, durere în cadranul superior drept al abdomenului, icter sau dacă persoana nu se simte bine sau are vreo dovadă de leziune hepatică		
Creatinina	+	Repetati în mod regulat dacă este indicat clinic: (adică dacă persoana se simte rău sau dacă valoarea inițială a creatininei a fost anormală sau este necesară dozarea medicamentului renal)		
Electrolitii serici		Repetati 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 Eto)	+	Repetati la 3 luni dacă se administrează Eto sau când QTcF este prelungit		
ECG (calculați QTcF)	+	+ (lunar)	+ (lunar)	+ (lunar)
Screening-ul neuropatiei periferice și acuității vizuale (dacă se administrează Lzd)	+	+ (lunar)	Repetati regulat dacă sunt indicații clinice	

<sup>a</sup> Evaluarea clinică a semnelor sau simptomelor TB și a reacțiilor adverse.

#### **Caseta 40. Regimuri lungi [18, 19].**

**La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, toate trei medicamente din grupa A și cel puțin un medicament din grupa B trebuie să fie incluși pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru medicamente antituberculoase care pot fi eficiente și că cel puțin trei medicamente sunt incluși pentru restul tratamentului dacă Bedaquilinum este întreruptă. Dacă sunt utilizați doar unul sau două medicamente din grupa A, trebuie să fie incluse ambele medicamente din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu medicamentele din Grupele A și B, medicamentele din Grupa C sunt adăugați pentru a o completa (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**

Proiectarea regimurilor lungi (18-20 luni) se bazează pe gruparea medicamentelor recomandate pentru utilizare în regimuri lungi pe baza profilului de rezistență la medicamente (Tabelul 6.1).

În condiții ideale, doar o mică proporție dintre pacienții cu TB MDR/RR trebuie să opteze pentru regimuri lungi, deoarece această indicație este în principal pentru cei care nu pot beneficia nici de BPaLM/BpaL, nici de regimul peroral de 9 luni. Motivele pentru care nu se utilizează regimurile scurte pot fi legate de vârsta pacienților, rezistența suplimentară (inclusiv rezistența la fluorochinolone și alte medicamente din grupa A; adică TB XDR), intoleranța la medicamentele cheie utilizate în regimuri scurte, severitatea bolii, sarcină, anumite tipuri de TB extrapulmonară sau alte complicații care necesită o abordare individualizată.

În multe dintre aceste circumstanțe, doar medicamentele mai puțin puternice și mai toxice sunt lăsate pentru a fi utilizate pentru tratament și, prin urmare, sunt necesare regimuri îndelungate pentru a vindeca fără recidivă. Regimurile lungi, mai ales dacă condițiile clinice sunt complexe (de exemplu, boală avansată cu o povară mai mare de bacili și boală severă care afectează organele critice) sunt de obicei asociate cu o probabilitate mai mare de toxicitate, din cauza unor factori precum expunerea mai lungă la medicamente, intoleranță mai mare, efecte adverse și mai mare potențialul de interacțiuni medicament-medicament la pacienții în stare critică.

Toate aceste condiții care pot duce la regimuri mai puțin prietenoase cu pacientul, cu o povară mai mare a comprimatelor și toxicitate, pot crește probabilitatea unor rezultate nefavorabile ale tratamentului, cum ar fi eșecul tratamentului, pierderea din supraveghere și deces. Toți pacienții cu TB DR au nevoie de o abordare centrată pe pacient, cu sprijin pentru aderența la tratament și aDSM, dar în regimurile mai lungi aceste activități devin mai cruciale. Pacienții vor avea nevoie de sprijin pentru a depăși greutățile asociate cu tuberculoza și tratamentul acesteia, inclusiv provocările zilnice de aderență, reacțiile adverse la medicamente, costurile indirecte și stigmatizarea.

#### **Eligibilitate**

Un regim de tratament lung trebuie propus în principal atunci când nu se poate utiliza regimul BPaLM/BpaL sau de 9 luni.

Un regim lung va fi utilizat în următoarele situații:

- TB extrapulmonară severă;
- rezistență suplimentară la medicamentele cheie ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) sau regimului peroral de 9 luni;
- lipsa răspunsului la regimurile 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 supraveghere);
- intoleranță la medicamentele componente ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) sau regimului scurt de tratament peroral de 9 luni; și
- femeile însărcinate și care alăptează care nu au putut beneficia de regimul peroral scurt de 9 luni din cauza anumitor afecțiuni clinice sau copii 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.

Există dovezi limitate sau deloc nu există dovezi ale utilizării BpaLM/BpaL la unele grupuri de pacienți; astfel, un regim lung poate fi considerat o opțiune și pentru pacienții cu IMC scăzut (<17 kg/m<sup>2</sup>), 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/mm<sup>3</sup>) sau neuropatie periferică preexistentă de gradul 3-4.

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

Evaluarea pretratament include:

- un istoric clinic detaliat (inclusiv toate comorbiditățile, medicamentele și intoleranțe cunoscute), un examen fizic, un test de sânge, radiografie toracică sau alte teste imagistice și bacteriologice; și
- o listă a medicamentelor actuale efective pentru TB disponibile pe baza istoricului clinic al medicamentelor luate înainte de acest episod de tratament și ghidată de rezultatele TSM sau de secvențierea celei mai recente mostre de la pacient (sau de cazul index).

Pe lângă criteriile de eligibilitate și evaluarea preclinică, Comitetul de management TB DR și medicul curant trebuie să ia în considerare și:

- dezvoltarea unei abordări personalizate de tratament (abordare centrată pe pacient) și monitorizarea atentă, inclusiv suport nutrițional dacă este necesar, pentru a crește biodisponibilitatea medicamentelor, a îmbunătăți starea nutrițională și a facilita aderarea;
- furnizarea de sfaturi privind contracepția pentru femeile aflate la vârsta fertilă;
- disponibilitatea medicamentelor auxiliare (de exemplu, corticosteroizi în cazul tuberculozei diseminate sau a meningitei sau pericarditei tuberculoase, transfuzie de sânge pretratament în cazul anemiei severe și suport nutrițional) și alte intervenții (de exemplu, medicație intravenoasă în cazul malnutriției severe și malabsorbției, inserarea cateterului central introdus periferic sau intervenție chirurgicală în cazul opțiunilor restricționate și îndeplinirea criteriilor de intervenție); și
- 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.

### **Alegerea componentelor pentru regimurile lungi pentru tratamentul TB MDR**

O abordare treptată ghidează proiectarea regimurilor lungi în tratamentul TB MDR (Tabelul 19).

Selecția medicamentelor urmează o ordine de prioritate bazată pe clasificarea revizuită a componentelor regimului și este de preferat un regim complet peroral. Trebuie selectate cel puțin patru medicamente, începând din grupul A și apoi din grupul B. Medicamentele din grupa C sunt de obicei incluse într-un regim lung dacă nu pot fi compuse numai cu agenți din grupa A și B. Alegerea medicamentelor din grupa C este de obicei determinată de ordinea în care sunt clasate medicamentele și de circumstanțele individuale ale pacientului și de cadru. O revizuire recentă a datelor observaționale a constatat că nu există probleme suplimentare de siguranță atunci când Bedaquilinum a fost utilizată mai mult de 6 luni; cu toate acestea, nu au fost disponibile dovezi clare care să indice dacă utilizarea mai lungă a adăugat eficacitate. Prin urmare, clinicienii pot lua în considerare continuarea Bedaquilinum mai mult de 6 luni și adăugarea unei anumite flexibilități pentru designul regimului și numărul de medicamente eficiente.

În cazul schemelor de tratament lungi, este necesară o abordare individuală. Prin urmare, în afară de clasificarea medicamentelor, este crucial să se optimizeze selecția medicamentelor în funcție de starea clinică a pacientului și de modelul de rezistență la medicamente. Considerațiile includ:

- istoricul clinic al medicamentelor luate în trecut de pacient sau de cazul index, sau conform epidemiologiei locale de rezistență din țară;
- rezultatele TSM - acolo unde sunt disponibile, este de maximă importanță să ghidăm selecția medicamentului folosind TSM fenotipic sau genotipic; la pacienții cu tipuri extinse de

rezistență, ori de câte ori este posibil, se recomandă să se efectueze secvențierea întregului genom; și

- selectarea medicamentelor în funcție de caracteristicile lor speciale - pe lângă sensibilitatea, trebuie luate în considerare caracteristicile cheie ale medicamentului și particularitățile clinice ale pacientului care pot crește supraviețuirea (de exemplu, probabilitatea eficacității, penetrarea în SNC, profilul interacțiunii medicament-medicament, toleranța și preferința pacientului, absorbția perorală și biodisponibilitatea).

Majoritatea medicamentelor antituberculoase sunt utilizate o dată pe zi pentru a obține o concentrație serică maximă mare care crește efectul bactericid și sterilizant și pentru a susține aderența (pentru a evita dozele omise sau parțiale). Dozele de medicamente antituberculoase pe categorii de greutate sunt prezentate în Anexă.

Mulți pacienți pot avea comorbidități și reacții adverse care trebuie abordate separat. Spitalizarea, intervenția chirurgicală și alte tratamente adjuvante pot fi necesare în anumite etape ale tratamentului. Monitorizarea cuprinzătoare și sprijinul pentru respectarea tratamentului sunt importante pentru a asigura o experiență de tratament favorabilă. Poate fi necesar accesul la servicii de îngrijire paliativă la sfârșitul vieții, cu o abordare centrată pe pacient pentru a ameliora suferința cauzată de boală și tratamentul acesteia. Măsurile de control al infecțiilor respiratorii în locurile în care pacientul este tratat, urmărirea contactelor și consilierea sunt măsuri importante de însoțire pentru îngrijirea clinică și sănătatea publică.

Tabelul 21 rezumă câteva situații comune cu care se poate confrunta un clinician și deciziile care ar putea fi luate pentru a ajusta regimul de tratament în consecință. Regimurile sugerate pot varia în funcție de circumstanțele clinice individuale și de disponibilitatea medicamentelor. Tabelul 6.2 nu este exhaustiv. Deși inițial se recomandă utilizarea a cel puțin patru agenți eficienți, nu toate regimurile compuse folosind acest algoritm au fost testate direct fie în condiții de cercetare, fie de teren. Mai mult, atunci când sunt incluși agenți din grupa C, numărul de medicamente din regim poate depăși patru, pentru a reflecta incertitudinea cu privire la eficacitatea unora dintre aceste medicamente. În astfel de situații, sfatul unui specialist este important pentru a asigura cel mai sigur și eficient regim posibil.

### **Durata regimului**

Durata totală a unui regim lung de tratament este de 18 până la 20 de luni.

Trei recomandări bazate pe dovezi ghidează durata regimurilor lungi pentru tratamentul TB MDR:

**La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, pentru majoritatea pacienților se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

**La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, pentru majoritatea pacienților se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

**La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi care conțin Amikacinum sau Streptomycinum\*, pentru majoritatea pacienților se recomandă o fază intensivă de 6-7 luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Regimurile lungi pentru TB MDR nu au faza intensiva. Durata de utilizare a diferitelor medicamente va depinde de indicația lor clinică, de tolerabilitatea pacientului (de exemplu, Linezolidum utilizat atâta timp cât nu apare niciun eveniment advers grav) și de răspunsul individual la tratament (de exemplu, negativitatea culturii), până la finalizarea duratei totale estimate a tratamentului sau timp după conversia culturii.

Deși durata totală a tratamentului se recomandă să fie de aproximativ 18-20 de luni la majoritatea pacienților, aceasta poate fi modificată în funcție de situația clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

#### Caseta 41. Medicamente utilizate în regimuri lungi de tratament pentru TB MDR [18, 19].

Clasificarea medicamentelor utilizate în schemele de tratament TB MDR/RR a fost revizuită în urma actualizării bazate pe dovezi a ghidurilor OMS privind tratamentul TB DR în 2018. Medicamentele TB care urmează să fie utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR sunt clasificate în grupuri A, B și C (Tabelul 19). Această clasificare se bazează pe clasa de medicamente și pe nivelul de certitudine în dovezile privind eficacitatea și siguranța (adică echilibrul între beneficii și riscul de rău). Datele analizate se referă în principal la pacienții adulți care au primit regimuri în ultimii ani. Grupele A-C prezintă medicamentele care urmează să fie utilizate pentru a alcătui regimuri lungi pentru TB MDR. OMS consideră că, în condiții programatice, doar aceste medicamente (Grupele A-C) au un rol în schemele de tratament lungi pentru TB MDR. În plus față de agenții din grupele A-C, a fost discutat rolul potențial al acidului clavulanic și al izoniazidei în doze mari.

Cele mai notabile diferențe între clasificarea componentelor regimului lung utilizate înainte de 2018 și ghidurile actuale sunt o actualizare a priorității Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* și Cycloserinum\*/Terizidonum\*; plasarea Delamanidum\* în grupa C; și reducerea priorității pentru Pyrazinamidum, Amikacinum, Streptomycinum\*, Ethionamidum\*/Protionamidum\* și Acidum paraaminosalicilic, în raport cu alte opțiuni de tratament. Mai mulți agenți care au fost prezentați anterior în aceste grupuri nu mai sunt incluși deoarece sunt:

- nu se mai recomandă (de exemplu, Ofloxacinum, Capreomycinum\* și Kanamycinum\*);
- rar utilizat în regimuri lungi (de exemplu, Isoniazidum\* în doze mari); sau
- un agent adjuvant care nu este destinat a fi utilizat singur (de exemplu, cu Acidum clavulanicum este utilizat numai în combinație cu carbapenemele).

Clasificarea facilitează proiectarea regimului de tratament pentru pacienții cu TB DR care nu sunt eligibili pentru regimurile de tratament BPaLM/BPaL sau de 9 luni. Tabelul 19 rezumă pașii generali care trebuie urmați atunci când includ agenți pentru regimul lung de TB MDR, conform celor mai recente ghiduri ale OMS.

**Tabelul 19. Gruparea medicamentelor recomandate pentru utilizare în regimuri lungi de TB MDR<sup>a</sup>**

Grupuri și pași	Medicament	Abrevieri
<b>Grupul A:</b> Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum <b>SAU</b>	Lfx
	Moxifloxacinum	Mfx
	Bedaquilinum <sup>b,c</sup>	Bdq
	Linezolidum <sup>d</sup>	Lzd
<b>Grupul B:</b> Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofaziminum*	Cfz
	Cycloserinum* <b>SAU</b> Terizidonum*	Cs Trd
<b>Grupul C:</b> Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum* <sup>c,e</sup>	Dlm
	Pyrazinamidum <sup>f</sup>	Z
	Imipenemum + Cilastatinum în combinație cu acidum clavulanicum <sup>g</sup>	Ipm-Cln

	Meropenemum în combinație cu acidum clavulanicum	Mpm
	Amikacinum (SAU Streptomycinum*) <sup>h</sup>	Am (S)
	Ethionamidum* SAU Protionamidum* <sup>i</sup>	Eto Pto
	Acidum paraaminosalicilic <sup>i</sup>	PAS

<sup>a</sup>Acest tabel are scopul de a ghida proiectarea regimurilor individualizate lungi pentru TB MDR. Medicamentele din grupa C sunt clasificate în ordinea descrescătoare a preferințelor obișnuite pentru utilizare, sub rezerva altor considerații. Meta-analiza IPD din 2018 pentru regimuri lungi nu a inclus niciun pacient tratat cu Tioacetazonum și Isoniazidum\* în doze mari, pentru o analiză semnificativă. Nu a fost posibilă nicio recomandare privind perclozona, interferonul gamma sau sutezolid din cauza absenței datelor privind rezultatele finale ale tratamentului pacientului din studiile adecvate.

<sup>b</sup>Bedaquilinum se administrează de obicei 400 mg peroral o dată pe zi în primele 2 săptămâni, urmată de 200 mg peroral de trei ori pe săptămână timp de 22 de săptămâni (durata totală de 24 de săptămâni). Ca urmare a mai multor recenzii, după ce noi date au devenit treptat disponibile, utilizarea Bedaquilinum nu este restricționată de vârsta pacientului. Dovezile privind siguranța și eficacitatea utilizării Bedaquilinum după 6 luni au fost insuficiente pentru revizuire în 2018. Prin urmare, utilizarea Bedaquilinum după 6 luni a fost implementată urmând cele mai bune practici în utilizarea „off-label”. Noi dovezi privind profilul de siguranță al utilizării Bedaquilinum peste 6 luni au fost disponibile pentru GDG în 2019, dar GDG nu a fost în măsură să evalueze impactul utilizării prelungite a Bedaquilinum asupra eficacității, din cauza dovezilor limitate și a potențialei confuzii reziduale din date. Cu toate acestea, dovezile susțin utilizarea în siguranță a Bedaquilinum peste 6 luni la pacienții care primesc programe adecvate de monitorizare inițială și de urmărire. Utilizarea Bedaquilinum peste 6 luni rămâne în continuare ca utilizare off-label și, în acest sens, cele mai bune practici în utilizarea off-label încă se aplică.

<sup>c</sup>Dovezile privind utilizarea concomitentă a Bedaquilinum și Delamanidum\* au fost insuficiente pentru revizuire în 2018. În 2019, noi dovezi privind atât siguranța, cât și eficacitatea utilizării concomitente a Bedaquilinum și Delamanidum\* au fost puse la dispoziția GDG. În ceea ce privește siguranța, GDG a concluzionat că datele nu sugerează nicio problemă de siguranță suplimentară cu privire la utilizarea concomitentă a Bedaquilinum și Delamanidum\*. Au fost adăugate mai multe dovezi în această privință între 2020 și 2022. Ambele medicamente pot fi utilizate concomitent la pacienții care au alte opțiuni de tratament limitate la dispoziție și dacă există o monitorizare suficientă (inclusiv monitorizarea inițială și de urmărire ECG și electroliți). Datele privind eficacitatea utilizării concomitente a Bedaquilinum și a Delamanidum\* au fost revizuite de GDG în 2019, dar din cauza dovezilor limitate și a potențialelor confuzii reziduale din date, GDG nu a putut continua cu o recomandare privind eficacitatea.

<sup>d</sup>Sa demonstrat că utilizarea Linezolidum timp de cel puțin 6 luni crește eficacitatea, deși toxicitatea poate limita utilizarea acestuia. Analiza a sugerat că utilizarea Linezolidum pe toată durata tratamentului ar optimiza efectul acestuia (aproximativ 70% dintre pacienții tratați cu Linezolidum cu date au primit-o mai mult de 6 luni și 30% timp de 18 luni sau pe întreaga durată).

<sup>e</sup>Dovezile privind siguranța și eficacitatea Delamanidum\* peste 6 luni au fost insuficiente pentru revizuire. Utilizarea Delamanidum\* dincolo de aceste limite ar trebui să urmeze cele mai bune practici în utilizarea „off-label”. Ca urmare a mai multor analize care au devenit disponibile treptat de-a lungul anilor, utilizarea Delamanidum\* nu este limitată de vârsta pacientului.

<sup>f</sup>Pyrazinamidum este considerată un agent eficient doar atunci când rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea

<sup>g</sup>Fiecare doză de Imipenem + Cilastatinum sau Meropenemum trebuie precedată de administrarea perorală de Acidum clavulanicum cu 30-60 de minute înainte; Acidum clavulanicum oral este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicilinum. Amoxicilinum - Acidum clavulanicum nu este considerat un agent antituberculos eficient suplimentar și nu trebuie utilizat fără imipenem-cilastatină sau meropenem.

<sup>h</sup>Amikacinum și Streptomycinum\* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiologică de înaltă calitate pentru pierderea auzului. Streptomycinum\* trebuie luat în considerare numai dacă Amikacinum nu poate fi utilizată (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea (rezistența la Streptomycinum\* nu este detectabilă cu LPA-uri moleculare de linia a doua și este necesară TSM fenotipică). Kanamycinum\* și Capreomycinum\* nu mai sunt recomandate pentru utilizare în regimurile TB MDR.

<sup>i</sup>Acești agenți au demonstrat eficacitate numai în regimurile fără Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum\* sau Delamanidum\* și, prin urmare, sunt propuși numai atunci când alte opțiuni pentru a compune un regim nu sunt posibile.

**Tabelul 20. Recomandări pentru utilizarea medicamentelor antituberculoase în regimurile lungi de tratament pentru TB MDR [18, 19]**

<b>Medicamentul</b>	<b>Recomandări</b>
<b>Kanamycinum*</b> și <b>Capreomycinum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).</li> </ul>
<b>Levofloxacinum</b> sau <b>Moxifloxacinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>).</li> </ul>
<b>Bedaquilinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trebuie inclusă în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>);</li> <li>Poate fi, de asemenea, inclusă în regimuri mai lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>);</li> <li>La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 6 ani, poate fi utilizat un regim de tratament total peroral care conține Bedaquilinum (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).</li> </ul>
<b>Linezolidum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR /RR (<i>recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>).</li> </ul>
<b>Clofaziminum*</b> și <b>Cycloserinum*</b> sau <b>Terizidonum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).</li> </ul>
<b>Ethambutolum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).</li> </ul>
<b>Delamanidum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 3 ani sau mai mult (<i>recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului</i>).</li> <li>La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 3 ani, Delamanidum* poate fi utilizat ca parte a unor scheme lungi (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).</li> </ul>
<b>Pyrazinamidum</b>	<p>Poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).</p>
<b>Imipenemum + Cilastatinum</b> sau <b>Meropenemum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>);</li> </ul> <p>Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este socotit ca medicament suplimentar TB eficient și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.</p>
<b>Amikacinum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 18 ani sau mai mult, atunci când s-a demonstrat sensibilitatea și se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse; Dacă Amikacinum nu este disponibilă, Streptomycinum* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului.</li> <li>• Streptomycinum* trebuie luată în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizată (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea (rezistența la Streptomycinum* nu este detectabilă cu LPA moleculare de linia a doua și este necesar TSM fenotipic).</li> </ul>
<b>Ethionamidum* sau Protionamidum*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Acidum para-aminosalicylicum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR, numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).</li> </ul>
<b>Acidum clavulanicum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului).</li> </ul>

#### **Caseta 42. Tratamentul TB DR în situații speciale [18, 19].**

##### **TB DR extinsă**

Boala TB extinsă (sau avansată) la adulți este definită ca prezența bolii cavitare bilaterale sau leziuni parenchimatose extinse pe radiografia toracică. Acest lucru evidențiază importanța radiografiei toracice ca parte a diagnosticului pentru pacienți, împreună cu testele bacteriologice. Pacienții cu boală extinsă tind să aibă o povară bacteriană mai mare, în special în cazurile de destrucția parenchimului pulmonar (de exemplu, colapsul lobului, tractul fibros sau atelectazia), unde concentrația medicamentului ar putea fi scăzută din cauza perfuziei tisulare scăzute. Acești pacienți tind să beneficieze de regimuri lungi pentru a scădea șansele de recidivă la regimuri scurte. Destrucția pulmonară prezintă un risc mai mare de rezultate negative, cum ar fi eșecul tratamentului și complicațiile clinice (de exemplu, suprainfecții bacteriene, fungice sau micobacteriene, bronșiectazie și insuficiență respiratorie). Invaliditatea după vindecare este frecventă. Este necesară o monitorizare atentă în timpul și după tratamentul TB.

##### **TB extrapulmonară severă**

Un regim de tratament mai lung poate fi mai potrivit în cazurile de TB extrapulmonară severă, datorită riscului ridicat de rezultate negative, inclusiv recădere. Toate astfel de cazuri au în comun dispersia *M. tuberculosis* prin sânge. TB extrapulmonară severă este asociată cu leziuni în mai multe organe, ceea ce poate duce la insuficiență multiorganică. Acest lucru este mai frecvent de suferit de pacienții cu imunopresie sinceră sau relativă (PTH, copii, gravide, vârstnici, bolnavi de cancer, cei cu transplant de organe solide, cei aflați sub medicație imunopresoare și persoanele cu diabet zaharat necontrolat). Motivele potențiale ale imunopresiei ar trebui abordate și toate complicațiile potențiale gestionate. 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.

**Tabelul 21. Algoritm consolidat pentru proiectarea unui regim de tratament lung pentru TB MDR în situații comune de rezistență sau contraindicații<sup>a</sup>**

Medicamente la care există rezistență sau contraindicație de utilizare		Luați în considerare adăugarea de medicamente probabile sau confirmate a fi eficiente			Exemple de regimuri
		Grupa A	Grupa B	Grupa C <sup>b</sup>	
1	Două medicamente din grupa A	Medicamentul rămas	Ambele medicamente	Cel puțin 1 medicament	18 Bdq <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> -Cfz-Cs-Dlm <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> - (Z or E) 18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> - (Z or E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> - (Z or E) Dacă există o rezistență suspectată la E sau Z, înlocuiți cu medicamente din grupa C
2	Un medicament din grupa B	Toate cele 3 medicamente	Medicamentul rămas	S-ar putea să nu fie nevoie	18 Bdq <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> -(Lfx or Mfx)- Lzd-(Cfz or Cs)
3	Ambele medicamente din grupa B	Toate cele 3 medicamente	Nici unul	1 sau 2 medicamente	18 Bdq <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> -(Lfx or Mfx)- Lzd - D <sup>m</sup> <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> <sup>Z or E</sup> Dacă există o rezistență suspectată la E sau Z, înlocuiți cu medicamente din grupa C
4	Un medicament din grupa A și ambele medicamente din grupa B	2 medicamente rămase	Nici unul	Cel puțin 3 medicamente	18 Bdq <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> -(Lfx or Mfx)- D <sup>m</sup> <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> <sup>Z-E</sup>
					18 (Lfx or Mfx)-Lzd- D <sup>m</sup> <sub>(6 luni sau mai mult)</sub> <sup>Z-E</sup>
					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
5	Toate medicamentele din grupa A	Nici unul <sup>c</sup>	Ambele	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

<sup>a</sup>Situațiile prezentate nu sunt exhaustive. Alți factori pot influența alegerea, cum ar fi riscul pacientului pentru un rezultat slab sau interacțiuni medicament-medicament, preferința clinicianului și a pacientului și disponibilitatea unui medicament. 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 mai lungi TBMDR. Pentru TB MDR 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.

<sup>b</sup>Alegerea și numărul de medicamente din grupa C care trebuie incluse depind de încrederea în eficacitatea medicamentelor din acest grup și a celorlalte componente ale regimului, astfel:

- dacă sunt incluși 4 agenți din Grupa A și B și există încredere în toți, atunci agenții din Grupa C nu sunt necesari;
- dacă sunt incluși 3 agenți din Grupa A și B și există încredere în toți, atunci se adaugă cel puțin un agent din Grupa C; și
- dacă sunt incluși 2 agenți din grupa A și B și există încredere în toți, atunci se adaugă cel puțin trei agenți din grupa C.

<sup>c</sup>Moxifloxacinum, o fluorochinolona de generație ulterioară, poate fi în continuare eficientă la o doză mare atunci când concentrația minimă inhibitoare (CMI) de fluorochinolone este sub clinical breakpoint (CB). Dacă CMI este crescută, atunci fluorochinolonele nu sunt utilizate și vor fi necesari agenți suplimentari din grupa C.

#### **Caseta 43. Monitorizarea regimurilor lungi de tratament pentru TB MDR [18, 19].**

**La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă efectuarea culturii de spută față de microscopia frotiului de spută pentru a monitoriza răspunsul la tratament (Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările acurateții testului).**

**Cultura sputei sa fie repetată la intervale lunare.**

#### **Monitorizarea răspunsului la tratament și aprecierea rezultatelor**

Răspunsul la tratament este monitorizat pe baza microscopiei lunare a frotiului de spută, precum și a culturii, în mod ideal la aceeași frecvență. Cultura lunară a crescut detectarea pacienților cu un rezultat bacteriologic adevărat pozitiv în comparație cu microscopia frotiului de spută; de asemenea, a redus proporția de pacienți cu un rezultat fals negativ.

Utilizarea concomitentă a microscopiei de spută și a rezultatelor testelor de cultură ajută la identificarea pacienților a căror bacteriologie rămâne pozitivă sau revine la pozitivă după conversia inițială în negativă. Această testare combinată îi va ajuta pe clinicieni să identifice pacienții al căror tratament este probabil să eșueze și, astfel, să planifice opțiuni alternative și să instituie măsuri de control al infecțiilor în timp util. Ar fi de așteptat beneficii suplimentare de la reducerea transmiterii și dezvoltarea rezistenței și de la modificările adecvate ale regimurilor de tratament. Microscopia regulată și cultura de spută sau alte specimene rămân importante pentru a se asigura că eșecul tratamentului este detectat din timp. Frecvența acestor examinări este similară cu schema utilizată la pacienții cu regimul de 9 luni pentru TB MDR și cu regimul BPaLM/BPaL.

Definițiile rezultatelor tratamentului și cadrul de raportare pentru pacienții cu regimuri lungi sunt aceleași cu cele pentru pacienții cu alte regimuri TB MDR. Definiția actualizată a eșecului tratamentului include situațiile în care regimul de tratament al unui pacient a fost întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim de tratament, din cauza:

- nici un răspuns clinic sau bacteriologic la tratament;
- reacție adversă la medicament; și
- dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

Eșecul bacteriologic este considerat atunci când pacienții tratați cu un regim lung rămân pozitivi fără conversie sau revin la pozitiv după conversia inițială în negativ.

Eșecul din cauza reacțiilor adverse la medicamente sau a rezistenței la medicamente este luat în considerare atunci când apare o rezistență suplimentară în timp ce pacientul urmează un regim lung sau regimul trebuie oprit din cauza unui eveniment advers sever.

#### **Monitorizarea siguranței**

Profilul de siguranță al unor medicamente utilizate concomitent într-un regim de tratament lung poate prezenta propriile sale preocupări. Trebuie efectuate aDSM, precum și gestionarea adecvată a reacțiilor adverse și prevenirea complicațiilor din interacțiunile medicament-medicament.

Medicamentele incluse în regimul selectat determină ce teste de monitorizare sunt necesare. Prin urmare, programul de monitorizare ar trebui să ia în considerare:

- evaluări clinice pentru identificarea neuropatiei optice și periferice și a tulburărilor psihice;
- evaluări clinice și biochimice (în special atunci când Linezolidum este utilizat pentru o perioadă mai lungă) pentru a identifica pancitopenia, acidoza lactică și nevrita periferică, inclusiv evaluarea oculară sau vizuală frecventă și orice potențială interacțiune medicamentoasă (de exemplu, sindromul serotoninergic) și
- ECG și monitorizarea electroliților, în special atunci când regimul conține mai mulți agenți care prelungesc intervalul QT (de exemplu Bedaquilinum, Delamanidum\*, Moxifloxacinum și Clofaziminum\*) - în cazul tulburărilor electrolitice sau anomaliilor ECG, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă.

Monitorizarea mai frecventă poate fi recomandabilă în situații specifice; de exemplu, la persoanele în vârstă, persoanele cu HIV, cele afectate de hepatită (cauzată de HVB sau HVC) sau diabet, sau persoanele cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă.

Orice reacții adverse în timpul tratamentului trebuie gestionate imediat pentru a ameliora suferința, pentru a minimiza riscul întreruperii tratamentului și pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea.

### C.2.5.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [18, 19].

Pacienții finalizează cu succes tratamentul TB MDB numai cu monitorizare și observație adecvată. Monitorizarea se realizează pentru a evalua eficacitatea tratamentului și cuparea reacțiilor adverse.

**Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [18, 19].**

Monitorizarea	Frecvența recomandată
<b>Monitorizarea clinică</b>	<p><b>În timpul fazei intensive</b> – ZILNIC, dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat).</p> <p><b>După ce pacientul este stabilizat</b> - de 2 ori pe lună sau lunar.</p> <p><b>În timpul fazei de continuare</b> – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.</p>
<b>Aderența la tratament și toleranța</b>	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT/VST sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.</p>
<b>Monitorizarea microbiologică</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se vor recolta lunar 2 probe de spută (sau alt material patologic) și examina prin microscopie, cultură și metode moleculare, pe toată perioada tratamentului.</li> <li>• La declararea (depistarea) cazului, înainte de începerea tratamentului MDRTB, se vor efectua 1 test Gene Xpert MTB/XDR, microscopia și examenul prin cultură pe medii lichide (metoda BACTEC MGIT- ambele probe);</li> <li>• Pentru următoarele examinări se vor recolta lunar 2 probe de spută (sau alt material patologic) și examina prin microscopie și cultură (pentru cazurile cu microscopie pozitivă se va utiliza BACTEC MGIT, pentru cazurile cu microscopie negativă se va utiliza cultura pe LJ).</li> <li>• Testele pentru sensibilitate la medicamente (TSM) se vor efectua din fiecare cultură pozitivă, prin metode fenotipice și genotipice (MGIT, MTBDR<sub>s</sub>).</li> <li>✓ TSM pentru preparatele noi (LZD, BDQ, DEL, CFZ) și FQ-nele, se vor efectua din fiecare cultură pozitivă.</li> <li>✓ TSM pentru alte preparate de linia 2 (în afară de FQ) se vor efectua doar din prima cultură pozitivă (pentru supravegherea rezistenței medicamentoase la nivel național), sau la necesitate pentru pacienții care sunt în tratament pe scheme individuale.</li> <li>✓ Pentru depistarea rapidă a rezistenței la FQ-ne, fiecare cultură pozitivă se va testa prin metode moleculare (MTBDR<sub>sl</sub>).</li> </ul>
<b>Examene paraclinice</b>	Vezi tabelul 23
<b>Evaluarea masei corporale</b>	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).

<b>Evaluarea înălțimii</b>	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
<b>Monitorizarea radiologică</b>	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
<b>Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse</b>	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora.

#### Caseta 44. Definiția conversiei și reversiei.

**Conversia** se va considera atunci când două culturi consecutive colectate cu un interval de cel puțin 30 de zile sunt negative.

**Data conversiei** va fi considerată data colectării primei culturi negative.

**Reversia (reapariția rezultatului pozitiv):** după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv, cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

**Tabelul 23. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic.**

Toți copiii	Testare inițială	Lunile de tratament											
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	Permanent	
Statutul HIV	.												
Toxicitatea (simptome, semne)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Masa corporală și înălțime	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Audiometria <sup>1</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea acuității vizuale	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea percepției culorilor <sup>2</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Examen radiologic al toracelui <sup>3</sup>	.			.			.						
Examen bacteriologic la MBT cu TSM <sup>4</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Nivelul creatininei și potasiu <sup>1</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TSH, T4 <sup>5</sup>	.			.			.	.	.	.	.	.	.
Hemoleucograma <sup>6</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea funcției hepatice (AST, ALT, bilirubina tot.)	.			.			.	.	.	.	.	.	.
ECG cu QTc interval	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Consiliere psihosocială și suport pentru aderență	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<b>Copii HIV infectați</b>													
Holesterin <sup>8</sup>	.						.				.		.
CD4 și încărcătură virală pentru HIV infectați	.						.				.		.

**Notă:**

<sup>1</sup>Lunar în timpul administrării și pentru următoarele 6 luni de la finalizarea tratamentului cu medicamente injectabile

<sup>2</sup>În caz de administrare a Ethambutolum

<sup>3</sup>În cazul proceselor pulmonare

<sup>4</sup>În mod obișnuit, dacă inițial rezultatul microscopiei și culturii a fost pozitiv, lunar, până când nu s-a obținut trei culturi negative consecutive; dacă microscopia și cultura au fost inițial negative, faceți examinări conform indicațiilor clinice. Examinarea sensibilității la medicamente trebuie efectuată numai pe probe cu rezultat pozitiv, dacă înainte de aceasta rezultatul culturii era deja negativ.

<sup>5</sup>Dacă primește Ethionamidum\*, Protionamidum\* sau PAS

<sup>6</sup>Dacă primește Linezolidum sau este infectat cu HIV

<sup>7</sup>Pentru pacienții care primesc tratament cu Bedaquilinum, Clofaziminum\*, Moxifloxacinum sau Delamanidum\*

<sup>8</sup>Pentru pacienții care primesc TARV, în funcție de regim

**Monitorizare electrocardiogramă**

- Pacienții cărora li se administrează orice combinație de medicamente care pot prelungi intervalul QT (Clofaziminum\*, Bedaquilinum și Delamanidum\* sau fluorochinolone) trebuie să fie monitorizate periodic prin electrocardiogramă (ECG). Având în vedere compoziția regimurilor recomandate în prezent, majoritatea persoanelor tratate pentru TB MDR/RR vor primi unul sau mai multe dintre aceste medicamente și vor avea nevoie de monitorizare ECG. De asemenea, se știe că fluorochinolonele prelungesc intervalul QT. Efectul Levofloxacinum este relativ minim și, prin urmare, monitorizarea ECG nu este critică pentru Levofloxacinum. Cu toate acestea, Moxifloxacinum are un efect mai mare de prelungire a intervalului QT și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG atunci când este administrată împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.
- În mod ideal, ECG trebuie efectuată la momentul inițial, 2 săptămâni și 4 săptămâni, apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului și, suplimentar, conform indicațiilor clinice.
- Managementul prelungirii QTcF la adulți trebuie să urmeze următorii pași, cu evaluarea simptomelor, repetarea ECG, evaluarea și înlocuirea electroliților, dacă este cazul, evaluarea nutrițională, verificarea funcțiilor tiroidiene (Ethionamidum\* și Acidum paraaminosalicilic) și revizuirea altor medicamente și posibile afecțiuni clinice. QTcF peste 450 ms este considerat prelungit. QTcF de 500 ms sau peste crește riscul unei aritmii potențiale care pune viața în pericol și trebuie să se acorde o atenție deosebită renunțării la medicamentele care pot prelungi intervalul QT până când intervalul QT s-a îmbunătățit sau retragerea medicamentului vinovat, după cum este necesar.

**Hemoleucograma completă**

- Mielotoxicitatea (anemie, trombocitopenie sau neutropenie) este observată frecvent la persoanele tratate cu Linezolidum. Este dependentă de doză și durată, ceea ce înseamnă că riscul crește cu expuneri mai mari și cu durate mai lungi de tratament. Efectul poate fi sever și poate progresa rapid
- Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă cu diferențiere, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului cu Linezolidum. Această abordare ajută la identificarea reacțiilor adverse într-un stadiu incipient. Deoarece citopenia poate progresa rapid, o hemogramă completă trebuie repetată săptămânal dacă există o scădere semnificativă (de exemplu, unul sau mai multe grade) a hemoglobinei, trombocitelor sau neutrofilelor. Dacă citopenia se agravează, poate fi necesar întreruperea temporară a tratamentului cu Linezolidum, inclusiv pentru a evalua alte cauze. Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului cu Linezolidum. Poate fi necesară oprirea definitivă a Linezolidum, mai ales dacă pacientul a avut

citopenie severă, dar poate fi reintrodus la o doză mai mică dacă este un medicament cheie în regim.

- Monitorizarea altor toxicități asociate cu Linezolidum este de asemenea importantă, inclusiv neuropatia periferică și nevrita optică. Testarea reflexelor la momentul inițial sau efectuarea regulată de testare prin înțepăturile poate fi efectuată pentru a monitoriza toxicitatea. Se poate testa acuitatea vizuală la momentul inițial și pe tot parcursul tratamentului.

#### Testarea funcției tiroidiene

- Hipotiroidismul este un efect advers frecvent al Ethionamidum\*, Protionamidum\* și Acidum paraaminosalicilic. Riscul este mai mare atunci când acidul Acidum paraaminosalicilic este combinat cu Ethionamidum\* sau Protionamidum\*.
- Semnele și simptomele hipotiroidismului sunt nespecifice și pot fi dificil de evaluat la copiii mici. Hipotiroidismul poate avea un impact negativ asupra neurodezvoltării la copiii mici.
- Este important să se efectueze o monitorizare de laborator regulată (la fiecare 2 luni) a funcției tiroidiene la toți copiii care primesc oricare dintre aceste medicamente până când acestea au fost întrerupte și să se suplimenteze cu Levothyroxinum dacă există dovezi clinice sau de laborator de hipotiroidism.

#### Evaluarea hepatotoxicității

- Pacienții trebuie să aibă ALT cu sau fără AST și nivelurile de bilirubină măsurate la momentul inițial.
- Abordarea monitorizării hepatotoxicității este de a repeta cel puțin ALT la fiecare 4 săptămâni (lunar) în primele 6 luni, după aceea la fiecare 8 săptămâni și, în plus, conform indicațiilor clinice.
- Indicațiile clinice pentru testarea funcției hepatice (cel puțin ALT) sunt vomela de debut (începând după stabilizarea pacientului la tratament, chiar dacă doar câteva episoade), durerea sau sensibilitatea abdominală și icterul.
- Dacă pacientul are icter sau are niveluri crescute de bilirubină și ALT crescute, sau există simptome clinice cu ALT mai mare de trei ori decât nivelul normal, sau pacientul este asimptomatic cu ALT de cinci ori mai mare decât nivelul normal, toate medicamentele hepatotoxice trebuie întrerupte imediat. Alte posibile cauze ale hepatitei (de exemplu, hepatita A, B sau C) trebuie excluse. Normalizarea enzimelor hepatice trebuie așteptată. Dacă este indicat clinic, medicamentele hepatotoxice pentru TB pot fi reintroduse cu atenție unul câte unul. Dacă regimul nu eșuează, pot fi luate în considerare medicamente alternative pentru TB pentru a înlocui medicamentele hepatotoxice.

**Tabelul 24. Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II (în ordine alfabetică) [18, 19].**

Preparatul medicamentos	Testul de monitorizare (cu frecvența ca în tabelul precedent)	Comentarii
<b>Amikacinum</b>	Electroliții, funcția auditivă, renală (urograma, creatinina serică, ureea)	Trebuie efectuată testarea auditivă formală, inclusiv audiometria pură a tonurilor și/sau emisiile otoacustice. Dacă monitorizarea funcției auditive nu poate fi asigurată, Amikacinum nu trebuie utilizată.
<b>Bedaquilinum</b>	Electroliții serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF	ECG cu interval QTcF se va efectua la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni până la finalizarea administrării preparatului, în unele cazuri și în perioada după finalizarea lui, iar în

		cazul afecțiunilor cardiace, hipotiroidismului sau tulburărilor electrolitice - mai frecvent.
<b>Clofaziminum*</b>	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	Pacientul și familia lui trebuie consiliată în vederea modificării culorii pielii
<b>Cycloserinum*</b>	Consiliere psihosocială	
<b>Delamanidum*</b>	Electrolitii, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	
<b>Ethambutolum</b>	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor	
<b>Ethionamidum*/Protionamidum*</b>	Funcția hepatică, TSH, T4	
<b>Isoniazidum*</b>	Funcția hepatică, neuropatia periferică	De administrat vitamina B6
<b>Levofloxacinum</b>	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
<b>Linezolidum</b>	Percepția culorilor, acuitatea vizuală, formula hemoleucocitară desfășurată, neuropatia periferică.	
<b>Moxifloxacinum</b>	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțat Levofloxacinum).
<b>PAS</b>	Funcția hepatică, electrolitii serici, TSH, T4	
<b>Pyrazinamidum</b>	Funcția hepatică	

### Tabelul 25. Medicamente auxiliare.

Managementul clinic al persoanelor care primesc tratament pentru TB MDR/RR necesită adesea utilizarea de medicamente auxiliare pentru a preveni, diminua sau elimina reacțiile adverse asociate cu medicamentele TB.

Indicație	Medicament	Note
<b>Anemie</b>	Acidum folicum, Methylcobalamin), compuși feroși și antihelmintice (Mebendazolum și Albendazolum)	Medicamentele de deparazitare pot ajuta la reducerea anemiei.
<b>Bronhospasm</b>	Agoniști ai receptorilor beta-2 inhalatori (de exemplu, Salbutamolum), corticosteroizi inhalatori (de exemplu, Beclometasonum), steroizi orali (de exemplu, Prednisonum și Prednisolonum) și steroizi injectabili (de exemplu, Dexametazonum și Methylprednisolonum)	Distanțierile sunt utile pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentelor inhalate la copii și unii adulți.
<b>Candidoza (orală, genitală, cutanată)</b>	Miconazolum local, suspensie de Nystatinum (apă de gură), pastile de Clotrimazolum, Fluconazolum peroral; creme și supozitoare cu	Medicamentele antifungice azolice inhibă calea CYP3A4 și cresc expunerea la Bedaquilinum; administrarea concomitentă trebuie limitată la



	Nystatinum, Miconazolum sau Clotrimazolum	<2 săptămâni. Fluconazolum este un inhibitor mai puțin puternic și ar putea fi utilizat mai mult de 2 săptămâni cu o monitorizare mai atentă a reacțiilor adverse asociate cu Bedaquilinum.
<b>Reacții cutanate, prurit</b>	Cremă cu Hydrocortisonum, Calaminum și loțiuni Caladryl, antihistaminice, Prednisonum peroral, protecție solară, loțiuni pentru hidratare și peroxid de benzoil local	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
<b>Depresie</b>	Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (de exemplu, Fluoxetinum și Sertralinum) și antidepressiv triciclic (de exemplu, Amitriptylinum)	Risc de sindrom serotoninergic cu inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și Linezolidum; antidepressivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
<b>Diaree</b>	Loperamidum, suplimente de zinc	Nu utilizați Loperamidum la copii cu vârsta <2 ani.
<b>Pierderea electroliților</b>	Potassium, Magnesium și terapia de substituție cu Calcium (peroral și forme intravenoase), suplimente de vitamina D, Amiloridum, Spironolactonum	Potassium și Magnesium peroral provoacă greață, vomă și diaree; vitamina D ajută la absorbția calciului.
<b>Gastrită</b>	H2 bloctori (de exemplu Ranitidinum, Cimetidinum), inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, Omeprazolum, Lansoprazolum), antiacide	Inhibitori ai pompei de protoni sunt asociate cu prelungirea QT; antiacidele reduc absorbția fluorochinolonei.
<b>Hipotiroidism</b>	Levothyroxinum	Monitorizați lunar TSH și ajustați doza până când se stabilește la nivelul normal.
<b>Insomnie</b>	Sedative antidepressive (de exemplu, Amitriptylinum în doză mică), antihistaminice (de exemplu, Dimenhydrinatum), Melatoninum	Antidepressivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
<b>Greață și vomă</b>	Metoclopramidum, Ondansetronum, Dimenhydrinatum, Prochlorperazinum, Promethazine și benzodiazepinele (de exemplu, Diazepamum și Lorazepamum)	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT
<b>Durere (musculo-scheletice, artralgie, dureri de cap)</b>	Paracetamolum/Acetaminophen, medicament antiinflamator nesteroidian (de exemplu, Indometacinum, Ibuprofenum), Codeinum	-
<b>Neuropatie periferică</b>	Medicament antiinflamator nesteroidian, Paracetamolum/Acetaminophen, Amitriptylinum, Pregabalinum, Gabapentinum și Carbamazepinum	Antidepressivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT;

		Carbamazepinum induce metabolismul Bedaquilinum.
<b>Profilaxia complicațiilor neuropatice produse de Isoniazidum* și Terizidonum*/ Cycloserinum*</b>	Pyridoxinum (vitamina B6)	Doza uzuală 50 mg pe zi pentru adulți, 25 mg pe zi pentru copii cu vârsta $\geq 5$ ani, 12,5 mg pe zi pentru copii cu vârsta $< 5$ ani. Nu depășiți dublul acestor doze zilnic deoarece, în mod paradoxal, acest lucru poate agrava simptomele.
<b>Psihoză</b>	Haloperidolum și Risperidonum	Haloperidolum și Risperidonum pot prelungi intervalul QT.
<b>Reacții de hipersensibilitate sistemică</b>	Antihistaminice (de ex. Diphenhydraminum, Clorfeniraminum și Dimenhydrinatum) și corticosteroizi (de exemplu, Prednisonum, Prednisolonum și Dexametazonum)	Unele antihistaminice (de ex. Dimenhydrinatum) sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
<b>Simptome vestibulare</b>	Antihistaminice (de exemplu Meclizinum, Dimenhydrinatum și Promethazine)	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.

**Tabelul 26. Noi definiții ale rezultatelor tratamentului TB atât pentru TB DR, cât și pentru TB sensibilă [14, 15, 18, 19].**

Categorie	Descriere
<b>Vindecăt</b>	Pacientul cu TB pulmonară confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform PCN, cu dovezi de răspuns bacteriologic <sup>b</sup> și fără dovezi de eșec.
<b>Tratament încheiat</b>	Pacientul care a finalizat tratamentul conform PCN, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.
<b>Eșec terapeutic</b>	Pacientul al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv <sup>a</sup> la un nou regim sau strategie de tratament.
<b>Pierdut din supraveghere</b>	Pacientul care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult.
<b>Deces</b>	Pacientul care a decedat <sup>c</sup> înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului.
<b>Neevaluat</b>	Pacientul căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului
<b>Succesul tratamentului</b>	Suma vindecat și tratament încheiat.
<i>O definiție opțională propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională</i>	
<b>Succes susținut al tratamentului</b>	Persoana evaluată la 6 luni (pentru TB DR și TB sensibilă) și la 12 luni (doar pentru TB DR) după un tratament cu succes pentru TB, care este în viață și fără TB.
<sup>a</sup> Motivele schimbării includ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic (vezi nota „b”);</li> <li>• reacții adverse la medicamente; sau</li> <li>• dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.</li> </ul>	
<sup>b</sup> „Răspunsul bacteriologic” se referă la conversia bacteriologică fără reversie.	

Categorie	Descriere
	<ul style="list-style-type: none"> <li>„conversie bacteriologică” descrie o situație la un pacient cu TB confirmată bacteriologic în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la cel puțin 7 zile dintre ele, sunt negative.</li> <li>„reversia bacteriologică” descrie o situație în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la interval de cel puțin 7 zile, sunt pozitive fie după conversia bacteriologică sau la pacienții fără confirmare bacteriologică a TB.</li> </ul> <p><sup>c</sup> Pacientul a decedat din orice motiv.</p> <p><sup>d</sup> Aceasta include cazurile „transferate” la o altă unitate de tratament și cele al căror rezultat al tratamentului este necunoscut; cu toate acestea, acesta exclude pe cei pierduți din supraveghere.</p> <p><b>Notă.</b> Schimbarea unui singur medicament în regim (de multe ori din cauza reacțiilor adverse la medicament) nu trebuie considerată ca schimbare de regim, dar trebuie în schimb definită în funcție de regimul de tratament standardizat sau individualizat. Atunci când un pacient urmează un regim de tratament standardizat, schimbarea regimului implică o schimbare a întregului regim; în contrast, atunci când un pacient este pe un regim de tratament individualizat, schimbarea regimului implică o schimbare a cel puțin două medicamente în regim.</p>

### C.2.5.3.1. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului.

<b>Caseta 45. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.</b>	
Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos, se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.	
Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
<ul style="list-style-type: none"> <li>Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului.</li> <li>Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopic (6, 12 luni);</li> <li>✓ radiologic (6, 12 luni).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului.</li> <li>Periodicitatea – o dată la 6 luni.</li> <li>Criterii de supraveghere activă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ examen clinic (la fiecare vizită);</li> <li>✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 20 de luni);</li> <li>✓ radiologic (6, 12, 20 de luni).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Notă.</b> În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.	

### C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [18, 19]

<b>Caseta 46. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat.</b>
<p><b>Evaluarea pacienților cu risc de eșec.</b> Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.</p> <p><b>Examinați datele bacteriologice.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.</li> <li>Singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de contaminare în laborator sau de eroare. Culturile ulterioare, care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere, pot ajuta la dovedirea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.</li> </ul>

- Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.
- Rezultatele repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și alta boală decât TB MDR.

#### **Evaluati atent aderența.**

- Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.
- Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu suporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea suporterului TB drogrezistente, dacă DOT/VST nu se face corect, indiferent de motiv.
- În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT/VST. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

#### **Evaluati clinic pacientul.**

- Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).
- Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).
- Revizuiți regimul de tratament în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la medicamentele de linia II trebuie efectuată, dacă nu este deja făcută.
- Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de 4-6 luni, dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.
- Nu adăugați 1 sau 2 medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și trebuie dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.
- **Luați în considerare intervenția chirurgicală.**

#### **Caseta 47. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR.**

- **Controlul sindromului algic și tusei, prin administrarea** la indicații antiinflamatorii nesteroidiene, expectorante sau antitusive. În anumite cazuri, se vor utiliza preparate cu potență analgezică mai mare.
- **Support nutrițional**
- **Ameliorarea insuficienței respiratorii.** Oxigenoterapia de durată va fi utilizată la pacienții cu  $pO_2 < 55$  mmHg sau  $O_2Sat < 89\%$ . Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.
- **Vizite medicale permanente.** Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și ale echipei medicale vor continua.
- Continuarea administrării medicamentelor patogenetice, simptomatice.
- Asistență medicală în condiții de domiciliu/spital.
- Măsuri de control a infecției. Pacientul care nu mai urmează tratament din cauza eșecului, rămâne contagios pentru perioade îndelungate. Măsurile de control al infecției sunt importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

#### **C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR [3, 6, 11, 12, 13, 14, 17].**

#### **Caseta 48. Considerente de suspendare a tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ al pacientului cu TB MDR.**

- Este nevoie de la 6 până la 8 luni pentru a evalua dacă o schimbare în planul de tratament sau de regim a fost eficace. Dacă continuă agravarea stării generale a pacientului, în pofida măsurilor descrise mai sus, trebuie de luat în considerare eșecul tratamentului.

- Tratamentul TB MDR constă dintr-un ciclu de tratament. În cazul în care nu este atestat niciun răspuns, reevaluarea planului de regim și tratament, precum și formularea unui nou plan de acțiune sunt necesare.
- Suspendarea tratamentului medicamentos este recomandat în cazurile în care personalul medical implicat este încredințat că toate medicamentele prescrise au fost ingerate și nu există nici o posibilitate de a adăuga alte medicamente sau de a efectua intervenție chirurgicală.
- Există cel puțin trei considerente importante în suspendarea tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ:
  - ✓ calitatea vieții pacientului: medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR au efecte adverse semnificative și, continuând administrarea lor în timp ce tratamentul a eșuat, poate provoca suferințe inutile, suplimentare;
  - ✓ interesul sănătății publice: continuarea unui tratament care eșuează poate amplifica rezistența în tulpina pacientului și va duce la o risipă de resurse. Pacienții la care regimurile de tratament a TB drogrezistente au eșuat sunt susceptibili de a avea deja tulpini foarte rezistente și continuarea tratamentului poate duce la rezistență la toate medicamentele din grupele 1-4 și mai multe medicamente din grupa 5. Aceste tulpini extrem de rezistente pot infecta, ulterior, alte persoane și va fi extrem de dificil de tratat;
  - ✓ model de îngrijiri paliative și controlul infecției TB adecvat la pacienții care nu au alternative de tratament eficient, rămânând în același timp o sursă de infecție TB.

**Notă.** Decizia suspendării tratamentului va fi luată de către Comitetul de Management TB DR.

#### **Caseta 49. Indicații pentru suspendarea tratamentului.**

Dacă starea pacientului continuă să se agraveze în pofida măsurilor întreprinse, trebuie de luat în considerare eșecul terapeutic. Nu există un set unic de parametri pentru a indica faptul că vindecarea este posibilă (sau imposibilă) sau un interval de timp absolut pentru a determina dacă un regim de tratament a eșuat. Deși nu există o definiție simplă de a determina eșecul, uneori devine clar că starea pacientului nu se va îmbunătăți în pofida tratamentului administrat. Semnele care sugerează eșec terapeutic fără opțiuni suplimentare pentru vindecarea, printre care coincidența a mai multor dintre următoarele:

- ✓ frotiuri sau culturi pozitive persistente în ultimele 8-10 luni de tratament;
- ✓ boala pulmonară progresivă extinsă și bilaterală pe radiografia toracică cu nicio opțiune pentru intervenție chirurgicală;
- ✓ rezistența de grad înalt (de multe ori TB XDR, cu rezistență suplimentară), cu nici o opțiune pentru a adăuga cel puțin doi agenți eficienți suplimentari;
- ✓ intoleranța severă a medicamentelor, care nu raspunde la toate măsurile existente pentru a o preveni și atenua;
- ✓ deteriorarea stării generale clinice, care include, de obicei, pierderea în greutate și insuficiența respiratorie.

#### **Caseta 50. Abordarea suspendării tratamentului TB MDR.**

- Abordarea suspendării tratamentului trebuie să înceapă cu discuții între echipa clinică, medicii, asistentele medicale și furnizorii de DOT/VST implicați în îngrijirea pacientului.
- Odată ce echipa clinică decide că tratamentul trebuie suspendat, un plan clar trebuie să fie pregătit pentru abordarea pacientului și a familiei. Acest proces necesită, de obicei, mai multe vizite și poate dura câteva săptămâni. Vizitele la domiciliu în timpul procesului oferă o excelentă oportunitate de a vorbi cu membrii familiei și cu pacientul într-un mediu familiar.
- Nu este recomandat să suspende tratamentul înainte ca pacientul să înțeleagă și să accepte motivele, și să fie de acord cu tratamentul de susținere oferit.

## C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR [18, 19].

### Caseta 51. Particularitățile tratamentului chirurgical în TB MDR.

- La pacienții cu TB RR sau TB MDR, rezecția parțială electiv pulmonară (lobectomie sau rezecție până) pot fi utilizate în paralel cu regimul recomandat TB MDR (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi).
- Rezecția parțială a plămânilor pentru pacienții cu TB MDR este considerată numai în condițiile unor facilități chirurgicale bune, chirurghi instruiți și cu experiență, și cu o selecție atentă a candidaților.
- Tratamentul chirurgical constituie un adjuvant al chimioterapiei pentru pacienții cu procese limitate, care poate îmbunătăți, în mod semnificativ, rezultatele.
- În secțiunile chirurgicale trebuie să fie asigurate condițiile de control al infecțiilor.
- Pacienții, cu indicații pentru tratament chirurgical, trebuie să fie pe deplin informați despre riscurile intervenției chirurgicale și ale anesteziei.

#### Indicațiile absolute pentru intervenția chirurgicală în tratamentul tuberculozei:

- probabilitate mare de eșec al terapiei medicale la pacienții cu TB MDR (datorită persistenței procesului cavitărilor și distrugerii pulmonare);
- hemoptizia masivă ;
- pneumotorax tensional;
- pozitivitatea persistentă a frotiului sputei, în ciuda chimioterapiei adecvate;
- risc crescut de recidivă (pe baza profilului de rezistență la medicament și a rezultatelor radiologice);
- leziuni localizate;
- progresia TB în ciuda chimioterapiei adecvate;
- hemoptizie repetată sau infecție secundară;
- polirezistența și TB MDR;
- absența oricăror îmbunătățiri radiologice și/sau bacteriologice în primele trei până la patru luni de chimioterapie;
- efecte secundare alergice, toxice și mixte ale medicamentelor;
- boli cronice ale organelor gastro-intestinale care împiedică chimioterapia eficientă.

#### Indicațiile ale tratamentului chirurgical TB pulmonare și TB MDR, TB XDR sunt urgențele medicale de prim ajutor:

- hemoragie pulmonară profuză;
- pneumotorax spontan tensionat.

#### Urgențe:

- progresarea ireversibilă a TB, în pofida tratamentului antituberculos adecvat;
- hemoptizie recurentă care nu poate fi oprită prin alte metode de tratament.

#### Elective (opționale):

- formele localizate de TB cavitărilor cu eliminarea *M. tuberculosis* continuă, confirmată prin examen bacteriologic și TSM după 4-6 luni de chimioterapie anti-TB supravegheată;
- TB MDR/XDR cu eșec;
- complicațiile și sechelele procesului TB (inclusiv TB MDR și TB XDR), inclusiv:
  - ✓ Pneumotorax spontan, hemotorax;
  - ✓ Empiem pleural, cu sau fără fistula bronhopleurală;
  - ✓ Aspergilom;
  - ✓ Fistula ganglio-bronșică,
  - ✓ Bronșiolita;
  - ✓ Pahipleuritele sau pericardită cu insuficiență respiratorie și cardiacă;

- ✓ Stenoza post-TB a traheei și bronhiilor mari;
- ✓ Bronșiectaziile simptomatice și cronice post-TB;

alte indicații, cum ar fi înlăturarea complicațiilor intervențiilor chirurgicale anterioare.

#### **Chirurgia trebuie luată în considerare atunci când:**

- boala este suficient de localizată pentru a permite intervenția chirurgicală;
- țesutul pulmonar rămas în jurul marjelor de rezecție este estimat a fi fără TB; nivelul de risc chirurgical al pacientului este acceptabil, cu o rezervă pulmonară suficientă pentru a tolera rezecția. În toate cazurile, chirurgia este indicată numai dacă este posibilă efectuarea acesteia chirurgie (rezecția plămânului sau alt tip de operație) fără a afecta semnificativ riscul funcția pulmonară a pacientului.

#### **Tipurile de operații efectuate:**

- Rezecții pulmonare (rezecție în pană, segmentectomie, lobectomie și bilobectomie);
- Rezecție combinată (lobectomie plus rezecție minoră);
- Pneumonectomie sau pleuropneumonectomie;
- Rezecții pulmonare cu diferite metode de corectare a volumului hemitoracelui (extrapleural pneumolysis; toraco-mioplasty; pleurectomie și decorticarea plămânilor);
- Chirurgie bronhială (deblocare, rezecție, bronho-plastică, re-amputarea ciobului);
- Toracocenteza și toracostomia (drenaajul spațiului pleural);
- Pneumotorax artificial și pneumoperitoneu;

Operații la ambii plămâni.

#### **Pregătirea preoperatorie:**

- Pentru pacienții care trebuie considerați în calitate de candidați pentru intervenții chirurgicale, 3 criterii majore trebuie respectate:
  - ✓ la pacient trebuie să fie forma localizată a bolii, supusă rezecției și cu o rezervă respiratorie adecvată;
  - ✓ pacientul trebuie să aibă rezistența la medicamente, cu o probabilitate foarte mare de eșec al tratamentului sau recidivă;
  - ✓ cantitatea suficientă de medicamente de linia II trebuie să fie disponibilă, pentru a asigura vindecarea după intervenția chirurgicală.
- Examenul radiologic cu HRCT pentru o evaluare detaliată a gradului de implicare a parenchimului pulmonar.
- Testarea funcției pulmonare cu volumul expirator forțat într-o secundă (FEV1) preoperatoriu prevăzut pentru a evalua, dacă pacientul are rezervă pulmonară suficientă pentru a supraviețui rezecției pulmonare.
- Evaluarea parametrilor de laborator (electrolitii serici, funcția renală, hepatică, analiza generală a sângelui ș.a.după indicații), ECG.

#### **Contraindicații pentru intervenția chirurgicală:**

- Leziuni cavitare extinse ale ambilor plămâni.
- Testele funcției pulmonare afectate, ca volumul expirator forțat într-o secundă este mai mic de 1,5 l, în cazurile de lobectomie și mai mic de 2,0 l, unde este planificată pneumonectomia.
- Insuficiență cardio-pulmonară gradul III-IV.
- Indicele de masă corporală sub 40-50% din limitele normale.
- Comorbidități severe (diabet zaharat decompensat, exacerbarea ulcerului gastro-duodenal, insuficiență hepatică sau renală).
- TB bronșică activă.

### **Momentul intervențiilor chirurgicale:**

- Intervenția chirurgicală rezectivă trebuie să se facă, în mod ideal, la începutul terapiei, în primele luni de tratament, după conversia frotiurilor sau culturii.
- Dacă conversia nu este posibilă, atunci cel puțin trei luni de tratament anti-TB este recomandat înainte de intervenția chirurgicală.
- Rezeția chirurgicală trebuie să fie cronometrată, atunci când pacientul are cea mai bună șansa posibilă de vindecare. Astfel, intervenția poate fi mai precoce în cursul bolii, când riscul morbidității și mortalității pacientului este mai mic, de exemplu, atunci când boala este încă localizată într-un plămân sau un lob pulmonar.
- Abordare multidisciplinară este esențială în tratamentul acestor pacienți și deciziile importante trebuie luate în comun de către pneumologi, chirurghi, anesteziști și alți specialiști.

### **Managementul post-operator:**

- Analgezie adecvată, inclusiv utilizarea de opiacee;
- Reabilitarea respiratorie prin crearea unui program personalizat de exerciții;
- Radiografia toracică zilnică în primele două sau trei zile;
- Bronhoscopie, la necesitate;
- Eliminarea revărsatelor toracice, până când producția de lichid se termină după rezeția pulmonară
- Gestionarea pacientului cu atenție, cu accent special pe evitarea dezvoltării complicațiilor postoperatorii, cum ar fi fistule, prezența spațiului pleural rezidual și empiem;
- Transferul pacienților din unitatea de terapie intensivă se efectuează când este stabil hemodinamic.
- Pacienții reîncep regimul terapeutic anti-TB peroral după operație, cu adaptarea schemei de tratament în dependență de rezultatul analizei bacteriologice a materialului chirurgical excizat (țesutul pulmonar eliminat va fi examinat microscopic și cultură).

### **Durata tratamentului antituberculos după o intervenție chirurgicală:**

Este necesar ca toți pacienții cu TB (în special TB M / XDR) să rămână în tratamentul anti-TB pentru o perioadă suficientă pentru asanarea leziunilor rămase.

Durata tratamentului anti-TB va depinde de statutul bacteriologic al pacientului la momentul intervenției chirurgicale:

- pacienți cu cultură pozitivă la momentul intervenției chirurgicale:
  - ✓ cu TB sensibilă - patru până la șase luni după conversia culturii
  - ✓ cu TB MDR - cel puțin 18 luni după conversia culturii
  - ✓ cu TB XDR - cel puțin 24 de luni după conversia culturii;
- pacienți cu culturi negative la momentul intervenției chirurgicale:
  - ✓ cu TB sensibilă, cel puțin patru luni după intervenția chirurgicală
  - ✓ cu TB MDR / XDR, de la șase până la opt luni după intervenția chirurgicală (în funcție de recuperarea postoperatorie).

Durata chimioterapiei postoperatorii depinde, de asemenea, de starea clinică individuală a fiecărui pacient (comorbidități, particularitățile de evoluție a TB, de extinderea intervenției chirurgicale).

## **C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV [1, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 19].**

### **Caseta 52. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate.**

#### **Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:**

- mai frecvent, se depistează TB extrapulmonară;
- TB cu afectare poliorganica;
- TB miliară.

#### **La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:**



- ganglioni limfatici intratoracici, intraabdominali, periferici (cervicali, axilari, inghinali);
- membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită);
- SNC (meningită, tuberculom cerebral);
- oasele;
- pielea și țesutul adipos subcutanat (abces rece).

**La persoanele infectate HIV, mai frecvent, se constată;**

- TB formă abacilară;
- tabloul radiologic atipic.

**Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile precoce ale infecției HIV:**

- afectarea preponderent a segmentelor pulmonare apicale;
- prezența cavităților în țesutul pulmonar;
- pleurezia.

**Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile tardive ale infecției HIV:**

- lipsa cavităților;
- afectarea GL intratoracici;
- afectarea segmentelor medii și bazale;
- diseminarea pulmonară miliară;
- aspectul radiologic reticulonodular.

**Caseta 53. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB.**

**Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților cu TB prezumtivă și diagnosticată** (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).

- Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligatoriu tuturor persoanelor, de toate vârstele cu TB prezumtivă sau deja confirmată.
- Testarea la HIV se va face doar după o consiliere pre-test și obținerea consimțământului. În toate situațiile va fi promovată testarea voluntară, confidențială.
- Pacienților cu TB prezumtivă sau confirmată li se recomandă testul HIV la prima vizită la medicul de familie și obligatoriu trebuie efectuat la prima vizită la medicul ftiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

**Caseta 54. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV pozitive.**

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală, în strânsă colaborare cu Programul Național de control TB trebuie să asigure depistarea formelor active de tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV.

În momentul când persoana este identificată a fi HIV pozitivă, se va aplica minimumul de investigații pentru diagnosticul tuberculozei.

Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde urmează tratamentul, trebuie examinate cu regularitate pentru TB - de fiecare dată când vizitează cabinetele raionale/regional de diagnostic și tratament a infecției HIV/SIDA sau la fiecare contact cu un lucrător medical.

La fiecare vizită la medicul infecționist sau medicul de familie a PTH screening-ul pentru TB trebuie să înceapă cu verificarea unui simptom din următoarele 4 simptome:

- ✓ tuse prezentă;
- ✓ febră;
- ✓ pierderea ponderală;
- ✓ transpirație nocturnă.

Prezența unuia sau mai multora dintre aceste simptome sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB.

În cazul în care persoanele care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice caracteristice TB P sau TB EP sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat o examinare pentru diagnosticul TB activă.

Screening cu patru simptome recomandat de OMS (W4SS) (tuse curentă, febră, scădere în greutate și transpirații nocturne) este o abordare simplă de screening non-invazivă care nu necesită infrastructură (tehnologie, electricitate, internet) și este fezabil de implementat în orice instituție la fiecare vizită.

În ciuda acestor limitări, W4SS este o parte esențială a examinării clinice a majorității subpopulațiilor și este cel mai accesibil instrument de screening la toate nivelurile sistemului de sănătate. Poate fi repetat de câte ori este necesar, dar strategii de screening mai intense sunt utilizate mai rar, cum ar fi la controalele anuale. Pentru excluderea sau confirmarea diagnosticului TB se efectuează:

- ✓ Examinarea clinică;
- ✓ Examenul radiologic;
- ✓ Microscopia sputei la BAAR;
- ✓ Investigații Xpert MTB/RIF Ultra;
- ✓ Investigații microbiologice a sputei prin metode culturale
- ✓ Test LAM

La persoanele cu simptome de TB extrapulmonară trebuie să fie efectuate examinări microbiologice (BAAR, Xpert MTB/RIF sau cultură) ale materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile.

În cazurile când se presupune TB extrapulmonară, se recomandă examinări suplimentare, inclusiv HRCT și alte metode adecvate (dacă sunt disponibile).

În cazul în care diagnosticul de TB rămâne neconfirmat, poate fi utilă, pentru a exclude infecțiile bacteriene nespecifice, o cură de tratament complet cu antibiotice ce au un spectru larg de acțiune nu mai mult de 10-14 zile. Dacă efectul de la tratamentul nespecific lipsește, diagnosticul TB poate fi stabilit în baza criteriilor clinice, radiologice, epidemiologice.

CRP este un indicator al inflamației sistemice care poate fi măsurat cu un test de sânge simplu, accesibil și fezabil în asistența primară. Timpul de la testare până la primirea rezultatului de testare CRP este de 3-5 minute, permițând o decizie clinică rapidă de a trimite un pacient pentru evaluarea diagnosticului pentru boala TB sau inițierea TPT. Un beneficiu potențial suplimentar al CRP este că poate alerta clinicienii asupra prezenței altor boli, cum ar fi pneumonia bacteriană, bronșita și alte afecțiuni infecțioase și neinfecțioase (de exemplu, limfomul). Datele revizuite pentru revizuirea ghidului de screening din 2021 susțin combinația secvențială a unui W4SS pozitiv urmat de CRP cu o limită de  $> 5$  mg/L, în special pentru persoanele care nu sunt sub TARV. CRP poate juca, de asemenea, un rol important în excluderea bolii TB înainte de inițierea TPT.

Radiografia cutiei toracice este utilă pentru depistarea tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV. În prezent, este recomandat de OMS pentru utilizare în paralel cu W4SS pentru a exclude boala TB înainte de inițierea TPT. În mod similar, radiografia cutiei toracice poate fi utilizată în paralel cu W4SS pentru a depista boala TB, cu un rezultat pozitiv sau anormal fie la radiografia cutiei toracice, fie la W4SS indicând necesitatea unei evaluări diagnostice suplimentare.

#### **Caseta 55. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.**

- **Terapia antiretrovirală (TARV) trebuie începută cât mai curând posibil, în decurs de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4, în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (Recomandare puternică, dovezi cu certitudine scăzută până la moderată).**

- **Terapia antiretrovirală (TARV) este recomandată pentru toți pacienții cu HIV și TB DR 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** (*recomandare puternică, foarte calitate scăzută a dovezilor*).
- O excepție specială evidențiată în recomandarea cu privire la momentul efectuării TARV se referă la situațiile în care sunt prezente semne și simptome de meningită. Este necesară prudență la PTH cu meningită tuberculoasă, deoarece TARV imediat este asociat în mod semnificativ cu evenimente adverse mai grave. Astfel, amânarea TARV cu 4-8 săptămâni după inițierea tratamentului TB ar putea fi luată în considerare în aceste situații.
- La pacienții care încep TARV cu un număr de CD4 mai mic de 100 celule/mm<sup>3</sup>, administrarea de steroizi poate reduce Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) legat de TB.
- În cazul pacienților HIV pozitivi, fără TB MDR, un regim TARV de prima linie trebuie să includă doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază, plus un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază. Regim TARV de prima linie preferat este TDF + FTC(3TC) + EFV sau TDF+FTC(3TC)+DTG cu DTG 50mg suplimentar .
- Utilizarea DTG, LPV/r și RAL cu schemele de tratament antituberculos care conțin Rifampicinum\* vor necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu Rifampicinum\*.
- În cazurile când nu sunt posibile combinațiile cu **Rifampicinum\*** se va utiliza **Rifabutinum\***.
- Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

#### **Caseta 56. Tratamentul TB la persoanele cu co-infecție TB/ HIV.**

- **Se recomandă ca pacienții TB care trăiesc cu HIV să primească cel puțin aceeași durată de tratament ca și pacienții TB HIV negativi** (*Recomandare puternică, dovezi cu certitudine ridicată*).
- La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții.
- Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV.
- Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă.
- Există multă experiență în tratarea acestor pacienți cu regimul de 6 luni care conține Rifampicinum\* 2HRZE/4HR. Regimul de 6 luni este o opțiune preferată la cei cu un număr de CD4 mai mic de 100 celule/mm<sup>3</sup>.
- Regimul de 4 luni cu Rifapentinum\* și Moxifloxacinum s-a dovedit, de asemenea, că funcționează bine la pacienții care sunt și HIV-pozitiv. Dovezile privind utilizarea acestui regim de 4 luni la persoanele cu HIV au fost limitate la cei cu un număr de CD4 de peste 100 celule/mm<sup>3</sup>; prin urmare, valoarea numărului de CD4 sub 100 celule/mm<sup>3</sup> este utilizată în prezent pentru excluderea PTH din regimul scurt.
- Pentru persoanele care trăiesc cu HIV cu un număr de CD4 peste 100 celule/mm<sup>3</sup>, pot fi utilizate ambele regimuri de tratament TB sensibile.
- Compoziția regimului de tratament pentru TB MDR nu diferă de obicei în mod substanțial pentru persoanele care trăiesc cu HIV. Trebuie de evitat câteva interacțiuni medicamentoase (de exemplu, Bedaquilinum și Efavirenzum\*).
- La toți pacienții cu co-infecția TB/HIV pozitivi se va asocia tratamentul preventiv cu **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** 960 mg pe zi, per os, pe toată durata tratamentului antituberculos.

**Notă.** Datele disponibile indică faptul că **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* și encefalitei cauzate de *Toxoplasma gondii*, și, probabil, o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.

La încheierea tratamentului TB pentru toate persoanele cu TB și HIV trebuie de luat decizia despre finalizarea utilizării profilactice a Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum: administrarea **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum** poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 350 celule/mm<sup>3</sup> mai mult de trei luni de la inițierea TARV.

#### **Caseta 57. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.**

- Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.
- În situațiile în care **TARV a fost început anterior stabilirii diagnosticului de TB**, se vor asocia ambele terapii, luându-se în considerație interacțiunea dintre R și preparatele antiretrovirale.
- Regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* nu trebuie administrate persoanelor care primesc inhibitori de protează sau nevirapină.
- Regimul de 3 luni cu Rifapentinum\* și Isoniazidum săptămânal poate fi administrat pacienților care primesc regimuri antiretrovirale pe bază de Efavirenzum\* fără ajustarea dozei, potrivit unui studiu efectuat în farmacocinetică.
- S-a constatat că administrarea Rifapentinum\* cu Raltegravirum\* este sigură și bine tolerată.
- Regimurile care conțin Rifapentinum\* nu trebuie administrate cu Dolutegravirumum până când nu sunt disponibile mai multe informații.

#### **Interacțiunea dintre preparatele anti-TB de linia a doua și antiretrovirale.**

Bedaquilinum: Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază.

**Ethionamidum\*/Protionamidum\***. Pe baza informațiilor limitate existente despre metabolismul thiamidelor (Ethionamidum\* și Protionamidum\*), această clasă de medicamente poate avea interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale. Ethionamidum\*/ Protionamidum\* sunt metabolizate de sistemul CYP450, deși nu se știe care dintre enzimele CYP sunt responsabile. Date certe privind necesitatea modificării dozelor Ethionamidum\*/ Protionamidum\* și/sau medicamentelor antiretrovirale în timpul tratamentului concomitent al TB drogrezistente și HIV nu sunt.

#### **Caseta 58. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS).**

**IRIS** - agravarea paradoxală a stării clinice după inițierea TARV – la 1/3 dintre pacienții cu co-infecția TB/HIV și apare ca rezultat al reconstruirii imune datorate administrării simultane a TARV.

Mai frecvent, la pacienții cu nivelul CD4 foarte jos (<100 celule/mm<sup>3</sup>).

Se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;
- ✓ extinderea procesului la Rg OCT.

Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza altor motive. Noi infecții oportuniste sau infecții subclinice anterioare pot fi demascate după reconstituirea imună și pot provoca agravarea clinică.

IRIS poate fi, de asemenea, confundată cu esec al tratamentului TB, iar la pacienții co-infecțați TB/HIV poate progresa din cauza rezistenței la medicamente.

Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului și a organului și de gradul de implicare.

La pacienții cu IRIS în forme ușoare se administrează medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, iar în formele moderate și severe ale bolii pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare se prescriu corticosteroizi - Prednisolonum în doză de 1-1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin 2 săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei timp de cel puțin o lună.

### Caseta 59. Tratamentul preventiv al TB la persoanele infectate cu HIV.

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV este un element-cheie al asistenței medicale în procesul de prevenire a TB la persoanele care trăiesc cu HIV.

- Adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire HIV. Tratamentul trebuie acordat acestor persoane indiferent de gradul de imunosupresie, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate (recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate).
- Medicii infecționiști din serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.
- Terapie preventivă cu Isoniazidum pe durata cel puțin 6 - 9 luni este indicată:
  - ✓ persoanelor care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv celor care urmează TARV și celor tratați anterior cu preparatele antituberculoase, precum și femeilor însărcinate;
  - ✓ tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidum 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 de ore), cu administrare zilnică.
- Rifapentinum\* și Isoniazidum săptămânal timp de 3 luni pot fi oferite ca o alternativă la 6 luni de monoterapie cu Isoniazidum ca tratament preventiv atât pentru adulți, cât și pentru copiii (recomandare condiționată, dovezi de calitate moderată).

**Notă:** regimurile care conțin Rifampicinum\* și Rifapentinum\* trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV care sunt pe TARV din cauza interacțiunilor medicamentoase potențiale.

- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV și este puțin probabil să aibă boală TB activă trebuie să fie administrat indiferent de gradul de imunosupresie, istoricul tratamentului antituberculos anterior și sarcina (recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută).

**Notă:** Utilizarea testului tuberculinic este încurajată ori de câte ori este posibil, dar nu este o condiție prealabilă pentru tratamentul preventiv.

- Se va efectua numai după excluderea TB active și semnarea de către pacient a consimțământului informat.
- Prolungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.
- Tratamentul preventiv cu Isoniazidum impune administrarea Pyridoxinum (vitamina B<sub>6</sub>) în doză de 25 mg zilnic.
- În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.

**Notă.** Utilizarea unui singur medicament (Isoniazidum) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Isoniazidum.

**Tabelul 27. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV.**

Evaluarea	Săptămâni				Luni									
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnestical bolilor TB și HIV	X													X
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X						X
Comorbidități	X							X						X
Examenul microbiologic la MBT*	X			X	X		X	X		X				

Aderența la tratament (primirea medicamentelor anti-TB și antiretrovirale)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Testele de laborator de rutină: ✓ nivelul de hemoglobină; ✓ hemoleucogramă completă și numărul de trombocite; ✓ testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); ✓ creatinina; ✓ analiza generală urinei.	X			X				X						X
Numărul limfocitelor CD4	X							(X)						
Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X							(X)						X
Examenul radiologic OCT	X							X						X
Examinarea ginecologică	X							X						X
Testul la sarcină	X													X

X: obligatoriu; (X): opțional.

\* se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul urmează schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.

### C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale [14, 15, 18, 19].

Tratamentul TB pune probleme speciale în unele subgrupuri de pacienți; în special, cei cu diabet zaharat, femeile însărcinate, persoanele cu vârsta peste 65 de ani și cei cu boli cronice renale sau hepatice.

<p><b>Caseta 60. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TB în timpul sarcinii este asociată cu rezultate adverse materne și complicații în timpul nașterii, cum ar fi pre-eclampsie, eclampsie, sângerare vaginală, spitalizare și avort spontan.</li> <li>• Rezultatele perinatale includ un risc de două ori crescut de naștere prematură, greutate mică la naștere și întârziere a creșterii intrauterine și un risc de șase ori mai mare de deces perinatal.</li> <li>• TB maternă dublează cu mult riscul de transmitere verticală a HIV și crește riscul de mortalitate nu numai la nou-născut, ci și la alți copii mici care trăiesc în gospodărie.</li> <li>• Creșterea incidenței tuberculozei în perioada postpartum se datorează probabil întârzierilor în depistarea precoce în timpul sarcinii, ca urmare a modificărilor fiziologice și imunologice asociate.</li> <li>• Simptomele bolii TB în timpul sarcinii sunt similare cu cele la femeile care nu sunt însărcinate. Totuși, sarcina poate masca adevărata pierdere în greutate, iar eșecul de a adăuga în greutate este un simptom important de luat în considerare.</li> <li>• TB pulmonară este cea mai frecventă formă de boală TB în timpul sarcinii.</li> <li>• TB diseminată apare la 5-10% dintre femeile însărcinate cu boală TB și este un factor de risc deosebit pentru TB congenitală la nou-născuți. Toate femeile însărcinate din regiunile endemice pentru TB și HIV trebuie să fie testate pentru simptome de TB.</li> <li>• Este la fel de important ca femeile însărcinate cu TB prezumtivă să fie testate pentru HIV.</li> <li>• Deoarece TB maternă crește riscul de transmitere verticală a HIV, tratamentul TB trebuie început prompt pentru a preveni transmiterea.</li> <li>• Tratamentul tuberculozei sensibile la femeile însărcinate este același ca și pentru femeile care nu sunt însărcinate.</li> <li>• Ethionamidum* este de obicei contraindicată în timpul sarcinii, deoarece studiile de reproducere la animale au arătat un efect advers asupra fătului și nu există studii adecvate și bine controlate la om.</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Efectele fiziologice ale sarcinii, care conduc la o hemoglobină relativ scăzută și un risc mai mare de neuropatii periferice, pot fi exacerbate de efectele adverse ale Linezolidum. Cu toate acestea, regimul peroral de 9 luni, care include Linezolidum în loc de Ethionamidum\*, poate fi luat în considerare pentru pacientele însărcinate și care alăptează care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru regimul scurt cu Linezolidum, deși este necesară o monitorizare mai atentă.
- Amikacinum și Streptomycinum\* sunt considerate teratogene și trebuie evitate în timpul sarcinii. Acestea trebuie luate în considerare numai dacă nu există altă opțiune și viețile gravidei și ale fătului sunt în pericol.
- Toate gravidele cu co-infecție TB/HIV sunt eligibile pentru TARV și trebuie tratate conform celor mai recente recomandări ale OMS.
- Femeile gravide care trăiesc cu HIV reprezintă o populație cheie pentru depistarea bolii TB, având în vedere starea imunitară suprimată a mamei și importanța protejării sănătății fătului. Screening-ul TB pentru această populație trebuie integrat cu prevenirea transmiterii verticale și îngrijirea prenatală.
- Managementul pacienților enumerați în această secțiune (adică femeile însărcinate și alții) implică o abordare multidisciplinară; un consiliu TB pentru a sprijini gestionarea persoanelor cu TB care este dificil de tratat poate fi de ajutor.
- Coordonarea serviciului ftiziopneumologic cu clinicile prenatale și serviciile HIV este importantă, pentru a asigura diagnosticarea rapidă și tratamentul eficient al TB în timpul sarcinii.

#### **Caseta 61. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei.**

- Înainte de inițierea tratamentului anti-TB, la femeile de vârstă fertilă trebuie exclusă prezența sarcinii. Astfel, înainte de a iniția tratamentul este recomandabilă efectuarea testului de sarcină și consultația medicului ginecolog.
- Examenul radiologic OCT la femeile de vârstă fertilă se face între 5-a și a 10-a zi a ciclului menstrual.
- **Rifampicinum\*** scade eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele pot alege un contraceptiv oral, care conține o doză mare de estrogen (50 µg), Medroxyprogesterone IM sau metodele de barieră (diafragmă, prezervativ, dispozitivul intrauterin (DIU sau sterilet).
- Femeile de vârstă fertilă, bolnave de TB, trebuie informate despre posibilele complicații în timpul sarcinii.

#### **Caseta 62. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării.**

**TB și sarcina sunt două condiții care se influențează reciproc negativ, iar asocierea lor se însoțește de un prognostic prost. TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată. Netratată, duce la consecințe grave atât pentru mamă cât și pentru copil. Debacilarea gravidei cu TB este prioritară.**

- Tratamentul antituberculos trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului.
- Femeile gravide sunt de obicei tratate cu regimul standard de 6 luni 2HRZE/4HR. Lipsesc dovezi cu privire la utilizarea regimului de 4 luni 2HPMZ/2HPM în timpul sarcinii
- Preparatele antituberculoase de linia I pot fi folosite cu siguranță în timpul sarcinii și alăptării cu excepția Streptomycinum\*.
- Deși medicamentele utilizate pentru tratarea TB sensibile sunt în general bine tolerate și este puțin probabil să provoace evenimente adverse mamei și copilului, monitorizarea evenimentelor adverse este importantă pentru a asigura o notificare rapidă și un management prompt.
- **Rifampicinum\*** poate crește metabolismul Phytomenadionum (vitamina K), generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de Phytomenadionum mamei și nou-născutului, în caz că mama a urmat **Rifampicinum\*** în timpul sarcinii.

**Pentru mamă:**

- ✓ Phytomenadionum per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii;
- ✓ Necitând la profilaxia maternă, copilul are nevoie de Phytomenadionum administrată intramuscular, pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.

#### **Pentru nou-născut:**

- ✓ Phytomenadionum intramuscular: o singură doză - 1mg, în ziua nașterii.
- Femeilor însărcinate sau care alăptează și urmează tratament cu **H** li se recomandă suplimentarea zilnică cu 10-25 mg de Pyridoxinum. În plus, copilul alăptat trebuie să primească Pyridoxinum peroral 5 mg/zi.
- Datele privind dozarea și siguranța pentru a susține utilizarea optimă a medicamentelor de linia a doua pentru TB în timpul sarcinii sunt în general rare.
- Se cunosc puține efectele tratamentului TB MDR/RR asupra fătului și sugarului după naștere; cu toate acestea, în general, beneficiile (atât pentru părinte, cât și pentru copil) de a oferi părintelui tratament eficient TB MDR/RR depășesc cu mult riscurile potențiale prezentate pentru făt in-utero sau pentru sugarul alăptat.
- În cazul TB MDR:
  - ✓ Tratamentul cu preparatele de linia II e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau mai devreme, în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei sau a copilului;
  - ✓ Fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea altor preparate;
  - ✓ **Amikacinum, Streptomycinum\*, Protionamidum\* și Ethionamidum\*** sunt de obicei contraindicate în timpul sarcinii;
  - ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și **Ethionamidum\*** (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen);
  - ✓ **Levofloxacinum, Cycloserinum\*** și **PAS** - sunt date limitate, privind siguranța utilizării de lungă durată în timpul sarcinii, dar sunt considerate medicamentele de alegere pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii;
  - ✓ Datele privind utilizarea **Delamanidum\*** în timpul sarcinii sunt limitate. Datele la animale nu arată nicio dovadă de teratogenitate. Producătorul permite utilizarea sa la femeile însărcinate în protocolul lor de utilizare compasivă. Deși seria de cazuri de femei însărcinate tratate cu **Delamanidum\*** este mică, toți nou-născuții au avut rezultate excelente la naștere, ceea ce sugerează că femeilor însărcinate care au nevoie nu trebuie să li se refuze accesul. La animale, **Delamanidum\*** și metaboliții săi au apărut în laptele matern. Nu există informații din studiile la om, dar de obicei nu este recomandată în timpul alăptării.
  - ✓ Efectele adverse ale **Linezolidum** pot fi exacerbate de efectele fiziologice ale sarcinii, care duc la o hemoglobină relativ scăzută (datorită efectului de diluție al volumului sanguin crescut) și un risc mai mare de neuropatii periferice la momentul inițial al tratamentului în comparație cu pacientele care nu sunt gravide. Cu toate acestea, **Linezolidum** poate fi luat în considerare pentru femeile însărcinate și care alăptează.
  - ✓ **Bedaquilinum.** În studiile pe animale nu s-a găsit nicio afectare fetală. Medicamentul se acumulează semnificativ în laptele matern, iar sugarii alăptați primesc doze de **Bedaquilinum** echivalente cu dozele materne.
  - ✓ În prezent **Pretomanid** nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării.
  - ✓ Rezultatele tratamentului și evoluția sarcinii, precum și supravegherea post-partum pentru anomalii congenitale trebuie documentate pentru a ajuta la informarea viitoarelor recomandări pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii.
- În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.
- Necesitatea de izolare ale mamei trebuie reduse la minimum necesar pentru a preveni transmiterea la copil, pentru a se asigura că alăptarea nu este întreruptă.
- Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control al infecției.
- Educația pentru sănătate cu privire la elementele de bază ale controlului infecțiilor, cu un accent special pe protecția personală și ventilație, este o componentă importantă a managementului tratamentului TB în timpul sarcinii.



### **Caseta 63. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii [14, 15, 18, 19].**

#### **Boală renală cronică:**

- Severitatea insuficienței renale este clasificată folosind clearance-ul creatininei:
  - ✓ ușoară când rata clearance-ului este de 60-120 ml/minut,
  - ✓ moderată la 30-59 ml/minut,
  - ✓ severă la 10-29 ml/minut și
  - ✓ foarte severă la sub 10 ml/minut.
- Clearance-ul creatininei se calculează folosind următoarea formulă: greutate corporală (kg) x (140 minus vârsta în ani) x 0,85 (la femei) / 72 x valoarea creatininei.
- Potrivit unor experți, la pacienții cu TB sensibilă aflați în dializă, după ciclul de dializă ar trebui să se administreze o doză de trei ori pe săptămână de Pyrazinamidum și Ethambutolum.
- Ajustările dozei la adulți cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut sunt după cum urmează (dacă nu se indică altfel):
  - ✓ Pyrazinamidum: 25-35 mg/kg per doză, de trei ori pe săptămână după dializă.
  - ✓ Ethambutolum: 15-25 mg/kg per doză, de trei ori pe săptămână după dializă.
  - ✓ Rifapentinum\* și Moxifloxacinum, care sunt ambele utilizate în regimurile pentru TB sensibilă, nu necesită ajustarea dozei renale.
- Experții recomandă monitorizarea atentă a creatininei în fiecare săptămână sau la fiecare 2 săptămâni și hidratarea adecvată.
- Dozele și frecvența administrării preparatelor se vor ajusta în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Anexa 16).
- Având în vedere apariția frecventă a tulburărilor electrolitice în IRC, se recomandă și monitorizarea săptămânală a electroliților.
- În cazul hipokaliemiei severe, tratamentul este Potassium Chloride intravenoas (KCl) la 10 mEq/oră<sup>-1</sup> (10 mEq de KCl vor crește potasiul seric cu 0,1 mEq/L<sup>-1</sup>).
- Dacă nivelul de potasiu este scăzut, verificarea magneziului este recomandată de experți; dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul empiric cu magneziu (adică Magnesium Gluconat la 1000 mg de două ori pe zi) trebuie luat în considerare în toate cazurile de hipokaliemie. Utilizarea Spironolactonum, 25 mg pe zi, este sugerată în cazurile refractare.
- Având în vedere riscul de prelungire a intervalului QT (în special din cauza Moxifloxacinum) și dezechilibrul electrolitic, trebuie efectuat un ECG, ținând cont de faptul că hipokaliemia poate fi refractară dacă hipomagnezemia concomitentă nu este corectată; riscul este mai mare dacă faza intensivă de tratament este prelungită din orice motiv; iar tulburările electrolitice sunt reversibile, deși tulburările pot dura săptămâni sau luni.
- Regimul peroral de 9 luni poate fi utilizat pentru a trata TB MDR/RR la pacienții cu insuficiență renală, cu condiția ca doza sau intervalul de dozare a medicamentelor excretate pe cale renală să fie ajustate pentru clearance-ul creatininei al pacientului. Levofloxacinum (dar nu Moxifloxacinum), Ethambutolum și Pyrazinamidum necesită ajustarea dozei sau a frecvenței pentru adulții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min. Tratamentul nu trebuie prelungit decât dacă este indicat de lipsa conversiei frotiului la luna a 4-a de tratament, la fel ca la pacienții cu funcție renală normală.
- Având în vedere complexitatea managementului bolii TB la pacienții cu IRC, este necesară o colaborare strânsă între specialiștii în boli infecțioase, pneumologi și nefrologi în această populație de pacienți. Un consiliu TB pentru a sprijini gestionarea persoanelor cu TB care este dificil de tratat poate fi de ajutor.

#### **TB la pacienți care prezintă abuz de alcool sau alte substanțe, dereglări neuropsihice:**

- Este indispensabilă consultația medicului psihiatru, narcologului.
- Încurajarea stopării consumului de băuturi alcoolice și stupefiantelor.
- **Cycloserinum\*** nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită monitorizare.

- Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.
- Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și laborator).
- Terapia de substituție cu opioide, în cazul narcomaniei, contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.
- **Rifampicinum\*** reduce semnificativ eficiența și concentrația Methadonum: doza Methadonum trebuie ajustată (crescută) pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, Rifampicinum\* poate fi înlocuită cu Rifabutinum\*, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între Rifabutinum\* și Methadonum.
- Pacienții cu TB DR care prezintă abuz de alcool sau alte substanțe este o situație care este adesea asociată cu depresia și vulnerabilitatea socială care apare în special cu TB în orașele mari.
- Pe lângă impactul emoțional negativ al TB DR, medicația antituberculoasă poate avea un efect negativ asupra pacientului.
- Cycloserinum\* este asociată cu schimbări de dispoziție și, potențial, cu pofta și consumul excesiv de alimente, iar Methadonum și medicamentele psihiatrice pot interacționa cu Linezolidum.
- Suferința psihică și depresia sunt frecvente la pacienții cu TB DR, din cauza, de exemplu, a bolii simptomatice și care pune viața în pericol, a efectelor secundare, a stigmatizării și excluziunii sociale, a incapacității de a munci și a costurilor catastrofale ale familiei.
- Unele medicamente antituberculoase, cum ar fi Cycloserinum\* (și într-o măsură mai mică Isoniazidum\* și Ethionamidum\*) pot declanșa depresie și ideeație suicidară.
- Aceste circumstanțe trebuie luate în considerare cu seriozitate, în special în regimurile mai lungi, deoarece depresia și circumstanțele sociale și emoționale din jurul acesteia sunt adesea legate de dificultăți în aderarea la tratament.
- Linezolidum ar putea interacționa cu toate familiile de medicamente antidepresive, crescând riscul de sindrom serotoninergic. Trebuie luat în considerare un echilibru între riscul de tuberculoză și depresie.
- O abordare cuprinzătoare centrată pe pacient și modele de reducere a riscurilor care includ suport psihosocial sunt necesare în special la acești pacienți și s-a demonstrat că îmbunătățesc rezultatele.

### **Boli hepatice:**

- Pacienții vor face testele funcției hepatice înainte de a iniția tratamentul.
- Isoniazidum\*, Rifampicinum\* sau Pyrazinamidum pot provoca hepatotoxicitate.
- În managementul tuberculozei la pacienții cu boală hepatică cronică, experții recomandă monitorizarea aminotransferazelor ALT și AST săptămânal inițial și o dată la două săptămâni după a doua lună de tratament.
- În cazurile în care aminotransferazele sunt de cinci sau mai multe ori mai mari decât limita superioară a normalului (cu sau fără simptome), sau de trei sau mai multe ori mai mari în prezența simptomelor sau a icterului (bilirubină  $> 3 \text{ mg/dL}^{-1}$ ), tratamentul trebuie retras imediat. Medicamentele responsabile trebuie identificate și o reintroducere secvențială implementată odată ce nivelurile de enzime au revenit la normal. Reintroducerea medicamentului trebuie efectuată câte un medicament, începând cu medicamentul considerat a fi cel mai puțin hepatotoxic, după cum urmează:
  - ✓ când aminotransferazele revin la mai puțin de două ori limita superioară a normalului, Rifampicinum\* poate fi reluată cu Ethambutolum;
  - ✓ după 3-7 zile, după verificarea aminotransferazelor, se poate reintroduce Isoniazidum\*, cu reevaluarea ulterioară a enzimelor hepatice; și
  - ✓ dacă simptomele reapar sau aminotransferazele cresc din nou, ultimul medicament adăugat trebuie oprit și înlocuit cu altul din lista medicamentelor recomandate.
- Dacă modelul clinic indică colestază, Rifampicinum\* poate fi medicamentul responsabil.
- Dacă pacientul are hepatotoxicitate prelungită sau severă, dar tolerează Isoniazidum\* și Rifampicinum\*, o reprovocare cu Pyrazinamidum poate fi periculoasă. În această situație, Pyrazinamidum poate fi întrerupt definitiv, tratamentul fiind prelungit în cele din urmă la 9 luni.

- La pacienții cu boala hepatică cronică avansată, factorii de coagulare trebuie monitorizați cu atenție.
- Printre medicamentele care pot fi considerate sigure de utilizat la pacienții cu boala hepatică cronică se numără Ethambutolum și fluorochinolone. Având în vedere acțiunea lor bactericidă și sterilizantă importantă, atunci când este posibil, trebuie incluse Isoniazidum\* sau Rifampicinum\* (sau ambele).
- Starea N-acetiltransferazei (NAT) a unui pacient îi afectează profilul de risc. Acetilatorii lenți au o posibilitate mai mare de leziuni hepatice, astfel încât o doză de Isoniazidum\* de 2,5-5 mg/kg/zi poate fi adecvată la astfel de pacienți; la acetilatorii rapidi, în schimb, doza de Isoniazidum\* poate fi crescută la 7,5 mg/kg/zi.
- Scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP) poate fi utilizat ca un predictor al toleranței la medicamentele antituberculoase și al rezultatului tratamentului.
- La persoanele cu TB sensibilă cu boala hepatică cronică stabilă (CTP <7), un regim de tratament care include Isoniazidum\*, Rifampicinum\* și Ethambutolum este probabil să fie tolerat, cu excluderea Pyrazinamidum (care este cel mai hepatotoxic medicament din schema de 6 luni). Unii experți sugerează ca, în această situație, faza de continuare cu Isoniazidum\* și Rifampicinum\* să fie prelungită la 7 luni, după o fază intensivă de 2 luni cu cele trei medicamente.
- La pacienții cu boala hepatică cronică mai severă (CTP 8-10), se recomandă utilizarea unui singur medicament potențial hepatotoxic, de preferință Rifampicinum\*; cu toate acestea, dacă boala hepatică cronică este foarte avansată (CTP > 11), este recomandabil să nu se utilizeze niciun medicament hepatotoxic. Unii autori recomandă utilizarea unui regim temporar de protecție a ficatului la începutul tratamentului pentru a reduce încărcătura bacilară și riscurile de transmitere în timp ce așteaptă scăderea nivelurilor transaminazelor.
- Regimul peroral de 9 luni poate să nu fie cea mai potrivită opțiune pentru persoanele cu boală hepatică cronică, deoarece acest regim conține mai multe medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, Pyrazinamidum, Isoniazidum\* și Ethionamidum\*). Deși acest regim poate fi oferit în continuare cu o monitorizare atentă a enzimelor hepatice la persoanele cu disfuncție hepatică cronică stabilă, un regim lung cu mai puține medicamente hepatotoxice poate fi de preferat în unele situații în care o monitorizare mai atentă nu este fezabilă.
- Se vor examina pacienții la markerii hepatitelor virale (HVC, HVB).
- Examinarea ecografică a organelor interne.
- În cazul hepatitei acute se va recurge la stoparea tratamentului antituberculos până la înlăturarea simptomelor hepatitei.

#### **Gastrita și boala ulceroasă:**

- Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.
- FGDS.
- Examinarea ecografică a organelor interne.

#### **Diabetul zaharat:**

- **Isoniazidum** reduce activitatea Insulinei.
- Monitorizarea glicemiei cu menținerea glucozei serice la cifrele normale.
- Monitorizarea K, creatininei serice săptămânal - în prima lună de tratament, ulterior, o dată pe lună.
- În cazul majorării creatininei serice este necesară corecția dozelor preparatelor antituberculoase și monitorizarea nivelului creatininei serice săptămânal, până la stabilizarea lui.
- Consultația oftalmologului - anual (fundul ochiului).
- Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.
- Regimul peroral de 9 luni poate fi utilizat pentru a trata TB MDR/RR la pacienții cu diabet; cu toate acestea, în prezent nu există date privind siguranța și rezultatele acestui regim în acest grup specific:

- ✓ Diabetul de tip 2 este asociat cu mai multe tulburări hepatice; prin urmare, este prudent să se monitorizeze îndeaproape hepatotoxicitatea în rândul acestor pacienți.
- ✓ Nivelurile de zahăr din sânge pot fi dificil de controlat la pacienții cu TB MDR/RR și diabet zaharat, iar insulina poate fi necesară pentru a obține un control adecvat al zahărului din sânge în timpul tratamentului.
- ✓ Pacienții cu diabet zaharat prezintă, de asemenea, un risc crescut de neuropatii periferice, care pot fi agravate în continuare după expunerea la Linezolidum și la doze mari de Isoniazidum\*.
- ✓ Acești pacienți trebuie sfătuiți să raporteze din timp simptomele neuropatiilor periferice, deoarece astfel de simptome pot necesita o schimbare a regimului - fie la regimul de 9 luni care conține Ethionamidum\* (ținând cont că aceasta va include în continuare doze mari de Isoniazidum\* în faza inițială), sau un regim individualizat lung fără Linezolidum.
- ✓ Utilizarea concomitentă de metformină în doze mari și Linezolidum poate crește riscul de acidoză lactică.
- ✓ De asemenea, utilizarea pe termen lung a Linezolidum, a dozelor mari de Isoniazidum\* și Cycloserinum\* la pacienții cu diabet zaharat poate duce la un risc crescut de nevrite periferice.
- ✓ Nevrita optică inițial sau retinopatia sau maculopatia se pot agrava după utilizarea Linezolidum; prin urmare, se recomandă evaluarea ochilor înainte și în timpul tratamentului.
- ✓ În ceea ce privește potențiala afectare renală inițială, Amikacinum și Streptomycinum\* trebuie utilizate cu prudență.
- ✓ Pacienții cu TB DR și diabet pot avea nevoie de o urmărire atentă și de sprijin, cu identificarea rapidă a interacțiunilor medicament-medicament și a reacțiilor adverse.

#### Stări convulsive:

- În cazul anamnezei agravate de prezența stărilor convulsive, este necesar de asigurat controlul medicamentos al crizelor convulsive, până la inițierea tratamentului antituberculos.
- Excluderea Cs din schema de tratament în cazul bolnavilor cu crize convulsive active, ce nu pot fi controlate medicamentos.
- **Isoniazidum** în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.
- Doza profilactică a **Pyridoxinum** propusă pentru pacienții cu risc, care primesc Isoniazidum este de 10 - 5 mg/zi; pentru pacienții cu risc, care primesc **Cycloserinum\***, doza Pyridoxinum este de 25 mg pentru fiecare 250 mg de Cycloserinum\* zilnic.
- **Isoniazidum** și **Rifampicinum\*** pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

#### Caseta 64. Persoanele în vârstă

- Apariția TB în rândul persoanelor în vârstă este legată de prevalența mai mare a comorbidităților (de exemplu, diabet, insuficiență renală cronică și fumat) la această grupă de vârstă.
- Principalele provocări ale tratamentului de succes în rândul pacienților în vârstă includ toleranța slabă la medicamente, evenimentele adverse și aderența slabă la tratament, toate acestea putând duce la rezultate nefavorabile ale tratamentului.
- Tulburările gastrointestinale și hepatita sunt raportate ca cele mai frecvente evenimente adverse la persoanele în vârstă .
- Trebuie acordată atenție clinică pacienților mai în vârstă care urmează tratament cu Pyrazinamidum, pentru a identifica și gestiona rapid orice evenimente adverse care apar în cele din urmă. Ghidurile American Thoracic Society iau în considerare opțiunea de excludere a Pyrazinamidum la pacienții cu vârsta peste 80 de ani.
- Ethambutolum este excretat prin rinichi. O rată scăzută de filtrare glomerulară (GFR) (<30 ml/minut<sup>-1</sup>) are un prognostic prost în tratamentul TB. La persoanele în vârstă, doza trebuie redusă în funcție de RFG estimat, dar trebuie crescut și timpul dintre doze, pentru a se asigura că nu persistă nivelurile sanguine ridicate ale medicamentului.

- Persoanele mai în vârstă sunt susceptibile de a avea mai multe comorbidități și, prin urmare, este probabil să ia alte medicamente; prin urmare, există potențialul de interacțiuni medicament-medicament. Interacțiunea dintre anticoagulantul Warfarinum și Rifampicinum\* este deosebit de problematică și fie Hepariuma, fie un anticoagulant oral non-vitamina K sunt considerabil mai sigure.
- Alte interacțiuni importante includ cele cu statine, analgezice (de exemplu Celecoxibum și Losartanum), medicamente antidiabetice orale, steroizi, blocante ale canalelor de calciu și teofiline. Atunci când se prescrie tratamentul TB la persoanele în vârstă, este întotdeauna important să se evalueze potențialele interacțiuni dintre diferitele medicamente prescrise pentru gestionarea comorbidităților.
- În rândul persoanelor în vârstă, o atenție deosebită este, de asemenea, necesară pentru a asigura aderarea corectă la tratamentul prescris într-o abordare multidisciplinară și centrată pe pacient.
- Deși medicamentele utilizate pentru tratarea TB sensibile sunt în general bine tolerate și este puțin probabil să provoace evenimente adverse în rândul persoanelor în vârstă, monitorizarea evenimentelor adverse este importantă pentru a asigura o notificare rapidă și un management prompt.
- Vârsta înaintată a fost, de asemenea, raportată ca un factor de risc pentru anemie indusă de Linezolidum.
- În timp ce regimul peroral de 9 luni poate fi oferit pacienților eligibili de orice vârstă, persoanele în vârstă pot avea nevoie de o monitorizare mai atentă a evenimentelor adverse legate de medicamente, precum și de sprijin pentru aderență mai atentă și asistență pentru administrarea tratamentului zilnic sau conform prescripției.
- Managementul persoanelor vârstnice cu TB implică o abordare multidisciplinară, având în vedere tratamentele suplimentare care sunt adesea necesare pentru gestionarea comorbidităților și necesitatea potențială de ajustare a dozării medicamentului.
- Sprijinirea aderenței, ținând cont de dizabilitățile fizice și psihologice legate de vârstă, este o componentă importantă de management atunci când se tratează TB la persoanele în vârstă. Astfel, colaborarea cu partenerii din comunitate, inclusiv membrii familiei, îngrijitorii, lucrătorii din domeniul sănătății și lucrătorii de asistență socială, este esențială.
- Coordonarea serviciului ftiziopneumologic cu serviciile de geriatrie poate fi relevantă în țările în care tuberculoza la persoanele în vârstă este din ce în ce mai informată.

### **Caseta 65. Tratamentul adjuvant cu corticosteroizi.**

#### **Corticosteroizii sunt indicați în caz de:**

- Meningită tuberculoasă (toate stadiile) - terapie inițială cu corticosteroizi (Dexamethasonum sau Prednisolonum), pe o perioadă de 6-8 săptămâni (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- Exsudat: revărsat pleural cu dificultăți respiratorii severe; revărsat pericardic.
- Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).
- Compresii: laringită cu obstrucție a căilor respiratorii superioare; TB tractului urinar (cu scopul prevenirii stenozei ureterale); hipertrofia ganglionilor limfatici cu compresie bronșică sau arterială.
- Reacții paradoxale cu pericol pentru viață (IRIS), la începutul TARV sau al tratamentului tuberculozei.

Tratamentul propus este **Prednisolonum** per os, timp 3-4 săptămâni, în funcție de severitatea simptomelor și de răspunsul clinic:

- ✓ doza trebuie redusă, în mod treptat, în ultimele 2 săptămâni.

**Stoparea bruscă a corticosteroizilor poate duce la insuficiența suprarenală acută.**

**Notă.** Toate pleureziile, indiferent de etiologie, se pot resorbi sub corticoterapie în faza inițială a bolii. Corticoterapia poate fi utilizată în cazul în care există certitudine de diagnostic, altfel poate crea confuzii, dacă este administrată simultan cu medicamentele antituberculoase.

## **C.2.6. Controlul tuberculozei în locurile de detenție.**

### **Caseta 66. Generalități.**

Locurile de detenție cuprind:

- Izolatoarele de detenție preventivă (IDP) din cadrul Comisariatelor de Poliție ale Inspectoratului General de Poliție al Ministerului Afacerilor Interne;
- Penitenciarele din cadrul Departamentului Instituțiilor Penitenciare al Ministerului Justiției.

### **Caseta 67. Particularitățile și tacticile de control ale tuberculozei în locurile de detenție.**

Activitățile din cadrul IDP prevăd asigurarea continuității tratamentului antituberculos în caz de reținere a unei persoane cu TB, întreținerea izolată și referirea către medicul ftiziopneumolog din cadrul IMSP teritorial al reținuților cu semne suspecte la TB.

#### **IDP va efectua:**

- Identificarea persoanelor cu semne sugestive pentru tuberculoză, deținute în izolatoarele de detenție provizorie (IDP) ale comisariatelor de poliție (CP), și izolarea persoanelor deținute suspecte la tuberculoză sau cu diagnostic confirmat în celule separate.
- Trimiterea interpelărilor timp de 24 de ore de felcerul IDP, către cabinetele de ftiziopneumologie teritoriale ale MSMPS pentru stabilirea aflării la evidență a persoanelor deținute bolnave/suspecte la tuberculoză;
- Asigurarea accesului medicului ftiziopneumolog în IDP, pentru consultația persoanelor suspecte.
- Transferarea în termeni cât mai restrânși (până la 72 de ore) a persoanelor deținute în IDP, bolnave de tuberculoză pentru tratament în IUP al DIP al MJ;
- Realizarea, până la transferarea bolnavilor de tuberculoză din IDP în IUP al DIP al MJ, a tratamentului direct observat al persoanelor deținute cu diagnosticul stabilit de tuberculoză, în conformitate cu indicațiile medicului ftiziopneumolog;
- Tratamentul direct observat se va realiza sub supravegherea felcerului IDP cu completarea zilnică a formularelor de tratament al bolnavilor.
- La transferarea deținuților din IUP al DIP al MJ, pentru acțiuni de urmărire penală sau examinarea dosarului în instanța de judecată, în teritoriile administrative ale republicii, felcerul IDP al CP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre deținutul bolnav sosit, pentru a efectua tratamentul direct observat sub control, cu completarea zilnică a formularului de tratament;
- În cazul eliberării din arest, felcerul IDP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre aceasta și va transmite documentația medicală a pacientului pentru continuarea tratamentului;
- În cazul condamnării reținutului, documentația medicală – anexată la dosar, se va transmite serviciului respectiv al MJ, pentru continuarea tratamentului bolnavului în dinamică.

### **Caseta 68. Activitățile de control ale tuberculozei în sistemul penitenciar.**

**Depistarea bolnavilor** în sistemul penitenciar este orientat în 2 direcții:

- depistarea bolnavilor din rândul simptomaticilor;
- examinarea contingentului de deținuți asimptomatici.

#### **Depistarea în rândul simptomaticilor:**

- se va efectua prin metoda activă și pasivă;
- deținuții din contingentul instituțiilor penitenciare, în caz de apariție a semnelor sugestive pentru TB, sunt izolați în camerele pentru cei suspecti la TB, după care vor fi transferați în spitalul penitenciar;

- persoanele inculpate cu semne sugestive, aflați în izolatorul de urmărire penală, vor fi izolați în camere separate, după care vor fi investigați de serviciul medical al instituției penitenciare.

Depistarea în rândul asimptomaticilor se va efectua conform algoritmului de scening sistematic pentru deistarea TB activă, ITB și tratament preventiv pentru TB. Caseta 13

- se va efectua prin examenul radiologic;
- în primele 72 de ore de la intrarea în sistemul penitenciar;
- periodic, se va planifica în rândul contingentului instituțiilor penitenciare.

#### **Tratamentul tuberculozei în sistemul penitenciar:**

- se realizează în IUP și în spitalul penitenciar;
- în instituțiile de tratament anti-TB, pacienții sunt amplasați separat de alți deținuți și între ei, în baza rezultatului microbiologic și a testului de sensibilitate.
- asigurarea continuității tratamentului antituberculos la plasare în penitenciar și în caz de eliberare este un component important din punctul de vedere al sănătății publice.

#### **Izolarea deținuților cu tratament suspendat:**

- deținuții cu TB MDR, la care s-a suspendat tratamentul (la decizia CMC a spitalului penitenciar sau/și în baza recomandării Comitetului de Management TB DR), se vor întreține separat de deținuții în tratament sau sănătoși, într-un sector special amenajat din cadrul penitenciarului nr. 17 Rezina.

### **C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos.**

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea complianței și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes [16, 17].

#### **Caseta 69. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.**

**Complianță** – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

**Aderență** – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

**Non-aderența** reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

#### **Caseta 70. Îngrijire și suport pentru pacienții cu TB sensibilă și TB MDR/RR [16, 17].**

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
  - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
  - ✓ suport material pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
  - ✓ suport psihologic pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
  - ✓ educația personalului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:
  - ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT/VST) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT/VST în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);

- ✓ DOT/VST administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT/VST administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
- ✓ tratamentul video observat (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (*recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi*).

#### **Intervențiile de aderență la tratament:**

- **Educația pacientului:** educație în domeniul sănătății și consiliere;
- **Educația personalului:** educație, memento sau grafic, instrument educațional și ajutor pentru desktop pentru luarea deciziilor și memento;
- **Support material:** suport alimentar sau financiar, cum ar fi mese, coșuri de mâncare, suplimente alimentare, tichete alimentare, subvenții pentru transport, indemnizație de locuit, stimulente pentru locuințe sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de însoțitorii lor în accesarea serviciilor de sănătate și, eventual, încearcă să diminueze consecințele pierderii de venituri legate de boală.
- **Support psihologic** - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal.
- **Tracer:** comunicarea cu pacientul, inclusiv vizita la domiciliu sau comunicare prin telefon mobil, precum SMS sau apel telefonic (vocal).
- **Monitor digital de medicamente:** un monitor digital de medicație este un dispozitiv care poate măsura timpul dintre deschiderile cutiei pentru pastile. Monitorul de medicamente poate oferi memento-uri audio sau poate trimite un SMS pentru a reaminti pacientului să ia medicamente, împreună cu înregistrarea la deschiderea cutiei de pastile.

**Notă.** Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

#### **Caseta 71. Educația bolnavului de TB și a familiei sale.**

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea complianței la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: renunțarea la fumat, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, evitarea nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.
- Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare, cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.



### **Caseta 72. Suportul social și motivațional.**

**Suportul social** se referă la percepția persoanei și la confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căreia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv al stării sănătății și al mortalității. Suportul social este determinat de accesul la 4 resurse:

- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să-și rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ **suportul emoțional** se referă la toate formele de asistență, care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire, și care o va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suport de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simte că el/ea aparține rețelei sociale, și că el/ea se poate baza pe această rețea în caz de necesitate;
- ✓ **suportul material** se referă la toate bunurile, inclusiv financiare, pe care o persoană le primește prin intermediul rețelei sociale și la asistență, pentru a face față obstacolelor zilnice.

**Suportul motivațional** - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea administrării medicamentelor antituberculoase și respectării DOT/VST.

### **Caseta 73. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB.**

- Dezvoltați parteneriatul cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: evaluați, recomandați, convingeți, asistați și aranjați.
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT/VST” pentru regimuri TB MDR (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți automanagementul pacientului, care se referă la îngrijire și la necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resursele și la suportul de la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise - registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți - pentru documentare, monitorizare și reamintiri.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

### C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

#### Caseta 74. Lista documentației medicale standardizate.

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză;  
TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză;  
TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multi-drog-rezistentă;  
TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator;  
TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei;  
TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei;  
TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză;  
F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului;  
F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR;  
Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase.

#### Caseta 75. Completarea documentației medicale.

##### Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01).

- Partea generală se va face de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schema și regimul de tratament, date despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament.
- În partea specială, zilnic, asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) va însemna numărul de pastile administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul când pacientul nu a venit să ridice pastilele, se va nota litera „A”. În caz de autoadministrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi.

##### Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03 și TB03 RR/MDR TB).

- Se va completa de către FP în cadrul instituțiilor de evidență a pacienților cu tuberculoză.
- Se vor înregistra toate cazurile notificate.
- Se vor înregistra datele de monitorizare (clinică, bacteriologică, paraclinică) conform periodicității.
- Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

##### Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului (F089/1-e).

- Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).
- Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.
- Partea A se va completa la declararea și/sau notificarea cazului de tuberculoză (în timp de 72 de ore) cu introducerea datelor în SIME TB.
- Partea B, formată din tichete decupabile, care se vor completa în funcție de periodicitatea monitorizării (pentru cazurile noi: la 2/3 luni, 5 luni, 6 luni/finele tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/ finele tratamentului).
- În cazul în care pacientul se află la tratament în staționar, în perioada indicată în partea B a F089-1/e, aceasta va fi completată de FP din staționar, cu introducerea datelor în SIME TB, nu mai târziu de 24 de ore de la externarea pacientului din staționar sau de la finalizarea fazelor tratamentului.
- Partea C se va completa în situații speciale (ex: autovindecare etc.), cu introducerea datelor în SIME TB.
- F089/1e va fi inclusă în sistemul informatic SIME TB, nu mai târziu de 72 de ore.
- În paralel, cazul de tuberculoză se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03)”.

##### Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR (F090).

- Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulatoriu sau din staționar).
- Formularul conține 3 părți: partea A1A2, partea A3, partea B.

- Partea A1A2 se va completa la declararea cazului RR/MDR TB.
- Partea A3 se va completa la inițierea tratamentului pentru tuberculoza multidrogrezistentă .
- Partea A3 se va completa de către medicul ftiziopneumolog care va iniția tratamentul.
- Partea B se va completa în funcție de periodicitatea monitorizării și rezultatul de tratament:
  - pentru fiecare lună de tratament, în faza intensivă;
  - peste fiecare 3 luni de tratament, în faza de continuare.
- În paralel, pacientul care inițiază tratamentul pentru tuberculoza multidrogrezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă (TB03 RR/MDR TB)”.

#### **Anexele la F089/1-e și F090 (Fișa D, F, G, H)**

- Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.
- Anexa D *Fișa de monitorizare postratament:*
  - ✓ se va completa cu o regularitate de 6 luni, după finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos;
  - ✓ se vor indica rezultatele investigațiilor efectuate.
- Anexa F *Fișa de spitalizare:*
  - ✓ se va completa în staționarele specializate pentru tratamentul antituberculos;
  - ✓ se va indica data internării și externării;
  - ✓ se va completa la fiecare spitalizare.
- Anexa G *Fișa de monitorizare a tratamentului antituberculos prescris:*
  - ✓ se va completa la indicarea schemei de tratamet și la orice modificare survenită în schemă;
  - ✓ în cazul când pacientul primește terapie ARV, aceasta se va indica în fișă.
- Anexa H *Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase:*
  - ✓ se va completa apariția reacțiilor adverse (atât minore, cât și majore);
  - ✓ se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și a altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA  
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<p><b>D.1.</b> <b>Prestatorii de AMP</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic de familie;</li> <li>- laborant;</li> <li>- asistentele medicului de familie;</li> <li>- consilier CTV.</li> </ul> <hr/> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- microscop optic;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.</li> </ul> <hr/> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum, Pretomanid</li> <li>- Tuberculinum*;</li> <li>- Vaccin BCG*.</li> </ul>
<p><b>D. 2. Prestatorii de /secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic funcționalist;</li> <li>- medic imagist;</li> <li>- medic endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- medic ORL, oftalmolog;</li> <li>- consilier CTV;</li> <li>- asistente medicale.</li> </ul> <hr/> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- pulsoximetru;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și din urină, coagulogramei: timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl),</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>

	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum, Pretomanid.</li> <li>- Tuberculină.</li> </ul>
<p><b>D.3.</b> <b>Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- medic internist;</li> <li>- medic ftiziopneumolog;</li> <li>- medic-funcționalist;</li> <li>- medic-imagist;</li> <li>- medic-endoscopist;</li> <li>- medic de laborator;</li> <li>- asistente medicale;</li> <li>- consilier CTV</li> <li>- acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tonometru;</li> <li>- fonendoscop;</li> <li>- PEF-metru;</li> <li>- pulsoximetru;</li> <li>- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirograf;</li> <li>- electrocardiograf;</li> <li>- cabinet radiologic;</li> <li>- fibrobronhoscop;</li> <li>- laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, D-dimerii,)), ionogramei – Na, K, Cl),</li> <li>- laborator microbiologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum, Pretomanid.</li> <li>- Tuberculinum*.</li> <li>- Alte medicamente: expectorante (Ambroxolum, Acetylcysteinum, Carbocisteinum, Althaea officinalis L.); bronholitice (Aminophyllinum, Theophyllinum*); vitamine (Vitaminele grupei B, Acidum ascorbicum, Tocopherolum); preparate cu efect hemostatic (Acidum aminocaproicum, Etamsylatum, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (preparate cu extract din <i>Silybum mariánum</i>, Plujllantlues amarus + Curcuma longa*, Silymarinum).</li> </ul>

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Obiectivul	Denumirea indicatorului	Numărător	Numitor
Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză prin asigurarea accesului universal la screening sistematic al contacților și grupurilor cu risc sporit la tuberculoză	Rata mortalității prin tuberculoză la 100 mii de populație	Numărul estimat de decese prin tuberculoză (ICD A15-19; B90) (din VRS)	Numărul total al populației/ 100 mii
	Rata de notificare a tuberculozei la 100 mii de populație	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați	Numărul populației/100 mii
	Rata de acoperire a contacților cu screening sistematic pentru tuberculoză activă (%)	Numărul contacților pacienților cu tuberculoză identificați în anul de raportare, care au fost examinați pentru tuberculoză	Numărul contacților pacienților cu tuberculoză activă identificați în anul de raportare
	Ponderea cazurilor noi pulmonare cu forme distructive	Numărul total de cazuri noi pulmonare, notificate cu forme distructive x 100%	Numărul total de cazuri noi pulmonare
Asigurarea diagnosticului precoce al tuturor formelor de tuberculoză prin asigurarea accesului universal la diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză și la testele de sensibilitate la medicamente, inclusiv utilizarea testelor rapide.	Ponderea pacienților cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în rândul pacienților testați cu teste rapide de diagnostic, recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (%)	Numărul de pacienți (cazuri noi și recidive) testați cu un test rapid de diagnostic, recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (de exemplu, Xpert MTB / RIF) ca test de diagnostic inițial (indiferent de rezultatul testului) * 100	Numărul total de pacienți (cazuri noi și recidive) notificați
	Rata de notificare a tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente la 100 mii de populație	Numărul total de cazuri raportate de tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmate bacteriologic	Numărul mediu al populației în perioada de referință
	Rata de acoperire cu testul de sensibilitate la medicamente în rândul tuturor pacienților cu tuberculoză pulmonară (%)	Numărul de pacienți cu test de sensibilitate la medicamente, cel puțin la Rifampicinum, în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară * 100*  * Acoperirea cu teste de sensibilitate la medicamente include rezultatele testelor moleculare (de exemplu, testul rapid de diagnostic recomandat de Organizația Mondială a Sănătății), precum și rezultatele metodelor tradiționale fenotipice	Numitorul 1: numărul total de pacienți notificați înregistrați cu tuberculoză pulmonară. Numitorul 2: numărul total de pacienți cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic
Asigurarea tratamentului tuberculozei sensibile și tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente prin asigurarea accesului echitabil la tratament de calitate și îngrijiri continue pentru toate persoanele cu tuberculoză, inclusiv copii, prin abordare centrată pe persoană și suport în baza necesităților persoanei	Ponderea pacienților care au inițiat tratamentul antituberculos cu medicamentele de primă linie în condiții de ambulatoriu (%)	Ponderea estimată a pacienților care primesc tratament antituberculos în condiții de ambulatoriu (%) în rândul pacienților care încep tratamentul cu medicamente antituberculoase de primă linie.  <u>Indicator suplimentar:</u> Ponderea estimată a pacienților care primesc tratament antituberculos în condiții de ambulatoriu (%) în rândul pacienților care încep tratamentul antituberculos cu medicamente de linia a doua	
	Ponderea pacienților notificați cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă înrolați în tratament (%)	Numărul total de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă înscrisi în tratament cu medicamentele de linia a doua	Numărul total de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă notificați

	<b>Rata de succes al tratamentului în rândul tuturor pacienților cu tuberculoză sensibilă (cazuri noi și recidive) (%)</b>	Numărul de cazuri noi și recidive de tuberculoză înregistrate în perioada specificată și tratate cu succes	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în aceeași perioadă
	<b>Rata de succes al tratamentului în cohorta cazurilor noi de tratament al tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente (%)</b>	Numărul de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmați bacteriologic în perioada specificată, care au fost tratați cu succes	Numărul de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmați bacteriologic, care au început un regim de tratament antituberculos în perioada specificată
	<b>Rata de acoperire cu regimuri de tratament peroral scurte modificate (mSTR) (%)</b>	Numărul de pacienți cu tuberculoză tratați cu regimuri de tratament peroral scurte modificate	Numărul de pacienți notificați eligibili pentru tratament cu regimuri de tratament peroral scurte modificate
<b>Asigurarea acoperirii universale și continuității serviciilor medicale, gestionarea co-morbidităților și problemelor social-economice în baza necesităților</b>	<b>Rata de acoperire cu testare la HIV (%)</b>	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați pe parcursul perioadei de referință, testați la HIV, *100	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați pe parcursul perioadei de referință
	<b>Ponderea pacienților cu TB/HIV care au inițiat tratamentul antituberculos în numărul de pacienți cu TB/HIV (%)</b>	Numărul total de pacienți cu TB/HIV care au inițiat tratamentul pentru tuberculoză pe parcursul perioadei de referință, *100	Numărul total de pacienți cu TB/HIV notificați pe parcursul perioadei de referință
	<b>Rata de acoperire cu tratament antiretroviral a pacienților cu TB/HIV (%)</b>	Numărul total de pacienți cu coinfecție TB/HIV (cazuri noi și recidive) notificați într-o anumită perioadă, care au inițiat tratamentul antiretroviral*	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în perioada specificată, care sunt HIV pozitivi
<b>Reducerea transmiterii tuberculozei în societate prin măsuri de prevenire în răspunsul la tuberculoză, inclusiv extinderea tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV, contacții adulți, copii și asigurarea a cel puțin 95% ratei de vaccinare cu vaccinul Bacillus Calmette-Guérin la noi născuți</b>	<b>Rata de vaccinare cu Bacillus Calmette- Guérin până la vârsta de 12 luni</b>	Numărul total de copii nou- născuți, vaccinați cu vaccinul antituberculos Bacillus Calmette-Guérin la naștere pe parcursul perioadei de referință	Numărul total de copii nou-născuți pe parcursul perioadei de referință
	<b>Ponderea persoanelor eligibile din populațiile cu risc sporit de infectare testate pentru infecția tuberculoasă (%)</b>	Numărul total de persoane din populațiile cu risc sporit care au fost testate pentru infecția tuberculoasă în perioada de raportare	Numărul total de persoane din populațiile cu risc sporit care au fost eligibile pentru testare în perioada de raportare
	<b>Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei (%) la copiii cu vârsta sub 5 ani care au venit în contact cu tuberculoza</b>	Numărul total de copii cu vârsta <5 ani care au venit în contact cu bolnavi cu tuberculoză înscrisi în tratamentul preventiv TB în perioada specificată.	Numărul de copii cu vârsta <5 ani din contact cu bolnavi cu tuberculoză eligibili pentru tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată
	<b>Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (%)</b>	Numărul total de pacienți noi cu HIV care au primit tratament contra infecției tuberculoase latente în perioada specificată.	Numărul total de pacienți noi cu HIV cu indicații pentru tratamentul infecției tuberculoase latente în perioada specificată

## ANEXE

### Anexa 1. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB.

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea, la necesitate, spitalizarea bolnavului	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial
2.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență.	La înregistrare La scoaterea din evidență	CSP teritorial; SFP; AMP
3.	Vizita FP cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	SFP
4.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
5.	Vizita MF cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	Serviciul AMP
6.	Examenul și supravegherea medicală a contacților	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP
7.	Administrarea tratamentului preventiv	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP



## **Anexa 2. Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM)**

Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea siguranței medicamentelor active pentru TB (aDSM) sunt următoarele:

1) Toate reacțiile grave.

2) Toate reacțiile adverse de interes special (lista sugerată):

- neuropatie periferică (parestezie);
- tulburări psihice și toxicitate la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, depresie, psihoză, intenție suicidară și convulsii);
- tulburare a nervului optic (nevrita optică) sau retinopatie;
- ototoxicitate (deficiență de auz și pierderea auzului);
- mielosupresie (manifestată ca anemie, trombocitopenie, neutropenie sau leucopenie);
- interval QT prelungit (corecție Fridericia);
- acidoză lactică;
- hepatită (definită ca creșterea ale alanin aminotransferazei [ALT] sau aspartat aminotransferazei [AST]  $\geq 5 \times$  limita superioară a normalului [LSN] sau creșteri ale ALT sau AST  $\geq 3 \times$  LSN cu manifestări clinice, sau creșteri ale ALT sau AST  $\geq 3 \times$  LSN cu creșterea concomitentă a bilirubinei  $\geq 1,5 \times$  LSN);
- hipotiroidism;
- hipokaliemie;
- pancreatită;
- fosfolipidoză; și
- leziune renală acută (insuficiență renală acută).

3) Reacțiile adverse care conduc la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei medicamentului.

4) Reacțiile adverse care nu sunt enumerate mai sus, dar considerate ca fiind semnificative din punct de vedere clinic de către clinician.

### Anexa 3. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

EA	Agent suspectat	Strategii de management	Comentarii
Reacție alergică, anafilaxie și erupții cutanate	Orice medicament	<ol style="list-style-type: none"> <li>În cazul erupțiilor cutanate severe (descuamarea pielii, afectarea mucoaselor și starea de rău sistemic a pacientului) și reacțiile alergice grave, se întrerupe orice tratament până la rezolvarea reacției. Gestionată anafilaxia conform protocoalelor standard de urgență.</li> <li>Excludeți alte cauze potențiale ale reacțiilor alergice cutanate (de exemplu, scabie și alți agenți de mediu).</li> <li>Pentru reacții cutanate non-severe, continuați medicamentele TB și gestionați simptomele cu medicamente auxiliare relevante: <ul style="list-style-type: none"> <li>antihistaminice și loțiuni de calamină;</li> <li>cremă cu Hydrocortisonum (erupție cutanată localizată);</li> <li>Prednisonum peroral (doză mică, curs scurt);</li> <li>protecție solară (pentru a preveni fototoxicitatea);</li> <li>loțiune hidratantă pentru pielea uscată (frecventă la pacienții care primesc Clofaziminum* și la pacienții diabetici); și</li> <li>peroxid de benzoil topic pentru erupții acneiforme.</li> </ul>                     După rezolvarea reacțiilor cutanate severe, reintroduceți medicamentele unul câte unul, medicamentul cel mai probabil să provoace reacția fiind administrat ultimul; luați în considerare evitarea sau înlocuirea medicamentelor care sunt foarte susceptibile de a fi provocat o reacție severă și nu reintroduceți medicamente neesențiale pentru tuberculoză – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă a fost utilizat un regim standardizat.                 </li> <li>Retragerea permanentă a oricărui medicament confirmat a fi cauza unei reacții grave la medicament și consilierea pacientului cu privire la evitarea medicamentului în viitor.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Istoricul alergiilor anterioare la medicamente trebuie revizuit cu atenție și notat în fișa de tratament.</li> <li>O reacție de înroșire a feței la Z este de obicei ușoară și se rezolvă cu timpul; Acesta poate fi gestionată cu antihistaminice.</li> <li>Bufeurile, mâncărimea și palpitațiile pot fi cauzate de Isoniazidum* și alimente care conțin tiramină (de exemplu, brânză și vin roșu) – recomandați pacientului evitarea acestor alimente.</li> <li>Deși rareori raportate, pacienții (în special adolescenții) cărora li se administrează scheme de tratament TB MDR/RR care conțin medicamente noi și reprofilează prezintă uneori o erupție papulară acneiformă non-gravă. Peroxidul topic de benzoil poate fi de ajutor, dar această erupție cutanată se rezolvă în cele din urmă fără intervenție.</li> <li>Orice medicamente pot provoca urticarie. Reintroduceți fiecare medicament pe rând pentru a identifica agentul cauzal. Desensibilizarea poate fi încercată dacă este necesar.</li> <li>Unele antihistaminice (de exemplu Diphenhydraminum) sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</li> <li>Nu luați în considerare reintroducerea oricăror medicamente care au dus la anafilaxie sau sindrom Stevens-Johnson</li> </ol>
Alopecie	H, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> <li>Asigurați pacientul că pierderea părului legată de medicamentele TB se rezolvă de obicei după finalizarea tratamentului.</li> <li>Poate fi utilă educarea pacientului cu privire la alte cauze ale căderii părului, deoarece acestea ar putea fi, de asemenea, investigate și abordate.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Alopecia apare mai frecvent după expunerea prelungită (&gt;18 luni) la medicamentele TB.</li> <li>Alte cauze posibile ale căderii părului includ nașterea, evenimentele de viață stresante, utilizarea produselor abrazive pentru păr, sindromul ovarului polichistic, psoriazisul, boala tiroidiană, deficiențele minerale, căderea ereditară a părului și îmbătrânirea.</li> </ol>
Artrita și artralgia	Z, Bdq, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>Inițiați tratamentul cu medicament antiinflamator nesteroidian (Indometacinum sau Ibuprofenum) pentru ameliorare simptomatică.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Simptomele artralgiei induse de medicamente se diminuează adesea în timp, chiar și fără intervenție.</li> </ol>

	Mfx, H	<ol style="list-style-type: none"> <li>Excludeți alte cauze ale artralgiei (de exemplu, traumatisme sau leziuni).</li> <li>Dacă este posibil, reduceți doza de agent suspectat (probabil Z), cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</li> <li>În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Dacă o articulație este umflată acut, roșie și caldă, luați în considerare aspirația pentru diagnosticarea gutei, infecției, bolilor autoimune și a altor cauze.</li> <li>Nivelurile de acid uric pot fi crescute la pacienții tratați cu Z. Există puține dovezi care să susțină adăugarea de Allopurinolum, deși poate fi util dacă guta este confirmată.</li> </ol>
Candidoză	Lfx, Mfx Mpm, Imp/cln, Lzd	<ol style="list-style-type: none"> <li>Tipurile comune de infecție cu drojdie sunt, de obicei, ușor de tratat cu agenți antifungici topici sau un curs scurt de medicamente sistemice perorale.</li> <li>Prezentarea în rândul persoanelor imunodeprimite poate fi severă și poate necesita tratament cu medicamente mai puternice. Pacienții care prezintă simptome severe trebuie retestați pentru infecția HIV.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Cele mai frecvente tipuri de infecție cu drojdie asociate cu tratamentul antibacterian includ candidoza vulvovaginală și peniana, aftele orale și candidoza cutanată.</li> <li>Alți factori de risc comuni includ sarcina și diabetul zaharat necontrolat.</li> </ol>
Toxicitate la nivelul SNC (amețeli, insomnie și dureri de cap)	Lfx, Mfx, Dlm, Am, Trd/Cs, Mpm Bdq, Eto/ Pto, H, Pa	<ol style="list-style-type: none"> <li>Luați în considerare alte cauze ale simptomelor SNC (de exemplu, aritmii, antagoniști ai receptorilor H-2, anestezice locale, cancer, consum de substanțe recreative, stres, hiperventilație) și gestionați corespunzător.</li> <li>Excludeți cauzele mai grave ale durerilor de cap, inclusiv presiunea intracraniană crescută, preeclampsia, meningita și alte infecții ale SNC – investigați temeinic la pacienții cu infecție HIV.</li> <li>Gestionați durerile de cap legate de medicamente cu medicamente analgezice (Ibuprofenum, Paracetamol) și încurajați o bună hidratare. Luați în considerare antidepressiv triciclic cu doze mici pentru durerile de cap refractare.</li> <li>Administrați medicamente într-un moment diferit al zilei (de exemplu, înainte de culcare sau dimineața devreme) pentru a reduce impactul simptomelor specifice ale SNC asupra activităților zilnice.</li> <li>Pentru alte simptome ale SNC, luați în considerare scăderea dozei de medicament suspectat, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. De asemenea, luați în considerare inițierea medicamentului la o doză mică și creșterea treptată până la doza completă pe parcursul a 2 săptămâni.</li> <li>În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Simptomele prelungirii intervalului QT pot include amețeli și sincopă; poate fi indicată o monitorizare ECG mai atentă.</li> <li>Durerile de cap și amețelile legate de medicamente sunt adesea auto-limitate și ușurate în timp.</li> <li>Pyridoxinum (vitamina B6) poate ajuta la prevenirea neurotoxicității în timpul expunerii la Trd/C și H.</li> <li>Dozele mari de antidepressiv triciclic sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</li> <li>Plenitudinea în urechi și țiuitul intermitent sunt simptome precoce ale toxicității vestibulare și, în general, simptomele nu se îmbunătățesc la stoparea medicamentelor; În astfel de cazuri, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze precoce aceste simptome, iar medicamentul injectabil trebuie întrerupt.</li> <li>Dlm a fost asociat cu insomnie și tulburări de somn din cauza coșmarurilor – acest lucru poate deveni intolerabil și necesită retragerea medicamentelor, în special la copii.</li> </ol>

		alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat.	
Depresie, idei suicidale	Trd/Cs, Dlm Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recunoașteți și evaluați circumstanțele psihologice și socio-economice, problemele emoționale și nivelul de control al altor afecțiuni cronice. Consultați serviciile disponibile pentru consiliere și asistență socială.</li> <li>2. Examinați consumul de substanțe și alte boli mintale utilizând instrumente de screening validate și consultați serviciile relevante pentru intervenție și sprijin.</li> <li>3. În cazurile în care simptomele depresive afectează aderența la tratament și alte activități ale vieții de zi cu zi, terapia antidepressivă poate fi indicată. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepressivele triciclice (ATC) pot fi luate în considerare, dar interacțiunile medicamentoase-medicament sunt frecvente.</li> <li>4. Dacă este posibil, se scade doza de medicament suspectat (de exemplu Cs) la limita inferioară de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</li> <li>5. În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrage medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat.</li> <li>6. Verificați întotdeauna simptomele și semnele de ideeație suicidară la pacienții cu simptome depresive - dacă este indicat, retrageți toate medicamentele suspectate și spitalizați pacientul cu supraveghere de 24 de ore până când se stabilește.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deși simptomele depresive pot fi așteptate la diagnosticarea TB MDR/RR, iar unele medicamente TB pot fi asociate cu reacțiile adverse psihiatrice, nu subestimați contribuția condițiilor psihologice, emoționale și socio-economice subiacente și a bolilor cronice ca factori care contribuie la depresie. Unii pacienți pot necesita intervenție medicală pentru depresie chiar și după finalizarea tratamentului TB MDR/RR și trebuie referiți sau monitorizați în mod corespunzător.</li> <li>2. Antecedentele de boală depresivă anterioară nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea acestor medicamente enumerate, dar acest lucru ar putea crește probabilitatea apariției depresiei în timpul tratamentului TB MDR/RR. Dacă un pacient are simptome depresive semnificative la începutul tratamentului, evitați utilizarea Cs și Dlm, dacă este posibil.</li> <li>3. ISRS și ATC sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</li> </ol>
Diaree și/sau flatulență sau balonare	PAS Eto/Pto, Mpm, Amx/ Clv, Lzd, Lfx, Mfx, Pa, S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consiliați pacienții că un anumit grad de scaune moale și flatulență este inevitabil cu aceste medicamente, dar că aceste simptome se pot ameliora în timp fără a fi nevoie să renunțe la medicamente.</li> <li>2. Încurajați consumul suficient de lichide..</li> <li>3. Administrați PAS numai o dată pe zi, dacă este tolerat.</li> <li>4. Tratați diareea persistentă necomplicată (fără sânge în scaun și fără febră) cu Loperamidum.</li> <li>5. Dacă diareea este severă, verificați electroliții serici și starea de deshidratare și gestionați în consecință. La copiii cu diaree acută,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Febra și diareea sau sângele din scaun sugerează alte cauze decât efectele secundare simple ale medicamentelor antituberculoase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colita pseudomembranoasă legată de antibioticele cu spectru larg (inclusiv FQ) este gravă și poate pune viața în pericol. Semnele de avertizare includ febră, diaree cu sânge, durere abdominală intensă și creșterea numărului de leucocitelor din sânge.</li> <li>• Paraziții și agenții patogeni obișnuiți din apă trebuie investigați și tratați.</li> <li>• Luați în considerare intoleranța la lactoză.</li> </ul> </li> </ol>

		<p>suplimentați zincul (20 mg pe zi) timp de 10-14 zile pentru a îmbunătăți absorbția apei și a electroliților.</p> <p>6. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar.</p>	
Tulburări electrolitice	Am S	<p>1. Luați în considerare alte cauze ale dezechilibrului electrolitic (de exemplu, voma, diaree, arsuri, diabet zaharat și utilizarea insulinei, insuficiență cardiacă și utilizarea diureticelor) și gestionați-le.</p> <p>2. Evaluați funcția renală și verificați alți electroliți (adică potasiu, magneziu, calciu și fosfat), dacă este posibil.</p> <p>3. Rehidratați și înlocuiți electroliții după cum este necesar – dacă nu puteți verifica nivelurile de magneziu, luați în considerare suplimentarea cu magneziu în cazurile de hipokaliemie refractară.</p> <p>4. Amiloridum sau Spironolactonum pot ajuta la reducerea pierderii de potasiu și magneziu.</p> <p>5. Pacienții cu hipokaliemie severă (&lt;2,5 mmol/l) trebuie spitalizați pentru substituție electrolitică i.v. și monitorizare cardiacă.</p>	<p>1. Simptomele clinice (de exemplu slăbiciune musculară și crampe, amețeli, greață și tulburări de concentrare) pot să nu fie evidente până când concentrația potasiului nu este de &lt;3 mmol/l.</p> <p>2. Hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia pot prelungi intervalul QT; este necesară o monitorizare ECG mai atentă până la corectarea nivelurilor.</p> <p>3. Substituenții perorali de potasiu pot provoca greață și vomă, iar magneziul peroral poate provoca diaree.</p>
Gastrita și durerile abdominale	Eto/Pto, PAS, Cfz  Lfx, Mfx, H, E, Z, Mpm, Dlm, Amx/clv	<p>1. Durerea abdominală poate fi asociată cu reacțiile adverse, cum sunt pancreatita, acidoza lactică și hepatita. Dacă se suspectează aceste condiții, medicamentul sau medicamentele cauzali cei mai probabili trebuie reținuți în așteptarea unor investigații suplimentare și a unui management adecvat.</p> <p>2. Dacă simptomele sunt compatibile cu gastrita (de exemplu arsură sau disconfort epigastric, gust acru în gură asociat cu reflux), inițiați tratamentul medical cu ajutorul blocantelor H<sub>2</sub> (de exemplu Ranitidinum) sau inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazolom). Evitați utilizarea antiacidelor, dacă este posibil, deoarece acestea reduc absorbția FQ și, într-o măsură mai mică, H și E.</p> <p>3. Dacă este posibil, reduceți doza de agent suspectat la nivel inferior de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</p> <p>4. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspecte și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă se întrerupe Cfz sau un FQ.</p>	<p>1. Luați în considerare alte cauze ale gastritei, cum ar fi reacțiile adverse grave sau infecția cu Helicobacter pylori și gestionați în consecință.</p> <p>2. Gastrita trebuie recunoscută și gestionată corespunzător pentru a oferi ajutor pacienților și pentru a facilita aderența la tratamentul TB.</p> <p>3. Inhibitorii pompei de protoni pot induce hipomagneziemie și pot duce la prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</p> <p>4. Dacă trebuie utilizate antiacide, cronometrați administrarea acestora pentru a evita interferența cu medicamentele TB (de exemplu, luați antiacide cu 2 ore înainte sau 3 ore după medicamentele TB).</p> <p>5. Gastrita este frecventă în timpul sarcinii, dar pacientele gravide cu dureri abdominale persistente sau severe trebuie investigate pentru alte cauze non-medicamentoase.</p> <p>6. A fost raportată o suferință abdominală severă la utilizarea Cfz și medicamentul trebuie retras dacă este considerat a fi cauza cea mai probabilă.</p>

Ginecomastie	Eto/Pto, H	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Luați în considerare alte cauze (de exemplu, obezitatea, vârsta înaintată, pubertatea la băieți, substanțele recreative și alte droguri) și educați pacientul cu privire la cauzele posibile.</li> <li>2. Asigurați pacientul că modificările țesutului mamar care sunt legate de medicamentele TB sunt temporare și că țesutul va reveni la normal după terminarea tratamentului.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alte medicamente care pot provoca ginecomastie includ Spironolactonum, Cimetidinum, Ketoconazolom, Risperidonum, Omeprazolom și Efavirenzum*.</li> </ol>
Hepatita	Z, H, Pa, Bdq  Eto/Pto, Trd/Cs, PAS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oprăți toate medicamentele dacă enzimele hepatice sunt de &gt;5 ori limita superioară a intervalului normal (indiferent de simptome) sau dacă sunt de &gt;3 ori mai mari decât limita superioară, împreună cu simptome și semne de leziuni hepatice induse de medicamente. Așteptați ca enzimele hepatice să revină la &lt;3 ori limita superioară a normalului.</li> <li>2. Investigarea și tratarea altor cauze potențiale ale hepatitei (de exemplu, hepatită virală, hepatită indusă de alcool și alte medicamente hepatotoxice).</li> <li>3. Reintroduceți mai întâi trei dintre cele mai puțin hepatotoxice medicamente pentru tuberculoză: de exemplu, Lzd, Dlm și un FQ. Toate cele trei medicamente pot fi inițiate împreună pentru a oferi un regim de bază.</li> <li>4. Apoi introduceți medicamente potențial hepatotoxice unul câte unul, la fiecare 5-7 zile, monitorizând în același timp enzimele hepatice pentru a identifica medicamentul responsabil.</li> <li>5. Dacă medicamentul cauzal cel mai probabil nu este esențial în regimul de tratament, nu îl reintroduceți.</li> <li>6. În funcție de agentul cauzal cel mai probabil, retragerea medicamentului poate necesita o schimbare a regimului de tratament.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Simptomele și semnele de afectare hepatică includ greață, vărsături, oboseală, stare generală de rău, prurit, febră, durere în cadranul superior drept, ficat sensibil și icter.</li> <li>2. Leziunea hepatică hepatocelulară indusă de medicamente cu icter (și niveluri crescute ale bilirubinei totale) indică o reacție gravă (legea lui Hy) și prezintă un risc ridicat de insuficiență hepatică acută.</li> <li>3. Serologia virală trebuie efectuată pentru a investiga hepatita A, B și C.</li> <li>4. Antecedente de hepatită anterioară legate de medicamente poate sugera un medicament cauzal probabil sau medicamentele – sfătuiți pacientul și documentați în dosarul lor că aceste medicamente trebuie evitate în tratamentul viitor.</li> <li>5. Pacienții cu probleme legate de consumul de alcool sau substanțe pot beneficia de intervenție psihosocială suplimentară și sprijin pentru aderență.</li> <li>6. Nu reluați tratamentul cu Z după o leziune hepatică indusă de medicamente.</li> </ol>
Hipotiroidism	Eto/Pto, PAS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exclueți alte cauze (de exemplu, litiu, Amiodaronum, terapie anterioară cu iod radioactiv, disfuncție tiroidiană asociată sarcinii și boala Hashimoto).</li> <li>2. Luați în considerare suplimentarea cu tiroxină dacă TSH este crescut &gt;5 UI/ml și T4 liber este scăzut sau pacientul are simptome de hipotiroidism clinic.</li> <li>3. Dacă TSH este de &gt;10 UI / ml, începeți Levothyroxinum la 50 mcg zilnic (începeți cu o doză mai mică la pacienții vârstnici și la cei cu boli cardiovasculare semnificative).</li> <li>4. Monitorizați TSH lunar și creșteți doza cu 12,5-25 mcg până când TSH se normalizează.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Simptomele hipotiroidismului includ oboseală, somnolență, intoleranță la frig, piele uscată, păr aspru, constipație, depresie și incapacitate de concentrare. Acestea pot fi dificil de distins de simptomele tuberculozei și de efectele secundare ale medicamentelor; prin urmare, se recomandă monitorizarea de rutină a TSH la pacienții cărora li se administrează PAS sau Eto/Pto.</li> <li>2. Hipotiroidismul poate duce la prelungirea intervalului QT; acești pacienți pot necesita o monitorizare ECG mai atentă, în funcție de expunerea lor la medicamente care prelungesc intervalul QT.</li> <li>3. Combinația dintre PAS și Eto / Pto crește probabilitatea hipotiroidismului, dar este complet reversibilă la întreruperea acestor medicamente.</li> </ol>

		5. Continuați suplimentarea cu Levothyroxinum pe durata expunerii la agentul cauzal.	
Acidoza lactică	Lzd, H	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acidoză lactică suspectă la pacienții care prezintă stare de șoc sau boală acută în timpul tratamentului cu Lzd sau H.</li> <li>2. Verificați electroliții și măsurați lactatul seric dacă diferența anionică este de &gt;12 mmol/l sau dacă există alte motive pentru a suspecta acidoza lactică.</li> <li>3. Se întrerupe administrarea Lzd și H și nu se reia tratamentul dacă apare acidoza lactică.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Semnele clinice de acidoză lactică pot include hipotensiune arterială severă, alterarea stării mentale, tahipnee și oligurie.</li> <li>2. Diferența anionică calculată = sodiu – (clorură + bicarbonat).</li> </ol>
Gust metallic	Eto/Pto H, Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Luați în considerare alte cauze (de exemplu, sarcină, infecțiile ale căilor respiratorii superioare, afecțiuni medicale concomitente și alte medicamente) și educați pacientul cu privire la posibilele motive pentru schimbarea gustului.</li> <li>2. Suptul bomboanelor tari sau guma de mestecat poate fi de ajutor.</li> <li>3. Asigurați pacientul că modificările gustului care sunt legate de medicamentele TB vor reveni la normal după finalizarea tratamentului.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alte medicamente care duc la gustul metallic includ Metforminum, Lithium și Phenytoinum.</li> <li>2. Condițiile care stau la baza care pot provoca gustul metallic includ diabetul, deficitul de zinc și boala Crohn .</li> </ol>
Mielosupresie	Lzd Mpm, H, Pa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nu inițiați și nu continuați tratamentul cu Lzd atunci când hemoglobina serică &lt;8 g/dl, neutrofilele &lt;0,75 x 10<sup>9</sup>/l sau trombocitele &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l. În aceste cazuri poate fi necesară trimiterea pentru spitalizare și transfuzie de sânge.</li> <li>2. Investigați alte cauze ale anemiei (de exemplu, TB și alte boli cronice, deficiențe nutriționale, sarcină și pierdere de sânge), neutropenie (HIV și alte infecții virale, leucemie și limfom) sau trombocitopenie (sarcină, alte medicamente și tulburări autoimune) și gestionați în mod corespunzător.</li> <li>3. Lzd poate fi administrat în întreaga doză dacă parametrii hematologici se ameliorează prin transfuzie de sânge la începutul tratamentului.</li> <li>4. Mielosupresia indusă de Lzd tinde să reapară odată cu expunerea continuă la Lzd după transfuzia de sânge; Lzd nu trebuie continuat pe termen lung în aceste cazuri.</li> <li>5. Nu scădeți doza de Lzd la niveluri subterapeutice ca răspuns la această reacție adversă; mai degrabă, retrace Lzd și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului de tratament.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mielosupresia indusă de Lzd afectează de obicei eritrocitele din sânge, dar uneori afectează numai neutrofilele sau trombocitele izolate.</li> <li>2. În cazuri rare, Mpm și H pot provoca anemie hemolitică.</li> <li>3. Tratamentul eficient al tuberculozei, inclusiv cu Lzd, duce, de obicei, la ameliorarea anemiei cauzate de boala cronică; Transfuzia inițială de sânge la începutul tratamentului poate îmbunătăți parametrii hematologici suficient pentru a permite inițierea Lzd în cadrul unui regim eficace.</li> <li>4. Transfuziile de sânge ar putea facilita, de asemenea, finalizarea duratei recomandate de Lzd, pentru a evita înlocuirea cu alte medicamente sau schimbarea regimurilor de tratament.</li> <li>5. Au existat unele studii de caz care au raportat că Pyridoxinum (doza zilnică de 50 mg la adulți) poate proteja împotriva anemiei induse de Lzd, dar dovezile sunt echivoce.</li> <li>6. Este puțin probabil ca suplimentele de fier să fie utile în tratamentul acut al anemiei induse de Lzd.</li> <li>7. Cu excepția cazului în care este indicat pentru anemia feriprivă severă confirmată, suplimentarea cu fier poate fi amânată până mai târziu în tratamentul tuberculozei, când povara comprimatelor și efectele secundare ale compușilor feroși pot fi mai bine tolerate</li> </ol>

Greață și voma	Eto/Pto, PAS, Amx/Clv, Bdq  Lfx, Mfx, Mpm, H, E, Z, Cfz, Dlm, Imp/cln, Pa, Lzd, S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluați semnele de pericol (de exemplu, deshidratare, tulburări electrolitice și hepatită). Se inițiază terapia de rehidratare dacă este indicat și se corectează tulburările electrolitice. Verificați hemoglobina și tratamentul ulcerelor hemoragice în cazurile de hematemeză.</li> <li>2. Exclueți și gestionați alte cauze ale greții și vomei cu debut nou (de exemplu, hepatită, pancreatită, presiune intracraniană crescută, sarcină sau preeclampsie și gastroenterită).</li> <li>3. Informați pacientul că aceste simptome sunt frecvente și, de obicei, mai grave la începutul tratamentului și că se îmbunătățesc adesea în timp, fără a fi nevoie să întrerupeți medicația.</li> <li>4. Încurajați pacientul să încerce diferite moduri de a-și lua medicamentele în raport cu alimentele și calendarul activităților zilnice obișnuite: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Luați Eto/Pto sau PAS într-un moment diferit al zilei (de exemplu, chiar înainte de a merge la culcare).</li> <li>• Mâncați o gustare ușoară înainte sau după ce ați luat medicamente sau încercați diferite alimente.</li> <li>• Luați Eto/Pto sau PAS la 2 ore după alte medicamente antituberculoase.</li> </ul> </li> <li>5. Luați în considerare antiemetice dacă greața și voma persistă: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoclopramidum - administrați cu 30 de minute înainte de medicamentele antituberculoase.</li> <li>• Ondansetronum (sau Promethazine) – se administrează cu 30 de minute înainte de medicamentele antituberculoase și din nou 8 ore mai târziu; poate fi utilizat singur sau cu • Metoclopramidum.</li> </ul> </li> <li>6. Dacă este posibil, reduceți doza de medicament suspectat la capătul inferior al benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</li> <li>7. Pentru simptome care nu sunt remisive, retrageți medicamentul suspect sau medicamente, și înlocuiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare în regim dacă se utilizează un regim standardizat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Greața este frecventă în primele săptămâni de tratament TB; De obicei, se diminuează cu timpul, deși unii pacienți au nevoie de terapie adjuvantă.</li> <li>2. Informarea continuă, educația și sprijinul de la egal la egal pot ajuta pacienții să anticipeze și să facă față simptomelor comune.</li> <li>3. Absorbția medicamentelor antituberculoase este adesea afectată de tipul și calendarul aportului alimentar; cu toate acestea, administrarea "ideală" a medicamentelor pentru tuberculoză, cu sau fără alimente, poate fi modificată dacă nu este tolerată de pacient.</li> <li>4. Monitorizați funcția renală și înlocuiți electroliții și fluidele, după cum este necesar, în cazurile de vome persistente severe.</li> <li>5. Luați în considerare întreruperea temporară a celui mai probabil medicament cauzal și reintroduceți-l treptat, prin creșterea lentă a dozei pe parcursul a 2 săptămâni.</li> <li>6. Ondansetronum este un antagonist al receptorilor serotoninei 5-HT3 și are proprietăți antiemetice puternice. Diferite antiemetice, chiar din aceeași clasă, pot fi încercate pentru unii pacienți.</li> <li>7. Ondansetronum poate prelungi intervalul QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</li> <li>8. Pacienții cu "greață anticipatorie și vome" pot beneficia de o doză mică de anxiolitic (Diazepamum) cu 30 de minute înainte de a lua medicamente.</li> <li>9. Antihistaminicele pot fi utile pentru greața asociată cu toxicitatea SNC sau vestibulară.</li> </ol>
Nefrotoxicitate (toxicitate renală)	Am	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Investigați și gestionați alte cauze ale toxicității renale (de exemplu, medicament antiinflamator nesteroidian, diabet, alte medicamente, deshidratare, insuficiență cardiacă congestivă și obstrucție urinară).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un istoric de diabet zaharat sau boli renale nu este o contraindicație pentru utilizarea Am; cu toate acestea, pacienții cu aceste comorbidități pot prezenta un risc crescut de insuficiență renală după expunerea la acest medicament injectabil; Insuficiența renală poate fi permanentă.</li> </ol>



		<ol style="list-style-type: none"> <li>Întrerupeți agentul injectabil și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient pentru tuberculoză, dacă este necesar.</li> <li>Ajustați dozele de medicamente antituberculoase excretate renal în funcție de clearance-ul creatininei.</li> <li>Monitorizați nivelurile creatininei și electroliților la fiecare 1-2 săptămâni până când sunt normale sau stabilizate.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele antituberculoase selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei &lt;30 ml / min.</li> </ol>
Nevrita optică	Lzd, E	<ol style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe imediat administrarea Lzd și E la pacienții care prezintă simptome de nevrita optică.</li> <li>Luați în considerare alte cauze ale nevritei optice (de exemplu, afecțiuni autoimune, expunerea la substanțe toxice, cum ar fi metanolul și alte infecții bacteriene sau virale) și consultați un oftalmolog.</li> <li>Verificați zahărul din sânge și examinați la diabet.</li> <li>Nu reintroduceți E.</li> <li>Luați în considerare reintroducerea Lzd numai dacă alte opțiuni de tratament TB MDR/RR sunt sever limitate și nevrita optică a fost exclusă definitiv.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Simptomele nevritei optice includ dureri oculare, pierderea vederii și lumini intermitente; Simptomele sunt adesea unilaterale.</li> <li>Toți pacienții cărora li se administrează Lzd și E trebuie instruiți la începutul tratamentului pentru a recunoaște simptomele precoce ale acestei reacții adverse care poate pune în pericol acuitatea vizuală și pentru a solicita asistență medicală de urgență.</li> <li>Nevrita optică indusă de medicamente este de obicei reversibilă cu încetarea precoce a agentului ofensator.</li> </ol>
Ototoxicitate (pierderea auzului, tinitus și vertij)	Am S	<ol style="list-style-type: none"> <li>Retrageți agentul injectabil dacă există tinitus nou sau agravat, amețeli, plenitudine în urechi sau dovezi de pierdere a auzului; înlocuiți cu un alt agent eficient.</li> <li>Verificați funcția renală, deoarece nefrotoxicitatea este, de asemenea, o reacție adversă asociată cu agenți injectabili, iar un clearance-ul redus al creatininei poate duce la creșterea expunerii la medicamente ototoxice, cu exacerbarea simptomelor.</li> <li>Simptomele vestibulare (de exemplu, amețeli și greață) se pot ameliora cu antihistaminice, cum ar fi Meclizinum sau Dimenhydrinatum.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul audiologic, pentru a detecta modificările precoce și pierderea auzului de înaltă frecvență, este esențial pentru pacienții care necesită tratament cu acest agent injectabil.</li> <li>Aspirina și diureticele de ansă sunt, de asemenea, ototoxice și pot exacerba efectele aminoglicozidelor.</li> </ol>
Neuropatie periferică	Lzd, H, Trd/ Cs Lfx, Mfx, Am	<ol style="list-style-type: none"> <li>Gestionarea factorilor de risc de bază – corectarea și prevenirea deficiențelor vitaminice sau nutriționale, obținerea unui control mai bun al diabetului zaharat și educarea pacientului cu privire la posibilele cauze ale neuropatiei periferice.</li> <li>Dozele de Pyridoxinum de 50 mg la adulți (25 mg la copii) trebuie administrate pentru profilaxia neuropatiei periferice; Cu toate acestea, dozele de Pyridoxinum nu trebuie crescute peste 100 mg la adulți deoarece, paradoxal, acest lucru poate contribui la agravarea simptomelor neuropatiei periferice.</li> <li>Ameliorarea durerii neuropatice poate fi realizată cu medicamente antiinflamatorie nesteroidiene sau Paracetamol (Acetaminophen), ATC (antidepresiv triciclic), Pregabalinum, Gabapentinum sau Carbamazepinum.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Riscul de neuropatie periferică este crescut în malnutriție, diabet, consum excesiv de alcool, HIV, sarcină și administrarea concomitentă a mai multor medicamente suspectate; Aceste condiții nu sunt contraindicații pentru agenții enumerați.</li> <li>H inhibă acțiunea metabolică a vitaminei B6 și Trd/C crește excreția renală a acesteia; prin urmare, suplimentarea cu Pyridoxinum poate proteja împotriva deficitului de vitamina B6 indus de medicamente, ceea ce duce la neuropatie periferică; Pyridoxinum nu pare să protejeze împotriva neuropatiei periferice induse de Lzd.</li> <li>Neuropatia periferică se poate manifesta în diferite moduri și poate fi dificil de evaluat în mod corespunzător.</li> <li>Rețineți că ATC sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în</li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Se întrerupe administrarea dozei mari de H dacă nu se consideră esențială în regim.</li> <li>5. Dacă este posibil, scădeți doza de medicament suspectat (de exemplu Trd/C) până la limita inferioară a benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</li> <li>6. În caz de agravare sau simptomele care nu se remit, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți cu un alt medicament eficient dacă este necesar - acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă este utilizat un regim standardizat.</li> </ol>	<p>considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Carbamazepinum este un inductor puternic al CYP3A4 și nu trebuie utilizată împreună cu Bdq (interacțiunea medicament-medicament poate duce la niveluri subterapeutice de Bdq).</li> <li>6. Mulți pacienți raportează o îmbunătățire a simptomelor atunci când agentul ofensator este stopat; cu toate acestea, neuropatia periferică indusă de medicamente este frecventă după expunerea prelungită la medicament și poate deveni ireversibilă (în special în cazul Lzd); O bună comunicare și luarea în comun a deciziilor cu pacientul sunt esențiale atunci când se ia în considerare tratamentul continuu cu medicamentul sau medicamentele suspectate.</li> </ol>
Simptome psihotice (halucinații și iluzii)	Dlm, Trd/Cs, H Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Luați în considerare alte cauze ale simptomelor psihotice (de exemplu, febră, infecții ale SNC, leziuni sau traume craniene, abuz emoțional, privare de hrană sau somn, otrăvire cu metale grele, consum de substanțe recreaționale și afecțiuni psihologice și neurologice) și gestionați în mod corespunzător.</li> <li>2. În cazurile severe – în special în cazul în care pacientul prezintă un risc potențial pentru ei înșiși sau alții – inițiați terapia antipsihotică (de exemplu, Haloperidolum) și se referă pentru spitalizare.</li> <li>3. Verificați funcția renală, deoarece acest lucru poate duce la reducerea excreției și la creșterea expunerii la medicamente toxice – poate fi necesară dozarea modificată a medicamentelor TB.</li> <li>4. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H.</li> <li>5. Dacă este posibil, scădeți doza de medicament suspectat (de exemplu Trd/C sau H) până la limita inferioară a benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB.</li> <li>6. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antecedentele de simptome psihotice sau boli psihiatrice nu reprezintă o contraindicație pentru medicamentele enumerate, dar pot crește probabilitatea apariției simptomelor psihotice în timpul tratamentului cu aceste medicamente.</li> <li>2. Simptomele psihotice induse de droguri sunt, în general, reversibile la retragerea agentului ofensator.</li> <li>3. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei &lt;30 ml / min.</li> <li>4. Unii pacienți care suferă de psihoză pot tolera aceste medicamente împreună cu un agent antipsihotic pe tot parcursul tratamentului TB MDR/RR, dar acest lucru trebuie luat în considerare numai dacă opțiunile de tratament sunt limitate și în consultare cu un psihiatru.</li> <li>5. Se știe că Haloperidolum prelungeste intervalul QT; prin urmare, se recomandă o monitorizare ECG mai atentă, în special dacă pacientul primește mai multe alte medicamente TB care prelungesc QT.</li> </ol>

Prelungirea QT	Cfz, Bdq, Mfx, Dlm Pa, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obțineți o istorie amănunțită a medicamentelor.</li> <li>2. Întrebați despre istoricul simptomelor cardiace: dureri în piept, palpitații, amețeli sau sincopă.</li> <li>3. Repetați ECG atunci când pacientul este relaxat și în repaus.</li> <li>4. Calculați manual intervalul QTcF luând o citire medie din mai multe ECG-uri efectuate la cel puțin 1 minut distanță.</li> <li>5. Măsurați electroliții serici (potasiu, magneziu și calciu) și TSH și corectați dacă este necesar.</li> <li>6. La copiii sub 20 kg, luați în considerare reducerea dozei de Cfz.</li> <li>7. Pentru QTcF &gt;460 ms, se întrerup administrarea concomitentă a medicamentelor neesențiale care prelungesc intervalul QT (de exemplu antihistaminice) și se utilizați monitorizarea ECG mai frecventă.</li> <li>8. Pentru QTcF &gt;480 ms, monitorizați ECG-urile mai îndeaproape și opriți unul sau mai multe medicamente TB care prelungesc QT dacă pacientul se plânge de simptome cardiace.</li> <li>9. Pentru QTcF &gt;500 ms, opriți toate medicamentele care prelungesc intervalul QT și monitorizați ECG îndeaproape – referiți pentru spitalizare dacă pacientul are simptome cardiace.</li> <li>10. Medicamentele care prelungesc intervalul QT care sunt esențiale pentru regimul TB pot fi reluate secvențial, cu monitorizare ECG atentă, odată ce QTcF se îmbunătățește la &lt;500 ms.</li> <li>11. Retragerea celui mai probabil agent de prelungire a intervalului QT în cazurile de prelungire severă recurentă sau persistentă a intervalului QT – aceasta poate necesita o modificare a regimului de tratament.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intervalul QT este un parametru fiziologic care fluctuează pe parcursul zilei și este afectat de starea emoțională, foamea, anxietatea, exercițiile fizice, tulburările endocrine și metabolice și substanțele exogene.</li> <li>2. Un interval QT normal este de obicei considerat QTcF &lt;450 ms, dar există unele variații limită, care pot varia și în funcție de sex; intervalul QT corectat este considerat prelungit dacă este de &gt;450 ms la bărbați și de &gt;470 ms la femei.</li> <li>3. Expunerea la Cfz este relativ mare la copiii mici la dozele recomandate; reducerea dozei poate reduce riscul de prelungire a intervalului QT, menținând în același timp eficacitatea medicamentului la această grupă de pacienți.</li> <li>4. Multe medicamente au potențialul de a prelungi intervalul QT.<sup>a</sup></li> <li>5. Riscul este crescut cu mai multe medicamente care prelungesc intervalul QT și factori de risc suplimentari (tulburări electrolitice și tiroidiene).</li> <li>6. Pacienții cu QTc prelungit sunt la risc de a dezvolta aritmii cardiace, cum ar fi TdP, care poate duce la moarte subită – acest risc crește substanțial cu QTcF &gt;500 ms.</li> </ol>
Convulsii	H, Trd/Cs Mpm, Lfx, Mfx, Lzd, Imp/cln	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Luați în considerare alte cauze ale convulsiilor (de exemplu, febră, infecții ale SNC, consum de droguri recreative, hipo/hiperglicemie, traumatism cranian și epilepsie) și gestionați în mod corespunzător.</li> <li>2. Verificați zahărul din sânge și electroliții serici și corectați după cum este necesar.</li> <li>3. Verificați funcția renală, deoarece acest lucru poate duce la excreție redusă și expunerea crescută la medicamente toxice – poate fi necesară o dozare modificată a medicamentului.</li> <li>4. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H.</li> <li>5. Tratamentul anticonvulsivant (de exemplu Sodium valproate) poate fi necesar pentru controlul convulsiilor.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Convulsiile sunt o complicație obișnuită a meningitei tuberculoase.</li> <li>2. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei &lt;30 ml/min.</li> <li>3. Antecedentele de convulsii nu reprezintă o contraindicație pentru medicamentele enumerate, cu condiția ca convulsiile pacientului să fie sub control sau pacientul primește terapie anticonvulsivantă (sau ambele); cu toate acestea, acești pacienți pot prezenta în continuare un risc crescut de apariție a convulsiilor în timpul tratamentului TB MDR/RR și aceste medicamente trebuie utilizate numai dacă opțiunile terapeutice sunt sever limitate.</li> <li>4. Phenytoinum și Carbamazepinum sunt inductori puternici ai CYP3A4 și nu trebuie utilizați împreună cu Bdq (interacțiunea poate duce la niveluri subterapeutice ale medicamentului).</li> </ol>

		6. Stopați toate medicamentele suspecte până când convulsiile s-au stabilizat și apoi reintroduceți medicamentele antituberculoase unul câte unul. Nu reintroduceți H.	
Hiperpigmentarea pielii și a sclerei	Cfz	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un anumit grad de hiperpigmentare a pielii este inevitabil în cazul utilizării prelungite a Cfz, iar pacienții trebuie informați despre acest lucru la începutul tratamentului.</li> <li>2. Ocazional, pacienții prezintă colorarea albului ochilor; aceasta poate fi confundată cu conjunctivită.</li> <li>3. Unii pacienți se pot plânge, de asemenea, de erupții cutanate și piele uscată, mâncărime – acest lucru poate fi gestionat conservator cu loțiuni hidratante și alți agenți topici.</li> <li>4. Asigurați pacientul că modificările induse de medicamente ale pielii și sclerei vor reveni la normal după terminarea tratamentului.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aceasta reacție adversă poate fi stresantă și stigmatizantă pentru unii pacienți (în special adolescenți) și pot necesita consiliere psihologică suplimentară și sprijin de la egal la egal.</li> <li>2. Acest efect este probabil să fie exacerbat de expunerea prelungită la soare.</li> </ol>
Tendinita sau ruptura tendonului	Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tendinita ușoară până la moderată sau rupturile parțiale ale tendoanelor pot fi gestionate conservator prin odihnă, gheață, compresie, ridicare, imobilizare a articulației sau tendonului afectat și terapie cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.</li> <li>2. Pacienții cu ruptura completă de tendon trebuie trimiși pentru evaluare chirurgicală și reabilitare condusă de fizioterapie.</li> <li>3. Cu excepția cazului în care opțiunile de tratament TB MDR/RR pentru individ sunt sever limitate, tratamentul continuu cu FQ trebuie evitat la pacienții cu tendinopatie.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Expunerea prelungită la FQ (mai mult de 1 săptămână) crește riscul de tendinită și ruptură de tendon.</li> <li>2. Ruptura de tendon asociată cu utilizarea FQ este mai frecventă în rândul pacienților diabetici și al persoanelor cu vârsta peste 30 de ani; Bărbații prezintă un risc mai mare decât femeile.</li> <li>3. Pacienții care participa la sporturi care implica alergare, sărituri sau mișcări bruște trebuie informați cu privire la riscul mai mare de ruptura de tendon în timpul tratamentului cu FQ.</li> <li>4. Expunerea la corticosteroizi, atât sistemică, cât și cu aplicare locală, contribuie, de asemenea, la slăbirea tendoanelor și la creșterea riscului de ruptură a tendoanelor.</li> </ol>

SNC: sistemul nervos central; ECG: electrocardiogramă; FQ: fluorochinolonă; HIV: virusul imunodeficienței umane; UI: unități internaționale; iv: intravenos; ISRS: inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC: antidepressiv triciclic;

Medicamente: Am: Amikacinum; Amx: Amoxicilinum; Bdq: Bedaquilinum; Cfz: Clofaziminum\*; CLV: Acidium clavulanicum; Cs: Cycloserinum\*; Dlm: Delamanidum\*; E: Ethambutolum; Eto: Ethionamidum\*; H: Isoniazidum\*; Lfx: Levofloxacinum; Lzd: Linezolidum; Mfx: Moxifloxacinum; Mpm: Meropenemum; Pa: Pretomanid; PAS: Acidium para-aminosalicylicum; Pto: Protionamidum\*; Trd: Terizidinum\*; Z: Pyrazinamidum.

<sup>a</sup> Listă medicamentelor, vezi <https://crediblemeds.org/>

#### Anexa 4. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase.

<b>Isoniazidum</b>
Asocierea cu Pyrazinamidum, Rifampicinum*, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității.
Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor.
Crește efectul Phenytoinum și inhibă metabolismul Primidonei.
Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore).
Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al Isoniazidum.
<b>Glucocorticoizii</b> scad concentrația plasmatică a Isoniazidum.
Scade concentrația plasmatică a Ketoconazolului (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de Ketoconazolum și se vor adapta dozele).
Asocierea cu Stavudin* crește riscul apariției neuropatiei periferice.
Pe un teren predispozant, în asociere cu Ethionamidum*, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii.
Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice.
<b>Rifampicinum*</b>
Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatică, cu reducerea eficacității glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, Chloramphenicolum (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
Crește hepatotoxicitatea Isoniazidum.
Antiacidele sau Acidum para-aminosalicylicum diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinum*).
Poate interfera determinările microbiologice standard ale Acidului folic și vitaminei B <sub>12</sub> .
<b>Pyrazinamidum</b>
Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinum.
Asocierea cu Rifampicinum* și Isoniazidum potențează efectele de hepatotoxice și apariția altor reacții adverse grave.
Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
<b>Ethambutolum</b>
Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Ethambutolum (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore).
Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: Antiinflamatorii nesteroidiene, Disulfiram, Antimalarice de sinteză, Clorpromazinum, Fenotiazinum* și alte Fenotiazine, Digitalice, Chloramphenicolum.
Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
<b>Fluorochinolone</b>
Prelungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asociere cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide.
Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacinum și medicamentele menționate).
Prelungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale.
Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene.
Scade concentrația plasmatică a glibenclamidei.
Excreția urinară este scăzută de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (Furosemidum, Probenecid*, Cimetidinum*, Methotrexatum).
Potențează efectele anticoagulantului oral Warfarinum sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare.
În cazul administrării concomitente cu ciclosporinum, au fost raportate concentrații plasmatică crescute de ciclosporinum (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între fluorochinolone și ciclosporinum).
Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Ciclosporinum, Theophyllinum*/Metilxantină*, Warfarinum, la administrarea concomitentă cu Chinolonele.

**Anexa 5. Dozele medicamentelor antituberculoase de linia I pentru adulți ajustate la masa corporală.**

Medicamentul	Doza în funcție de greutate	Forma medicamentoasă (mg)	Tipul formei	25 to <30 kg	30 to <35 kg	35 to <50 kg	50 to <65 kg	65 kg +
				comprimate	comprimate	comprimate	comprimate	comprimate
<b>CDF (HR)</b>		75/150	CDF	2	3	4	4	5
<b>CDF (HRE)</b>		75/150/ 275	CDF	2	3	4	4	5
<b>CDF (HRZE)</b>		75/150/ 400/275	CDF	2	3	4	4	5
<b>Isoniazidum* (H)</b>	4-6 mg/kg	300	separat	0.5	1	1	1	1.25
<b>Rifampicinum* (R)</b>	8-12 mg/kg	300	separat	1	1.5	2	2	2.5
<b>Ethambutolum (E)</b>	15-25 mg/kg	400	separat	1.5	2	3	3	4
<b>Pyrazinamidum (Z)</b>	20-30 mg/kg	400	separat	2	3	4	4	5
<b>Pyrazinamidum (Z)</b>	20-30 mg/kg	500	separat	1.5	2.5	3	3	4
<b>Rifapentinum* (P)</b>	Fixed	150	separat			8	8	8
<b>Rifapentinum* (P)</b>	Fixed	300	separat			4	4	4
<b>Moxifloxacinum (M)</b>	Fixed	400	separat			1	1	1
<b>CDF pentru adulți (mg)</b>		<b>H</b>	<b>R</b>		<b>Z</b>		<b>E</b>	
<b>CDF (HRZE)</b>		75	150		400		275	
<b>CDF (HRE)</b>		75	150				275	
<b>CDF (HR)</b>		75	150					

**CDF - Combinația cu doză fixă**

**Anexa 6. Dozele medicamentelor anti-TB de linia II utilizate în regimurile de tratament TB MDR ajustate la masa corporală la adulți <sup>a</sup>.**

Medicamente grupa A	Doza per unitate de măsură	Masa corporală					Comentarii
		30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg	
Levofloxacinum (Lfx)	250 mg tab.	3		4			
	500 mg tab.	1,5		2			
	750 mg tab.	1		1,5			
Moxifloxacinum (Mfx)	400 mg tab doze standard.	1					
	400 mg tab doze înalte <sup>c</sup> .	1 sau 1,5	1,5	1,5 sau 2	2		
Bedaquilinum (Bdq)	100 mg tab <sup>d</sup> .	4 tab per zi - primele 2 săptămâni; apoi 2 tab de 3 ori pe săptămână (L/Mr/V)					Schema de dozare pentru regimuri BPaLM/BPaL (>14 ani)
	100 mg tab.			200 mg o dată pe zi – 8 săptămâni; apoi 100 mg o dată pe zi			
Linezolidum (Lzd)	600 mg tab.	5 ml (0,5 tab) <sup>b</sup>	10 ml (0,75 tab) <sup>b</sup>	1	1		
<b>Medicamente grupa B</b>	<b>Doza per unitate de măsură</b>	<b>30-35 kg</b>	<b>36-45 kg</b>	<b>46-55 kg</b>	<b>56-70 kg</b>	<b>&gt;70 kg</b>	<b>Comentarii</b>
Clofaziminum* (Cfz)	50 mg caps. sau tab <sup>e</sup> .	2					Pentru copii <24 kg, este preferată utilizarea tabletei de 50 mg.
	100 mg caps sau tab <sup>e</sup> .	1					
Cycloserinum* sau Terizidonum* (Cs/Tz)	250 mg caps	2		3			
<b>Medicamente grupa C</b>	<b>Doza per unitate de măsură</b>	<b>30-35 kg</b>	<b>36-45 kg</b>	<b>46-55 kg</b>	<b>56-70 kg</b>	<b>&gt;70 kg</b>	<b>Comentarii</b>
Ethambutolum (E)	400 mg tab	2		3		4	
Delamanidum* (Dlm)	50 mg tab <sup>f</sup>	1 tab 2 ori/zi		2 tab 2 ori pe zi			
Pyrazinamidum (Z)	400 mg tab	3	4			5	
	500 mg tab	2,5	3			4	
Imipenemum + Cilastatinum (Imp/Cln)	0.5 g + 0.5 g flacon	2 fl (1 g + 1 g) de 2 ori pe zi					A se folosi cu Acidum clavulanicum
Meropenemum (Mpm)	1 g flacon (20 ml)	1 fl de 3 ori pe zi sau 2 fl de 2 ori pe zi					A se folosi cu Acidum clavulanicum
Amikacinum (Am)	500 mg/2 ml flacon	- <sup>g</sup>		3-4 ml	4 ml	4 ml	Recomandat doar pentru adulți cu vârsta >18 ani.

<b>Streptomycinum*</b> (S)	1 g flacon	- <sup>g</sup>				Calculați în funcție de diluția utilizată	Recomandat doar pentru adulți cu vârsta >18 ani.
<b>Ethionamidum*</b> sau <b>Protionamidum*</b> (Eto/Pto)	250 mg tab	2		3	4	O dată pe zi doza recomandată, dar poate începe cu 2 doze divizate până când se îmbunătățește toleranța.	
<b>Acidum para-aminosalicylicum</b> (PAS)	PAS sare de sodium (echivalent cu 4 g PAS acidum) pachet	4g de 2 ori pe zi				4-6 g de 2 ori pe zi	De obicei în doze divizate.
<b>Alte medicamente</b>	<b>Doza per unitate de măsură</b>	<b>30-35 kg</b>	<b>36-45 kg</b>	<b>46-55 kg</b>	<b>56-70 kg</b>	<b>&gt;70 kg</b>	<b>Comentarii</b>
<b>Isoniazidum<sup>h</sup></b> (H) (doze înalte)	300 mg tab	1,5		2			100 mg tab de Isoniazidum poate facilita administrarea de anumite doze de Pyridoxinum administrată cu Isoniazidum la pacienții cu risc (de ex cei cu HIV, malnutriție)
<b>Acidum clavulanicum<sup>h</sup></b> ( <b>Amoxicillin/clavulanate</b> ) (Amx/clav)	125 mg clavulanic acid, amoxicillin/clavulanate (500/125 mg) tab	1 tab 2 ori pe zi sau 3 ori pe zi					Va fi utilizat doar cu carbapeneme - imipenem/cilastatină (2 ori pe zi) sau meropenem (3 ori pe zi).
Pretomanid (Pa)	200 mg tab	1					Va fi utilizat doar ca parte a regimurilor BPaLM/BPaL.

BPaL: Bedaquilinum, Pretomanid și Linezolidum; BPaLM: Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și moxifloxacin; HIV: virusul imunodeficienței umane; L/Mr/V: luni, miercuri și vineri;

<sup>a</sup> Recomandările privind dozarea sunt bazate 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 DR-TB (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 reuniunii GDG privind TB la copii și adolescenți din iunie 2021.

<sup>b</sup> Pentru administrarea acestei doze este necesară dizolvarea comprimatelor sau capsulelor pentru adulți zdrobite în 10 ml de apă. Numărul de ml din tabel reflectă doza de utilizare. Acest lucru evită fracționarea formelor solide, deși biodisponibilitatea tabletelor dizolvate, zdrobite este incertă (este preferată utilizarea tabletelor dispersabile).

<sup>c</sup> Doze înalte pot fi utilizate, cu excepția cazului în care există risc de toxicitate; nivelurile sunt de așteptat să fie scăzute din cauza interacțiunilor farmacocinetice, malabsorbției sau din alte motive; sau tulpina are un nivel scăzut de rezistență la medicamente.

<sup>d</sup> Comprimatele de Bedaquilinum pentru adulți (100 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi. Este necesară amestecarea/agitarea puternică înainte de administrarea comprimatului de 100 mg zdrobit și suspendat în apă.

<sup>e</sup> Tabletele de Clofaziminum\* nu sunt dispersabile din punct de vedere tehnic, dar se dizolvă lent (aceasta durează aproximativ 5 minute) în apă (5 ml și 10 ml pentru comprimatele de 50 mg și, respectiv, 100 mg). Suspensia trebuie agitată înainte de administrare.

<sup>f</sup> Comprimatele de Delamanidum\* pentru adulți (50 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi.

<sup>g</sup> Amikacinum și Streptomycinum\* pot fi utilizate la adulții cu vârsta de 18 ani sau mai mult, în situațiile în care nu poate fi conceput altfel un regim eficient folosind agenți orali, când susceptibilitatea este demonstrată și când sunt luate măsuri adecvate pentru monitorizarea evenimentelor adverse. Administrarea concomitentă cu lidocaină este recomandată pentru a reduce durerea la locul injectării.

<sup>h</sup> Aceste medicamente sunt recomandate doar ca agent însoțitor (Amoxicilină/acid clavulanic) sau nu sunt incluse în grupele A, B și C, din cauza lipsei datelor din ultimele analize privind regimurile mai lungi de TB MDR la adulți (Isoniazidum).



## Anexa 7. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum (Bdq).

Clasa medicamentelor: Diarylquinoline	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Țintă:</b> <i>M. tuberculosis</i> metabolismul intern. Inhibă sinteza ATP, lăsând bacteriile fără surse de energie care sunt necesare pentru replicare și, de asemenea, pentru latență.</p> <p><b>Activitate:</b> activitate bactericidă ridicată, dar poate dura 7-14 zile pentru a manifesta un efect bactericid.</p> <p><b>Activitate de sterilizare:</b> Semnificativă; capabil să susțină reducerea duratei tratamentului.</p> <p><b>Timp de înjumătățire și excreție:</b> are un timp de înjumătățire de 5,5 luni, cu eliberare lentă a Bedaquilinum din țesuturile periferice, ceea ce poate avea implicații în toxicitate și în cazuri de pierdere din supraveghere (monoterapie susținută).</p> <p>Este metabolizat hepatic de CYP3A4 (citocromul p450), ducând la formarea principalului său metabolit M2, care nu contribuie semnificativ la activitatea antimicobacteriană în comparație cu compusul de bază. Bedaquilinum este eliminată în principal prin fecale. Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este nesemnificativ.</p>
<b>Rezistență încrucișată</b>	A fost raportată rezistență încrucișată între Bedaquilinum și Clofaziminum*, prin rezistența mediată de pompa de eflux și alte mecanisme.
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, urmate de 200 mg o dată pe zi, de trei ori pe săptămână timp de 22 de săptămâni. Doza zilnică maximă este de 400 mg.</p> <p>Pentru pacienții tratați cu regimul BPaLM/BPaL (&gt;14 ani), Bedaquilinum poate fi, de asemenea, administrată 200 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni, urmată de 100 mg o dată pe zi până la sfârșitul tratamentului.</p> <p><b>Copii:</b> nu există restricții de vârstă.</p> <p><b>Insuficiență renală sau dializă:</b> Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală ușoară până la moderată. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții care necesită dializă renală.</p>
<b>Administrare</b>	<p>Peroral.</p> <p>La copii, comprimatele de 100 mg pot fi administrate întregi sau zdrobite și suspendate în apă fără a afecta biodisponibilitatea. Este necesară agitarea sau agitarea puternică înainte de administrare. Comprimatele de 20 mg pot fi administrate întregi sau zdrobite și dispersate în &lt;1-3 ml de apă per comprimat (maximum 5 comprimate în 5 ml de apă) sau zdrobite și amestecate cu alimente.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Comprimat de 20 mg, dispersabil.</p> <p>Comprimate neacoperite de 100 mg</p>
<b>Depozitarea</b>	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C)
<b>Absorbția orală</b>	Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimentele, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă
<b>Penetrarea în LCR</b>	Studiile care implică un număr mic de participanți indică faptul că Bedaquilinum și M2 (metabolitul principal) pătrund bine în LCR al

	pacienților cu TBC pulmonară cu o barieră hemato-encefalică probabil intactă.
<b>Situații speciale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Utilizarea în timpul sarcinii /alăptării:</u> În studiile pe animale nu s-a găsit nicio afectare fetală. Medicamentul se acumulează semnificativ în laptele matern, iar sugarii alăptați primesc doze de Bedaquilinum echivalente cu dozele materne.</li> <li>• <u>Utilizarea în boala renală:</u> nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții care necesită dializă peritoneală sau hemodializă. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor poate fi utilă, dacă este disponibilă.</li> <li>• <u>Utilizarea în boala hepatică:</u> Bedaquilinum trebuie utilizată cu prudență deoarece este metabolizată în ficat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie utilizat cu precauție extremă la astfel de pacienți și numai atunci când beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă monitorizarea clinică a reacțiilor adverse legate de Bedaquilinum.</li> </ul>
<b>Reacții adverse</b>	<p><b>Toleranta generală:</b> bine tolerata.</p> <p><b>Ocazional:</b> greață, artralgie (dureri articulare) și cefalee (~10%). Prelungirea intervalului QTc (QTc estimat a crescut cu 10-15 msec, maxim în săptămâna 15). Prelungirea generală a intervalului QTc în cohortele care au utilizat Bedaquilinum și alte medicamente care prelungesc intervalul QTc a fost de 2,7%, cu aspectul median la 2,5 luni.</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> Hiperuricemia, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în țesuturile corpului) și creșterea transaminazelor sunt un semn precoce al riscului crescut de pancreatită.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Hipersensibilitate la Bedaquilinum.</p> <p>Utilizarea altor medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, rifamicină și carbamazepină).</p> <p><b>Utilizați cu prudență în situații potențiale care pot crește intervalul QT:</b> astfel de situații sunt pacienții cu vârsta &gt; 60 de ani, insuficiență cardiacă, sindrom QT lung, antecedente de TdP, hipokaliemie, hipotiroidism netratat, IMC scăzut, infecție cu HIV, utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT.</p> <p>Orice eveniment sincopal (cum ar fi leșinul) sau palpitații ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și un ECG.</p> <p>În mai multe studii de cohortă retrospective privind incidența prelungirii QTc și a evenimentelor cardiace, creșterea a fost modestă și nu au fost raportate aritmii sau decese asociate chiar și atunci când Bedaquilinum și Delamanidum* au fost administrate concomitent.</p> <p><b>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmie ventriculară semnificativă clinic;</li> <li>• un interval QTcF &gt;500 msec (confirmat prin ECG repetat);</li> <li>• boli hepatice severe; sau</li> <li>• electroliți anormali.</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	Metabolizat de CYP3A4 (citocromul p450).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea concomitentă cu rifamicină (de exemplu, Rifampicinum*, Rifapentinum* și Rifabutinum) reduce semnificativ concentrațiile de Bedaquilinum (&lt;50%). Alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, Efavirezum*, fenitoină și glucocorticoizi) pot necesita, de asemenea, prudență și ajustarea dozei.</li> <li>• Inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, medicamente antifungice azolice, unele macrolide și IP) pot crește nivelul de bedaquiline. Se sugerează înlocuirea PI cu un inhibitor de integrază (de exemplu, Dolutegravirum sau Raltegravirum*). Dacă trebuie utilizat un IP intensificat cu Ritonavirum, trebuie efectuat un ECG la fiecare 2 săptămâni în primele 8 săptămâni.</li> <li>• Utilizarea cu alte medicamente care prelungesc direct sau indirect intervalul QT poate provoca prelungirea aditivă care necesită prudență și monitorizare. Astfel de medicamente includ medicamente pentru TB (fluorochinolone, Clofaziminum* și Delamanidum*) și medicamente auxiliare și comune (azoli, macrolide, metoclopramidă, Efavirezum*, furosemid, hidroclorotiazidă, citalopram, escitalopram, Methadonum, antiaritmice și altele).</li> </ul>
<b>Monitorizarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În mod ideal, trebuie efectuat un ECG înainte de inițierea tratamentului și la cel puțin 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului.</li> <li>• Bedaquilinum trebuie oprit dacă QTc &gt; 500 msec, iar ECG-urile și nivelurile de potasiu trebuie monitorizate în mod regulat până când QTc revine la normal.</li> <li>• Se recomandă monitorizare mai frecventă dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice.</li> <li>• Testele funcției hepatice trebuie făcute la momentul inițial, apoi lunar.</li> </ul>
<b>Instruirea pacientului</b>	<p>Medicamentul trebuie luat cu alimente. Alcoolul trebuie evitat.</p> <p><b>Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• probleme cardiace inițiale, bătăi rapide sau neregulate ale inimii sau dacă pacientul leșină; sau</li> <li>• probleme hepatice (hepatotoxicitate): greață sau vome severe, dureri de stomac, icter, febră, slăbiciune, mâncărime, oboseală neobișnuită, pierderea poftei de mâncare, scaun deschis la culoare, urină închisă la culoare și îngălbenirea pielii sau a albului ochi.</li> </ul>

## Anexa 8. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd).

<b>Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Țintă:</b> ribozom bacterian. Linezolidum blochează sinteza proteinelor la ribozom bacterian. Interferează cu traducerea ARNm bacterian în proteine prin legarea de componenta ARN ribozomal 23S (parte a subunității mari de ribozom). Fără capacitatea de a sintetiza proteine, reproducerea și subzistența bacteriilor nu sunt posibile.</p> <p><b>Activitate:</b> Are activitate bactericidă precoce modestă in vitro și probabilă sterilizare și biodisponibilitate excelentă în țesuturi.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 1-2 ore după administrare. Timpul de înjumătățire este estimat la 5-7 ore. Aproximativ 31% se leagă de proteinele plasmatice (în principal albumină).</p> <p>Este metabolizat în primul rând de ficat (căile de biotransformare sunt neclare) și ulterior eliminat pe cale renală, cu eliminare fecală minoră.</p>
<b>Rezistența încrucișată</b>	Rezistența încrucișată între Linezolidum și alte oxazolidinone la M. tuberculosis nu este pe deplin documentată.
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 600 mg, o dată pe zi, doza zilnică superioară este de 1,2 g</p> <p><b>Copii:</b> vezi PCN TB la copil</p> <p><b>Pyridoxinum:</b> toți pacienții trebuie să administreze Pyridoxinum în timpul tratamentului cu Linezolidum.</p> <p>Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, poate apărea acumularea celor doi metaboliți primari; prin urmare, trebuie utilizat cu prudență.</p> <p>Pyridoxinum (vitamina B6): Nu există date suficiente pentru a susține administrarea sistemică a vitaminei B6 la adulți sau copii pe Linezolidum. Cu toate acestea, unele studii sugerează un efect asupra prevenirii mielotoxicității și ameliorării trombocitopeniei.</p>
<b>Administrare</b>	<b>Perorală</b>
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>100 mg/5 ml pulbere pentru lichid oral. După reconstituire, soluția trebuie amestecată ușor înainte de administrare; nu trebuie scuturat.</p> <p>Comprimat dispersabil de 150 mg.</p> <p>Comprimat filmat de 600 mg. Zdrobirea și dizolvarea comprimatelor filmate (600 mg) în 10 ml de apă poate facilita administrarea la copiii mai mici sau la cei care nu pot înghiți comprimatele întregi; de asemenea, evită fracționarea formulărilor solide, deși biodisponibilitatea tabletelor adulte dizolvate, zdrobite este incertă (se preferă tabletele dispersabile).</p>
<b>Depozitarea</b>	<p>A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C). Suspensia orală reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei timp de 21 de zile.</p> <p>Preparatul parenteral trebuie să fie păstrat la temperatura camerei (protejat de lumină și nu congelat).</p>
<b>Absorbția orală</b>	Absorbția orală aproape completă.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Are o penetrare excelentă în LCR și creier.
<b>Situații speciale</b>	<p>La pacienții cu afecțiuni hematologice preexistente, trebuie utilizat cu precauție extremă.</p> <p><b>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării:</b> Studiile la animale au arătat dovezi ale unei apariții crescute a leziunilor fetale. Există date limitate la</p>

	<p>om, dar nu există rapoarte privind creșterea malformației sau alte efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fătului uman. Nivelurile medicamentului apar în laptele matern la doze mai mici decât doza obișnuită pentru sugari.</p> <p><b>Utilizare în boli renale:</b> Nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliții se pot acumula.</p> <p><b>Utilizare în boli hepatice:</b> în ciuda metabolismului hepatic, este rareori asociat cu creșterea transaminazelor.</p> <p><b>Utilizare în diabetul zaharat:</b> Există un risc crescut de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformină. S-a raportat hipoglicemie la pacienții cărora li s-a administrat insulină sau agenți hipoglicemici orali și Linezolidum.</p> <p><b>Utilizare la pacienții cu boală cerebrovasculară sau cardiovasculară, feocromocitom, sindrom carcinoid sau hipertiroidism netratat:</b> Linezolidum poate exacerba simptomele acestor afecțiuni.</p> <p><b>Utilizare la pacienții cu depresie:</b> Administrarea de Linezolidum concomitent chiar și cu ISRS obișnuiți poate duce la reacții grave, cum ar fi sindromul serotoninergic sau reacții asemănătoare sindromului neuroleptic malign.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p><b>Toleranță generală:</b> slab tolerată.</p> <p><b>Frecvent:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Greață, vărsături și diaree.</li> <li>• <b>Mielosupresia</b>, care se poate manifesta în primele 2 luni de tratament cu scăderea numărului de trombocite sau de leucocite și anemie.</li> <li>• <b>Toxicitatea nervului optic și neuropatia periferică</b> tind să se dezvolte după câteva săptămâni de tratament și pot duce la orbire ireversibilă sau la neuropatie permanentă. Toxicitatea nervoasă este de obicei un motiv pentru a opri Linezolidum.</li> </ul> <p><b>Ocazional:</b> colită pseudomembranoasă, candidoză vaginală, hipoglicemie, sindrom serotoninergic și acidoză lactică; și aritmie (tahicardie), atacuri ischemice tranzitorii, pancreatită, convulsii.</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> sindrom Stevens-Johnson, angioedem și alopecie.</p>
<b>Contraindicații</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilitate la oxazolidinone.</li> <li>• Dacă pacientul ia un alt medicament inhibitor de MAO sau a utilizat unul în ultimele 14 zile, Linezolidum nu trebuie luat.</li> <li>• Trebuie utilizat cu prudență extremă cu antidepresive, antimigrene și alte medicamente.</li> <li>• Nu trebuie utilizat concomitent cu stavudină sau didanozină.</li> <li>• Trebuie utilizat cu precauție extremă cu Lamivudinum*, Zidovudinum* și Abacavirum*.</li> <li>• Trebuie să fie utilizat cu precauție extremă dacă metforminul este utilizat în doză mare; în astfel de cazuri, cel mai bine este să luați în considerare o schimbare la alte medicamente antidiabetice orale sau insulină pentru a limita riscul de acidoză lactică.</li> <li>• Nu trebuie administrat pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, tireotoxicoză sau sindrom carcinoid.</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Există un potențial ridicat de interacțiuni medicament-medicament. Nu există interacțiuni cu sistemul enzimatic CYP450, dar Linezolidum este un inhibitor MAO, iar combinația cu alte medicamente poate crește riscul de afecțiuni clinice severe și toxicități induse de Linezolidum.</p> <p><b>Risc crescut de pancitopenie:</b> Zidovudinum* și co-trimoxazol.</p>

	<p><b>Risc crescut de acidoză lactică:</b> metformină, stavudină, didanozină, Lamivudinum*, Zidovudinum* și Abacavirum*.</p> <p><b>Risc crescut de sindrom serotoninergic:</b> Deoarece Linezolidum este un inhibitor MAO, există un risc crescut cu ISRS, IRSN, TCA, agoniști ai receptorilor serotoninei 5-HT1, bupropion, medicamente anti-convulsii, analgezice opioide, buspirona, antiemetice, medicamente anti-Parkinson, agenți simpatomimetici, agenți vasopresivi, agenți dopaminergici și medicamente obișnuite utilizate pentru gripă sau congestie și cumpărate fără rețetă, cum ar fi dextrometorfan, pseudoefedrina, difenhidramină sau guaifenesin.</p>
<b>Interacțiunile cu alimente</b>	<p>Absorbția perorală nu este afectată semnificativ de administrarea concomitentă cu alimente; astfel, poate fi luat cu sau fără alimente, dar administrarea cu alimente poate atenua iritarea stomacului.</p> <p><b>Risc crescut de toxicitate cu tiramină:</b> Pacienții trebuie să evite alimentele și suplimentele care conțin tiramină, cum ar fi brânza învechită, fasolea fava, alimentele curate, carnea uscată, alimentele murate, varza murată, kimchi, sos de soia, sos teriyaki, sos de pește și vin roșu, bere și lichioruri.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Pacienții trebuie monitorizați pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatie periferică și nevrita optică, prin acuitate vizuală (ambele ochi) și teste Ishihara la 2 luni sau, dacă apar simptome, examen clinic pentru neuropatie periferică lunar;</li> <li>• hemoleucograma completă săptămânal în timpul perioadei inițiale, apoi lunar și ulterior după cum este necesar, pe baza simptomelor; și</li> <li>• pH, gap anionic și niveluri de lactat în cazul suspiciunii de acidoză lactică (hiperlactemie, dacă lactat &gt;2,0 mmol/L și acidoză lactică confirmată la &gt;4,0 mmol/L), hipotensiune arterială, letargie sau agravare clinică fără o explicație clară.</li> </ul>
<b>Instruirea pacientului și simptome de alertă</b>	<p>Acest medicament poate fi luat cu /sau fără alimente.</p> <p><u>Luați cu alimente, în cazul în care irită stomacul.</u> Evitați alimentele și băuturile care conțin tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii.</p> <p>Asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă luați medicamente pentru răceala, congestie sau depresie.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat, dacă apar oricare dintre următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități;</li> <li>✓ scaun negru (gudron) sau diaree severă;</li> <li>✓ sângerare sau vânătăi neobișnuite;</li> <li>✓ oboseală sau slăbiciune neobișnuită;</li> <li>✓ dureri de cap, greață sau vomă.</li> </ul>

## Anexa 9. Caracteristicile preparatului Delamanidum\* (Dlm).

<b>Clasa medicamentelor: Nitroimidazole</b>	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Țintă:</b> peretele celular <i>M. tuberculosis</i>. Inhibă sinteza acidului metoximicol și ceto-micol, care sunt componente ale peretelui celular micobacterian.</p> <p><b>Activitate:</b> activitate bactericidă, puternică in vitro. Se crede că activitatea potențială de sterilizare ca derivați de nitroimidazooxazol generează specii reactive de azot, inclusiv protoxid de azot, care provoacă otrăvirea celulelor.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> promedicamentul este activat de nitroreductaza micobacteriană și se leagă strâns de proteinele plasmatică. Este metabolizat în principal de albumină și într-o măsură mai mică de izoenzima CYP3A4 din ficat (citocromul P450). Timpul de înjumătățire este de 30-38 de ore. Se elimină în principal prin fecale, cu mai puțin de 5% excreție prin urină.</p>
<b>Rezistența încrucișată</b>	Există informații limitate publicate despre mutațiile rezistente, frecvențele și corelarea acestora cu relevanța clinică.
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 200 mg pe zi (doza zilnică superioară este de 200 mg).</p> <p><b>Copii:</b> Fără restricție de vârstă. Comprimatele dispersabile sunt opțiunea preferată.</p> <p><b>Insuficiență renală sau dializă:</b> Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală ușoară până la moderată; nu există date privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă. Inițial, Delamanidum* nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă.</p>
<b>Mod de administrare</b>	<p><b>Perorală</b></p> <p>Utilizarea formei de tablete dispersabile de 25 mg este preferată la copii. Comprimatele Delamanidum* pentru adulți (50 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi și pot fi utilizate la copiii mici sau la persoanele care nu pot înghiți comprimatele întregi dacă formularea comprimatelor dispersabile nu este disponibilă.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Comprimat dispersabil de 25 mg.</p> <p>Comprimate filmate de 50 mg</p>
<b>Depozitarea</b>	Trebuie păstrat la temperatura camerei (15–25 °C) și în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.
<b>Absorbția orală</b>	Absorbția este crescută cu o masă standard (de aproximativ 2,7 ori comparativ cu postul); 25-47% din doza de Delamanidum* este absorbită după administrarea orală cu alimente.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Un studiu sugerează că, în ciuda nivelurilor totale relativ scăzute de medicament în LCR, Delamanidum* atinge concentrații adecvate în țesutul cerebral și forma perorală poate fi suficientă pentru a avea un rol în tratarea meningitei TB.
<b>Situații speciale</b>	<b>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării:</b> Datele privind utilizarea Delamanidum* în timpul sarcinii sunt limitate. Datele la animale nu arată nicio dovadă de teratogenitate. Producătorul permite utilizarea sa la femeile însărcinate în protocolul lor de utilizare compasivă. Deși seria de cazuri de femei însărcinate tratate cu Delamanidum* este mică, toți nou-născuții au avut rezultate excelente la naștere, ceea ce sugerează că femeilor însărcinate care au nevoie nu trebuie să li se refuze accesul. La animale, Delamanidum* și metaboliții săi au apărut în laptele matern. Nu există informații din studiile la om, dar de obicei nu este recomandată în timpul alăptării.

	<p><b>Utilizare în boală renală:</b> Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar delamanid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă.</p> <p><b>Utilizare în boli hepatice:</b> Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar Delamanidum* nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.</p> <p><b>Utilizare în bolile cardiace:</b> Pacienții cu diverși factori de risc cardiac, inclusiv prelungirea intervalului QTc, nu trebuie să primească Delamanidum* decât dacă se așteaptă ca beneficiile potențiale ale tratamentului să depășească riscurile posibile. Pentru toți pacienții, este recomandat un ECG înainte de începerea tratamentului și apoi lunar pe tot parcursul tratamentului. Pacienții cu valori ale albuminei serice &lt;3,4 g/mL (dar cel puțin 2,8 g/mL) sau cu factori de risc cardiac trebuie să primească monitorizare ECG mai frecventă. Electroliții serici trebuie verificați și corecți după cum este necesar.</p> <p><b>Utilizare la pacienții subnutriți:</b> Delamanidum* este contraindicat la pacienții cu valori ale albuminei serice &lt;2,8 g/mL. Cu toate acestea, studiile recente sugerează că nu există modificări legate de nivelurile de albumină.</p> <p>Utilizarea peste 6 luni și în combinație cu Bedaquilinum este considerată sigură.</p>
<p><b>Reacții adverse</b></p>	<p>Toleranță generală: bine tolerat, profil de toxicitate scăzut.</p> <p>Ocazional: prelungirea intervalului QTc (media 5–15 msec, maxim la 8 săptămâni).</p> <p>În general prelungirea intervalului QTc în cohortele care au utilizat Delamanidum*, Bedaquilinum și alte medicamente care prelungesc intervalul QTc a fost de 2,7%, cu aspectul median la 2,5 luni, fără decese cardiace raportate. Alte efecte sunt greața, vomă, amețelile, insomnia, anxietatea, halucinațiile, terorele nocturne și durerile abdominale superioare.</p>
<p><b>Contraindicații</b></p>	<p>Hipersensibilitate la Delamanidum*. Nivelurile albuminei serice &lt;2,8 g/mL. Utilizați cu precauție la pacienții sensibili la lactoză.</p> <p><b>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmie ventriculară semnificativă clinic;</li> <li>• Interval QTcF &gt;500 msec (confirmat prin ECG repetat);</li> <li>• boli hepatice severe; sau</li> <li>• electroliți anormali.</li> </ul> <p><b>Utilizați cu prudență în situații care pot crește intervalul QT:</b> La pacienții cu vârsta &gt; 60 de ani, insuficiență cardiacă, sindrom QT lung, istoric de TdP, hipokaliemie, hipotiroidism netratat, IMC scăzut, infecție HIV și utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT. Orice eveniment sincopal (de exemplu, leșin) sau palpitații trebuie să determine o evaluare medicală imediată și un ECG. În mai multe studii de cohortă retrospective privind incidența prelungirii QTc și a evenimentelor cardiace, creșterea este modestă și nu au fost raportate aritmii sau decese asociate, chiar și în cazul administrării concomitente de Bedaquilinum și Delamanidum*.</p>
<p><b>Interacțiuni medicamentoase</b></p>	<p>Potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament.</p> <p>Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, Rifampicinum* și carbamazepină).</p>



	<p>Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, Ritonavirum și Ketoconazolum): trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a ECG.</p> <p>Nu au fost găsite interacțiuni între Delamanidum*, Dolutegravirum și principalele medicamente antiretrovirale.</p> <p>Delamanid poate atenua coagularea sângelui dependentă de vitamina K și poate crește timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțială activată.</p> <p>Utilizarea cu alte medicamente care prelungesc direct sau indirect intervalul QT poate provoca prelungirea aditivă, ceea ce necesită prudență și monitorizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicamente anti-TB: fluorochinolone, Clofaziminum* și Bedaquilinum; și</li> <li>• medicamente auxiliare și comune: azoli, macrolide, metoclopramidă, Efavirenzum*, furosemid, hidroclorotiazidă, citalopram, escitalopram, Methadonum, antiaritmice și altele.</li> </ul> <p>Administrarea concomitentă cu Cycloserinum* poate crește riscul de evenimente adverse neuropsihiatrice, în special la copii.</p>
<b>Interacțiunea cu alimente</b>	Delamanidum* trebuie luat cu alimente, iar alcoolul trebuie evitat.
<b>Monitorizarea</b>	<p>Înainte de a începe delamanid, este important să vă asigurați că nivelul de albumină este de 2,8 g/dL sau mai mare.</p> <p>ECG și electroliții de bază trebuie obținuți ori de câte ori este posibil înainte de inițierea tratamentului și repetate dacă este necesar (de exemplu, prelungirea QTc documentată sau factori de risc multipli de prelungire a QTc).</p> <p>Când se administrează concomitent Delamanidum* și Cycloserinum*, este importantă monitorizarea efectelor secundare neuropsihiatrice. Aceste evenimente ar trebui raportate prin intermediul sistemului național de farmacovigilență.</p>
<b>Instruirea pacientului și simptome de alertă</b>	<p>Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antecedente de probleme cardiace, atac de cord, sindrom QT lung congenital sau probleme cu ritmul cardiac;</li> <li>• boli hepatice sau renale;</li> <li>• HIV; sau</li> <li>• sarcina sau planificarea de a ramane însărcinată.</li> </ul>

## Anexa 10. Caracteristicile preparatului Moxifloxacinum (Mfx).

Clasa medicamentelor: fluoroquinolone	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Ținta:</b> metabolismul intern <i>M. tuberculosis</i>. O fluorochinolonă de a treia generație (cealaltă este Levofloxacinum), care inhibă enzimele care sunt esențiale pentru replicarea ADN-ului bacterian. La <i>M. tuberculosis</i> se pare că ADN-giraza este singura topoizomerază vizată.</p> <p>ADN giraza este o proteină A2B2 tetramerică (două subunități A și două subunități B). Inhibarea ADN-girazei (în orice subunitate) are ca rezultat blocarea replicării ADN-ului, inhibând diviziunea celulară și ducând la moartea celulară a <i>M. tuberculosis</i> replicativ și nereplicativ.</p> <p>Activitatea antimicobacteriană particulară a fluorochinolonelor de a treia generație depinde de afinitatea moleculei lor față de enzimele țintă și pompele de eflux și de permeabilitatea naturală scăzută a peretelui celular de <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p><b>Activitate:</b> Moxifloxacinum este considerată atât foarte bactericidă (are excelentă activitate bactericidă timpurie), cât și foarte sterilizantă. Pe baza datelor <i>in vitro</i>, activitatea antituberculoasă a Moxifloxacinum este mai mare decât a celorlalte fluorochinolone actuale.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> timpul de înjumătățire al Moxifloxacinum este de 11,5-15,3 ore. Este metabolizat în principal prin conjugare cu glucuronidă și sulfat, iar 45% este excretat ca medicament nemodificat în urină și fecale.</p>
<b>Rezistență încrucișată</b>	<p>În general, există un efect de clasă de rezistență încrucișată între fluorochinolone <i>in vitro</i>. Datele sugerează că Levofloxacinum și Moxifloxacinum pot continua să demonstreze o anumită activitate, chiar și împotriva tulpinilor care au rezistență <i>in vitro</i> la fluorochinolone de a doua generație, cum ar fi ofloxacina. Modelul de rezistență sau sensibilitatea la anumite fluorochinolone depinde de mutații punctuale specifice, care este subiectul cercetărilor în curs.</p>
<b>Doza</b>	<p>Adulți: 400 mg pe zi (peroral sau IV). Doza mare este de 600-800 mg pe zi, în funcție de masa corporală.</p> <p>Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<b>Administrare</b>	Perorală
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Comprimat dispersabil de 100 mg (palatabilitate slabă; studii de mascare a gustului sunt în curs de desfășurare).</p> <p>Comprimat filmat de 400 mg. Zdrobirea și dizolvarea comprimatelor filmate (400 mg) în 10 ml de apă poate facilita administrarea la copiii mai mici sau la cei care nu pot înghiți comprimatele întregi; de asemenea, evită fracționarea formulărilor solide, deși biodisponibilitatea tabletelor adulte dizolvate, zdrobite este incertă (se preferă tabletele dispersabile).</p>
<b>Depozitarea</b>	A se păstra la temperaturi sub 30 °C, ferite de lumină. Tabletele dispersabile trebuie păstrate într-un loc uscat.

<b>Absorbția perorală</b>	Are o absorbție perorală bună (90% biodisponibil). Trebuie administrat cu cel puțin 4 ore înainte sau 8 ore după antiacide sau alte medicamente (de exemplu fier, magneziu, calciu, zinc, vitamine și sucralfat), deoarece acestea pot interfera cu absorbția.
<b>Penetrarea în LCR</b>	În general, fluorochinolonele ating o concentrație eficientă în creier și meninge.  Moxifloxacinum are o bună penetrare în studiile pe modele animale și la oameni cu meningită TB, atingând concentrații mari în LCR în prezența și absența inflamației meningeale. A fost utilizat cu succes în meningita TB.
<b>Situații speciale</b>	<p><b>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării:</b> Asociat cu artropatie la modelele canine. Există mai multe raportări de cazuri de utilizare a fluorochinolonei la om în condiții de siguranță în timpul sarcinii și alăptării.</p> <p><b>Utilizare în boli renale:</b> Excreția este nemodificată în timpul insuficienței renale; nu există date despre efectul dializei.</p> <p><b>Utilizare în boli hepatice:</b> Moxifloxacinum este rareori asociată cu hepatotoxicitate, dar trebuie utilizată cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei pentru boala hepatică ușoară până la moderată.</p> <p><b>Sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos sau utilizarea de steroizi:</b> în aceste situații, există un risc crescut de leziuni ale tendonului sau aortei.</p> <p><b>Diabet:</b> risc crescut de hipoglicemie.</p> <p><b>Sindrom QT lung (la pacient sau la un membru al familiei), hipokaliemie, malnutriție, hipotiroidism la pacienții cu vârsta &gt; 60 de ani sau care iau mai multe medicamente pentru prelungirea intervalului QT:</b> Risc crescut de prelungire a intervalului QTc.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p><b>Toleranță generală:</b> în general bine tolerat, cu un potențial scăzut de toxicitate acută</p> <p><b>Uzuale:</b> diaree, greață și balonare și artralgie.</p> <p><b>Ocazional:</b> prelungirea intervalului QTc (este considerată cea mai mare prelungire a QTc a fluorochinolonei, determinând o creștere estimată a intervalului QTc de 10-20 msec). Dureri de cap și amețeli. Toate fluorochinolonele de generația a treia pot provoca disglucemie. Ruptură de tendon, în special tendonul lui Ahile.</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> Neuropatie periferică; schimbări de dispoziție sau de comportament; insomnie; tulburări ale abilităților mentale; ruptura anevrismului de aortă și disecția aortică.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Intoleranță la fluorochinolona.</p> <p><b>Utilizați cu prudență în situații care pot crește intervalul QT:</b> Pacienți cu vârsta &gt; 60 de ani, insuficiență cardiacă, sindrom QT lung, antecedente de TdP, hipokaliemie, hipotiroidism netratat, IMC scăzut, infecție HIV, utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT. Orice eveniment sincopal (de exemplu, leșin) sau palpitații ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și un ECG. În mai multe studii de cohortă retrospective privind incidența prelungirii QTc și a evenimentelor cardiace, creșterea a fost modestă și nu au fost raportate aritmii sau decese asociate, chiar și cu administrarea concomitentă de Bedaquilinum și delamanid.</p>

	<p><b>Înterupeți sau nu utilizați în prezența:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmie ventriculară semnificativă clinic;</li> <li>• un interval QTcF &gt;500 msec (confirmat prin repetarea ECG); sau</li> <li>• niveluri anormale de electroliți.</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament (sistemul citocromului P450 nu este implicat în metabolism). Utilizarea concomitentă de steroizi poate crește riscul de ruptură a tendonului.</p> <p>Produsele care conțin cationi multivalenți (inclusiv antiacide și cationi metalici) pot scădea absorbția.</p> <p>Warfarină: efectul Moxifloxacinum poate fi sporit. Timpul de protrombină și INR trebuie monitorizate, la fel ca și sângerea.</p> <p>Agenți antidiabetici: glicemia trebuie monitorizată cu atenție.</p> <p>Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu antiaritmice de clasa IA (de exemplu chinidină, ajmalină și disopiramidă) și clasa III (de exemplu, amiodaronă, dronedaronă și sotalol), deoarece efectul proaritmie poate fi intensificat.</p>
<b>Interacțiunile cu alimente</b>	<p>Poate fi luat cu sau fără alimente; alimentele au un efect redus asupra absorbției. Nu există interacțiuni majore cu laptele sau produsele lactate cu fluorochinolonele de a treia generație. Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (de exemplu, fier sau magneziu) sau multivitaminele trebuie luate cu mai mult de 2 ore înainte sau după administrarea acestui medicament.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Monitorizare simptomatică. În mod ideal, trebuie efectuat un ECG înainte de inițierea tratamentului și la cel puțin 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului.</p> <p>Moxifloxacinum trebuie oprită dacă QTc &gt;500 msec, iar ECG-urile și potasiul trebuie monitorizate frecvent până când QTc revine la normal. Se recomandă monitorizare mai frecventă dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice.</p>
<b>Instruirea pacientului și simptome de alertă</b>	<p>Poate fi luat cu sau fără alimente. Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (de exemplu, fier sau magneziu) sau multivitaminele trebuie luate în decurs de 2 ore de la acest medicament.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să-și informeze imediat lucrătorul medical dacă apare oricare dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durere, umflare sau ruperea unui tendon (cum ar fi partea din spate a gleznei, cotului) sau dureri musculare sau articulare;</li> <li>• diaree severă (apoasă sau sângeroasă);</li> <li>• convulsii, epilepsie, schimbarea dispoziției sau a comportamentului; sau</li> <li>• simptom de scădere a zahărului din sânge (de exemplu, durere de cap, foame, transpirație, iritabilitate, amețeli, greață, ritm cardiac rapid sau senzație de anxietate sau tremurătură).</li> </ul>

## Anexa 11. Caracteristicile preparatului Levofloxacinum (Lfx).

Clasa medicamentelor: fluoroquinolone	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Ținta:</b> metabolismul celular intern de <i>M. tuberculosis</i>. O fluorochinolonă de a treia generație (împreună cu Moxifloxacinum), inhibă enzimele care sunt esențiale pentru replicarea ADN-ului bacterian. La <i>M. tuberculosis</i> se pare că ADN giraza este singura topoizomerază vizată. ADN giraza este o proteină A2B2 tetramerică (două subunități A și două subunități B). Inhibarea ADN-girazei (în orice subunitate) are ca rezultat o blocare a replicării ADN-ului, inhibând diviziunea celulară și ducând la moartea celulară a <i>M. tuberculosis</i> replicativ și nereplicativ.</p> <p>Activitatea antimicobacteriană a acestei fluorochinolone depinde de afinitatea moleculei de a viza enzimele și pompele de eflux și permeabilitatea naturală scăzută a peretelui celular <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p><b>Activitate:</b> Levofloxacinum este considerată atât foarte bactericidă (activitate bactericidă precoce excelentă), cât și foarte sterilizantă.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> Timpul de înjumătățire al Levofloxacinum este de 6-8 ore. Este excretat în principal nemodificat prin urină.</p>
<b>Rezistență încrucișată</b>	<p>În general, există un efect de clasă de rezistență încrucișată între fluorochinolone <i>in vitro</i>. Datele sugerează că Levofloxacinum și Moxifloxacinum pot continua să demonstreze o anumită activitate, chiar și împotriva tulpinilor care au rezistență <i>in vitro</i> la fluorochinolone de a doua generație, cum ar fi ofloxacina. Modelul de rezistență sau sensibilitate la diferitele fluorochinolone depinde de mutația punctuală specifică și este subiectul cercetărilor în curs.</p>
<b>Doza</b>	<p>Adulți: 750–1125 mg/zi (peroral sau IV); de obicei cel puțin 750 mg/zi, iar doza zilnică superioară standard este de 1,5 g.</p> <p>Insuficiență renală sau dializă: 750-1000 mg/doză, de trei ori pe săptămână pentru clearance-ul creatininei &lt;30 ml/min.</p>
<b>Metoda de administrare</b>	Perorală
<b>Forma farmaceutică</b>	<p>Comprimat dispersabil de 100 mg.          Comprimate filmate de 250 mg, 500 mg, 750 mg.          Zdrobirea și dizolvarea comprimatelor filmate (100 mg și 300 mg) în 10 ml de apă poate facilita administrarea la copiii mai mici sau la cei care nu pot înghiți comprimatele întregi; de asemenea, evitați fracționarea formulărilor solide, deși biodisponibilitatea tabletelor adulte dizolvate, zdrobite este incertă (se preferă tabletele dispersabile).</p>
<b>Depozitarea</b>	A se păstra la temperaturi sub 30 °C, la loc uscat, ferit de lumină.
<b>Absorbția perorală</b>	<p>Absorbție perorală excelentă.</p> <p>Absorbția poate fi redusă prin ingestia de antiacide de aluminiu sau magneziu, sucralfat, cationi metalici (de exemplu, fier și preparate multivitamine cu zinc). Atunci când utilizarea acestor produse este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau 2 ore după fluorochinolonă.</p>
<b>Penetrarea în LCR</b>	În general, fluorochinolonele ating o concentrație eficientă în creier și meninge. Concentrațiile Levofloxacinum sunt de cel puțin 65% din concentrația din ser. Levofloxacinum este, de asemenea, pe scară largă

	biodisponibilă în alte organe și fluide corporale. A fost utilizat cu succes în tratamentul meningitei TB.
<b>Situații speciale</b>	<p><b>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării:</b> a fost asociat cu artropatia la modelele canine. Au existat mai multe raportări de cazuri de utilizare în siguranță a fluorochinolonei la oameni în timpul sarcinii și alăptării.</p> <p><b>Utilizare în boli renale:</b> Se recomandă ajustarea dozei dacă clearance-ul creatininei este &lt;50 ml/min. Medicamentul nu este eliminat prin hemodializă; nu sunt necesare doze suplimentare după dializă.</p> <p><b>Utilizare în boli hepatice:</b> Concentrațiile medicamentului nu sunt afectate de boala hepatică. Se presupune că este sigur în bolile hepatice severe.</p> <p><b>Sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos sau utilizarea de steroizi:</b> Risc crescut de leziuni ale tendonului sau aortei.</p> <p><b>Diabet:</b> Risc crescut de hipoglicemie.</p> <p><b>Sindromul QT lung (pacient sau membru al familiei), hipokaliemie, malnutriție, hipotiroidism la cei cu vârsta &gt; 60 de ani, medicamente care prelungesc intervalul QT:</b> Risc crescut de prelungire a intervalului QTc.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p><b>Toleranță generală:</b> în general bine tolerat, cu potențial scăzut de toxicitate acută.</p> <p><b>Frecvente:</b> diaree, greață și balonare și artralgie.</p> <p><b>Ocazional:</b> prelungirea intervalului QTc (Levofloxacinum este considerată mai sigură decât Moxifloxacinum); poate scădea sau modifica glicemia (acest lucru este valabil pentru toate fluorochinolonele de generația a treia); și ruptura de tendon, în special tendonul lui Ahile.</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> Neuropatie periferică, modificări ale dispoziției sau comportamentului, insomnie și disecție aortică.</p>
<b>Contraindicații</b>	<p>Intoleranță la fluorochinolona.</p> <p>Trebuie utilizat cu prudență în situații care pot crește intervalul QT: pacienți cu vârsta &gt; 60 de ani, insuficiență cardiacă, sindrom QT lung, antecedente de TdP, hipokaliemie, hipotiroidism netratat, IMC scăzut, infecție cu HIV și utilizarea concomitentă a altor medicamente care prelungesc intervalul QT. droguri.</p> <p>Orice eveniment sincopal (de exemplu, leșin) sau palpitații ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și un ECG. În mai multe studii de cohortă retrospective privind incidența prelungirii QTc și a evenimentelor cardiace, creșterea a fost modestă și nu au fost raportate aritmii sau decese asociate, chiar și în cazul administrării concomitente de Bedaquilinum și delamanid.</p> <p><b>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmie ventriculară semnificativă clinic;</li> <li>• un interval QTcF de &gt;500 msec (confirmat prin ECG repetat); sau</li> <li>• niveluri anormale de electroliți.</li> </ul>
<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament.</p> <p>Utilizarea concomitentă de steroizi poate crește riscul de ruptură a tendonului.</p> <p>Produsele care conțin cationi multivalenți, inclusiv antiacide și cationi metalici, pot scădea absorbția. Formularea intravenoasă nu trebuie administrată concomitent prin aceeași linie IV ca și multivalent cation, cum ar fi magneziul.</p>

	<p>Warfarină: efectul acestui medicament poate fi îmbunătățit. Timpul de protrombină și INR trebuie monitorizate, iar pacientul trebuie monitorizat pentru sângerare.</p> <p>Agenți antidiabetici: monitorizați cu atenție glicemia.</p>
<b>Interacțiuni cu alimente</b>	<p>Poate fi luat cu sau fără alimente, fără un impact semnificativ clinic asupra absorbției sau biodisponibilității. Nu există interacțiuni majore între lapte sau produse lactate și fluorochinolone de generația a treia. Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (de exemplu, fier sau magneziu) sau multivitaminele trebuie luate cu mai mult de 2 ore înainte sau după acest medicament.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Nu este necesară monitorizarea specifică de laborator.</p> <p>În mod ideal, trebuie efectuat un ECG înainte de inițierea tratamentului și la cel puțin 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului. Levofloxacinum trebuie oprită dacă QTc &gt; 500 msec, iar ECG-urile și potasiul trebuie monitorizate frecvent până când QTc revine la normal.</p> <p>Se recomandă monitorizare mai frecventă dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice.</p>
<b>Instruirea pacientului și simptome de alertă</b>	<p>Acest medicament trebuie luat cu sau fără alimente. Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (de exemplu, fier sau magneziu) sau multivitaminele trebuie luate cu mai mult de 2 ore înainte sau după administrarea acestui medicament. Acest medicament poate provoca sensibilitate la soare; ar trebui folosite creme de protecție solară.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să-și informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durere, umflare sau ruperea unui tendon (cum ar fi partea din spate a gleznei, cotului) sau dureri musculare sau articulare;</li> <li>• diaree severă (apoasă sau sângeroasă);</li> <li>• convulsii, epilepsie, schimbarea dispoziției sau a comportamentului; sau</li> <li>• simptom de scădere a zahărului din sânge (adică dureri de cap, foame, transpirații, iritabilitate, amețeli, greață, ritm cardiac rapid sau senzație de anxietate sau tremurătură).</li> </ul>

## Anexa 12. Caracteristicile preparatului Pretomanid (Pa).

Clasa medicamentelor: nitro-dihydro-imidazooxazole	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Ținta:</b> Peretele celular <i>M. tuberculosis</i> și metabolismul celular intern.</p> <p>Pretomanid este un promedicament care este activat metabolic de către enzima Ddn sau co-enzima F420, producând diferiți metaboliți activi responsabili de efectele sale anti-TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un derivat des-nitro este responsabil pentru inducerea oxidului nitric, ducând la otrăvirea celulelor chiar și în condiții anaerobe și, astfel,uciderea bacteriilor active și, de asemenea, latente sau latente.</li> <li>• Alți metaboliți inhibă biosinteza acidului micolic, ducând la inhibarea biosintezei peretelui celular bacterian. Acest mecanism nu este încă pe deplin înțeles, dar datele sugerează că implică genele fasI și fasII, efpA și iniBAC cyd.</li> </ul> <p><b>Activitate:</b> Este bactericid și are o activitate puternică in vitro pentru a ucide bacteriile care se replică activ. Are o capacitate de sterilizare excelentă, așa cum s-a demonstrat în studiile care studiază regimurile BPaL/BPaLM.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> este un promedicament care necesită bioactivare.</p> <p>Se leagă strâns de proteinele plasmatică (86,4%). Are un timp de înjumătățire de 18 ore. Metabolismul hepatic este pe căi diferite și nu a fost identificată nicio cale metabolică majoră. CYP3A4 (citocromul P450) este responsabil pentru 20% din metabolismul său. Aproximativ 53% este excretat prin urină și 38% prin masele fecale.</p>
<b>Rezistență încrucișată</b>	Până în prezent, există informații limitate publicate despre mutațiile care pot duce la rezistență încrucișată, frecvența acestora, distribuția și corelarea cu relevanța clinică.
<b>Doza</b>	<p><b>Adulți:</b> 200 mg o dată pe zi cu alimente (doza zilnică superioară este de 200 mg).</p> <p><b>Pretomanid nu este recomandat de OMS pentru utilizare la persoanele cu vârsta &lt;14 ani.</b></p>
<b>Metoda de administrare</b>	<p>Peroral (se absoarbe mai bine cu alimente).</p> <p>Tabletele trebuie luate întregi; nu trebuie sparte, zdrobite sau mestecate.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Comprimate de 200 mg.
<b>Depozitarea</b>	Trebuie păstrat la temperaturi sub 30 °C și în ambalajul original.
<b>Absorbția perorală</b>	Absorbția este crescută atunci când este luată cu alimente bogate în calorii și grăsimi.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Nu există date.
<b>Situații speciale</b>	<b>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării:</b> Nu există studii disponibile privind utilizarea Pretomanid la femeile însărcinate și nu a fost atribuită nicio categorie de sarcină. Studiile la animale (de dezvoltare prenatală și postnatală) au arătat modificări ale fătului la doze toxice, dar nu la doze echivalente utilizate la om. Pretomanid trece în laptele matern.



	<p>În prezent nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării.</p> <p><b>Utilizare în boli renale:</b> Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica sunt necunoscute.</p> <p><b>Utilizare în bolile hepatice:</b> Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica sunt necunoscute.</p> <p><b>Utilizare în bolile cardiace:</b> Este un medicament care prelungește QTc; prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru prelungirea intervalului QTc.</p> <p><b>Utilizare la pacienții subnutriți:</b> necunoscut.</p> <p><b>Utilizare după 6 luni:</b> necunoscut.</p> <p>Utilizați cu precauție în caz de rezistență confirmată sau suspectată la delamanid (rezistență încrucișată potențială).</p>
<p><b>Reacții adverse</b></p>	<p>Toleranța generală: bine tolerată.</p> <p>Cele mai frecvente toxicități raportate legate de Pretomanid au fost cefaleea (32%), greața (12%), dermatita de contact (11%), scăderea nivelului hemoglobinei (11%), diaree (9%) și amețeli (8%).</p> <p><b>Evenimente adverse de interes special:</b> În studiile pe animale, efectele toxice atribuite Pretomanidului au fost tulburări oculare și toxicitate asupra reproducerii masculine; cu toate acestea, o revizuire recentă a dovezilor disponibile nu a raportat modificări ale hormonilor masculini în patru studii clinice, sugerând nicio asociere între tratamentul care conține Pretomanid și toxicitatea testiculară. Dovezile actuale sunt considerate suficiente pentru a aborda siguranța relativă a Pretomanidului (deși se crede că este puțin probabil să afecteze fertilitatea masculină).</p> <p>Alte evenimente adverse includ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• convulsii;</li> <li>• prelungirea intervalului QT ECG: 5 msec în medie, fără consecințe clinic semnificative;</li> <li>• hepatotoxicitate (creștere a GGT); și</li> <li>• mielosupresie (anemie).</li> </ul> <p>Există mai multe studii în derulare pentru a evalua în continuare eficacitatea și siguranța Pretomanidului în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente.</p>
<p><b>Contraindicații</b></p>	<p>În prezent este contraindicat la pacienții pentru care Bedaquilinum sau Linezolidum sunt contraindicate.</p>
<p><b>Interacțiuni medicamentoase</b></p>	<p>Există un potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament.</p> <p>Nu au fost raportate interacțiuni majore, dar datele sunt limitate.</p> <p>Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A. În studii, rifampicina scade ASC a Pretomanidei cu 66%, iar nevirapina scade ASC a Pretomanidei cu 35%.</p> <p>Trebuie utilizat cu prudență împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc.</p>

<b>Interacțiunea alimente</b>	cu Trebuie luat cu alimente; alcoolul trebuie evitat din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate
<b>Monitorizarea</b>	Semnele și simptomele hepatotoxicității trebuie monitorizate, iar testele funcției hepatice trebuie monitorizate la momentul inițial, la 2 săptămâni și apoi lunar, după cum este necesar. Regimul BPaL a fost asociat cu reacții adverse hepatice. ECG și electroliții de bază trebuie obținute ori de câte ori este posibil înainte de inițierea tratamentului și repetate dacă este necesar (de exemplu, prelungirea QTc documentată sau factori de risc multipli de prelungire a intervalului QTc).
<b>Instruirea pacientului</b>	Trebuie luat cu alimente. Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie zdrobit, mestecat sau rupt. Alcoolul trebuie evitat. <b>Pacienții trebuie instruiți să-și informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istoric de probleme cardiace, atac de cord, sindrom QT lung congenital sau probleme cu ritmul cardiac;</li> <li>• boală hepatică sau renală;</li> <li>• HIV; sau</li> <li>• sarcina sau intenționați să rămâneți gravidă.</li> </ul>

### Anexa 13. Caracteristicile preparatului Clofaziminum\* (Cfz).

Clasa medicamentelor: Diarilchinoline	
<b>Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul</b>	<p><b>Țintă:</b> peretele celular <i>M. tuberculosis</i>; Clofaziminum* este foarte lipofilă și interferează cu forța motrice a protonilor, ducând la efecte de destabilizare a membranei și, în cele din urmă, la producția de ATP.</p> <p><b>Activitate:</b> Studiile sugerează efect bactericid și sterilizant.</p> <p><b>Timpul de înjumătățire și excreție:</b> timpul de înjumătățire plasmatică prin țesut este estimat la aproximativ 25-70 de zile. Metabolizat de ficat și eliminat foarte lent, în principal prin bilă din fecale.</p>
<b>Rezistență încrucișată</b>	A fost raportată rezistență încrucișată între Bedaquilinum și Clofaziminum* prin rezistența mediată de pompa de eflux și altele.
<b>Doza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulți: 100 mg pe zi (doza zilnică superioară este de 100 mg).</li> <li>• Copii: Vezi Anexa manualului pentru benzile de greutate.</li> <li>• Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea.</li> </ul>
<b>Mod de administrare</b>	<p>Peroral.</p> <p>Capsulele trebuie luate întregi. Comprimatele pot fi luate întregi sau dispersate. Comprimatele de Clofaziminum* se dizolvă încet (~5 minute) în apă (5 ml și 10 ml pentru comprimatele de 50 mg și respectiv 100 mg). Suspensia trebuie agitată înainte de administrare.</p>
<b>Forma farmaceutică</b>	Capsule sau comprimate 50 mg și 100 mg
<b>Depozitarea</b>	Trebuie păstrat sub 30 °C. Capsulele trebuie protejate de umiditate.
<b>Absorbție perorală</b>	70% absorbție după o doză perorală.
<b>Penetrarea în LCR</b>	Există date limitate disponibile cu privire la penetrarea în SNC.
<b>Situații speciale</b>	<p><u>Utilizarea în timpul sarcinii /alăptării:</u> Există date limitate; recomandat în timpul sarcinii când beneficiile depășesc riscurile. Medicamentul trece în laptele matern uman. Sugarii expuși la acesta în uter sau în timpul alăptării pot părea mai profund pigmentați.</p> <p><u>Utilizarea în boala renală:</u> nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).</p> <p><u>Utilizarea în boala hepatică:</u> metabolizat parțial de către ficat; fiți precauți sau ajustați doza pentru insuficiență hepatică severă.</p>
<b>Reacții adverse</b>	<p><b>Toleranța generală:</b> bine tolerată.</p> <p><b>Uzual:</b> La 75-100% dintre pacienții cărora li se administrează Clofaziminum* va exista o decolorare portocalie, roz sau negru-maroniu a pielii, a conjunctivei și a fluidelor corporale (datorită depunerilor, în principal în țesuturile adipoase). Medicamentul este adesea respins de adolescenți sau în societățile în care imaginea corpului este foarte importantă. De asemenea, provoacă uscarea pielii (ihtioză și xeroză) și mâncărime.</p> <p><b>Frecvente:</b> prelungirea intervalului QT (10–20 msec).</p> <p><b>Mai puțin frecvente:</b> fotosensibilitate, dureri abdominale și obstrucție sau sângerare, datorită depunerii de medicament și formării de cristale în mucoasa intestinală.</p>
<b>Contraindicații</b>	Alergie la Clofaziminum*.

<b>Interacțiuni medicamentoase</b>	<p>Utilizarea cu alte medicamente care prelungesc direct sau indirect intervalul QT poate provoca prelungirea aditivă care necesită prudență și monitorizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicamente antituberculoase: fluorochinolone, Bedaquilinum și delamanid; și</li> <li>• medicamente auxiliare și comune: azoli, macrolide, metoclopramidă, Efavirenzum*, furosemid, hidroclorotiazidă, citalopram, escitalopram, Methadonum, antiaritmice și altele.</li> </ul>
<b>Interacțiunile cu alimente</b>	<p>A se administra cu masa, pentru a evita deranjarea stomacului și a îmbunătăți absorbția.</p>
<b>Monitorizarea</b>	<p>Monitorizați semnele și simptomele clinice. Efectuați ECG dacă alte medicamente care prelungesc intervalul QT sunt administrate concomitent.</p>
<b>Instruirea pacientului și simptome de alertă</b>	<p>A se administra cu alimente pentru a evita tulburările de stomac și pentru a îmbunătăți absorbția.</p> <p>Poate colora pielea și secrețiile corporale în portocaliu, roz sau negru maroniu. Acest efect dispare după întreruperea administrării medicamentului, dar poate dura mult timp (de la luni la ani). Pacienții trebuie să evite soarele și să folosească creme de protecție solară puternice.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dureri abdominale, greață severă, vomă, scaun negru sau diaree.</li> </ul>

#### Anexa 14. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.

Medicament	Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul <30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă
Isoniazidum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Rifampicinum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Pyrazinamidum	Doza de 25-35 mg/kg, de 3 ori pe săptămână.
Ethambutolum	Doza de 15-25 mg/kg, de 3 ori pe săptămână.
Rifabutinum*	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea
Rifapentinum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Streptomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
Capreomycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
Kanamycinum*	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
Amikacinum	Doza de 15-25 mg/kg, de 2 sau 3 ori pe săptămână.
Ofloxacinum	Doza de 600-800 mg, de 3 ori pe săptămână.
Levofloxacinum	Doza de 750-1000 mg, de 3 ori pe săptămână.
Moxifloxacinum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Gatifloxacinum*	Doza de 400 mg, de 3 ori pe săptămână.
Cycloserinum*	250 mg zilnic sau 500 mg, de 3 ori pe săptămână.
Terizidonum*	Recomandări nu sunt elaborate.
Protionamidum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Ethionamidum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Acidum para-aminosalicylicum	Doza de 4 g, doza maximă de 2 ori pe zi.
Bedaquilinum	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență).
Linezolidum	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Clofaziminum*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg 2 ori pe zi; pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg, o dată pe zi.
Imipenemum + Cilastatinum	Pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min, doza de 500 mg la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 12 ore
Isoniazidum în doze mari	Recomandări nu sunt elaborate

#### Anexa 15. Comitetul de Management al TB DR.

Pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență) și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB

MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- De a lua decizia înrolării pacientului în tratament și de a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- Să evalueze rezultatele intermediare (la fiecare 3 luni) și finale ale tratamentului.
- Să-solucioneze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

#### **Criterii de includere în tratamentul MDR:**

- Pacienții cu TB MDR confirmata, inclusiv prin metode moleculare genetice.
- Pacienți cu TB din grupul de risc sporit pentru TB MDR.
- Acordul **semnat al pacientului** pentru administrarea tratamentului antituberculos cu preparate de linia a II-a.
- Asigurarea tratamentului direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

#### **Criterii de neincluere:**

- Pacienții care refuză tratamentul TB MDR.
- Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

**Notă.** Documentația aferentă pentru evaluarea cazului: Formularul 027/e; Ro arhiva; Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB 01), Chestionarul; Fișa de declarare a reacțiilor adverse (pentru situația respectivă); rezultatele bacteriologice și de laborator.

## Anexa 16. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.

Medicamentele	Rezistența încrucișată
<b>Rifampicinum*</b>	Rifampicinum* și Rifabutinum* au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
<b>Isoniazidum</b>	Ethionamidum*/Protionamidum* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum, dacă mutația inhA este prezentă.
<b>Aminoglicozidele și polipeptidele</b>	<p>Amikacinum și Kanamycinum* au rezistență încrucișată foarte înaltă.</p> <p>Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum* au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare).</p> <p>Streptomycinum* are rezistență încrucișată redusă cu Kanamycinum*/Amikacinum și Capreomycinum*.</p>
<b>Fluorochinolonele</b>	<p>Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele.</p> <p>Datele in vitro sugerează că fluorochinolone de generație mai veche (Levofloxacinum, Gatifloxacinum*, Moxifloxacinum) rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (Ofloxacinum) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută.</p> <p>Levofloxacinum este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinum; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacinum vor reduce sensibilitatea la Levofloxacinum.</p> <p>Când Levofloxacinum (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*) rămân eficiente, precum și utilizarea lor în astfel de cazuri nu este standardizată.</p> <p>Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacinum și Gatifloxacinum*).</p>
<b>Tioamidele</b>	Ethionamidum* și Protionamidum* au rezistență încrucișată 100%.
<b>Thioacetazonum*</b>	Rezistența încrucișată la Isoniazidum, Ethionamidum*/Protionamidum* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
<p><b>Notă.</b> Ofloxacinum este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacinum de generația a treia, Moxifloxacinum și Gatifloxacinum* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.</p>	

**Anexa 17. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN „TUBERCULOZA LA ADULT”**

Denumirea IMSP evaluată prin audit						
Data auditului						
Persoana responsabilă de completarea fișei (nume, prenume, telefon de contact)						
Datele medicului curant (nume, prenume, telefon de contact)						
Numărul fișei medicale						
Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui (ZZ-LL-AAAA)						
Sexul pacientei/ lui					Masculin <input type="checkbox"/> Feminin <input type="checkbox"/>	
Mediul de reședință a pacientei/lui					Urban <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>	
<b>1.</b>	<b>Depistare si profilaxie</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
1.1	<b>Depistare activa in grupul de risc sporit pentru TB</b>					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale, TB03	
1.2	<b>Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB</b>					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor de risc?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-au colectat doua probe de spută pentru microscopie/ MTB/RIF Ultra, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	Rezultatele examinărilor prin microscopie/ MTB/RIF Ultra sunt descrise?					
	S-a efectuat Rx OCT digitală sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	In caz de BAAR neg, s-a administrat tratament antibacterian nespecific 7-10 zile?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat bolnavul posttratament antibacterian?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	S-a indicat CT pentru diagnostic diferential? (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	
1.3	<b>Profilaxia specifica</b>					
	A fost prescris tratament preventiv al tuberculozei?				Examinarea fișei de tratament, TB01	
1.4	<b>Profilaxia nespecifică</b>					



	S-a efectuat scolarizarea pacientului privitor la masurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
<b>2.</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
2.1	<b>Microbiologic conform algoritmului</b>					
	S-au colectat doua probe la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF Ultra?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
2.2	<b>Examen radiologic</b>					
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau conventionala?				Examinarea fișei medicale	
2.3	S-a efectuat testul HIV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
	La rezultat pozitiv, s-a investigat pentru CD4?				Rezultatul investigației	
	S-a indicat Co-trimoxazol?				Examinarea fișei medicale	
	La rezultat pozitiv, a fost consultat de către medic infecționist?				Examinarea fișei medicale	
	A fost indicat TARV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
2.4	S-au efectuat investigații paraclinice și de laborator?				Examinarea fișei medicale	
2.5	S-a efectuat consultația altor specialiști? (dupa necesitate)				Examinarea fișei medicale	
2.6	Diagnosticul de TB formulat conform PCN				Examinarea fișei medicale	
2.7	Patologiile asociate reflectate în diagnostic				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
<b>3.</b>	<b>Tratament</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informat privitor efectuarea tratamentului antituberculos?				Examinarea fișei medicale	
	A fost inițiat tratamentul?				Examinarea TB-01, SIME TB, TB03	
	Au fost respectate principiile de tratament standardizat conform definiției de caz și TSM?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Respectarea schemei de tratament				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	

	Respectarea duratei tratamentului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea F-027e	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea F-027e	
	In TB sensibilă s-au indicat preparate combinate?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat în baza de TSM ?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat din cauza reacțiilor adverse/intoleranței?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	A fost cazul prezentat la Comitetul de Management TB DR? (pentru cazurile DR)				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Se monitorizează reacțiile adverse?				Examinarea fișei medicale	
	Reacțiile adverse au fost înregistrate?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declarația RA către Agenția medicamentului	
	S-a indicat tratament de corecție?				Examinarea fișei medicale	
	Se efectuează monitorizarea tratamentului?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea clinică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea microbiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei TB-05, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandărilor PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de devieri de la normă				Examinarea fișei medicale	
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management (conform recomandărilor)				Prezența deciziilor Comitetului de Management, SIME TB	
	Executarea recomandărilor Comitetului de Management				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale, SIME TB	

	Rezultatul tratamentului	1= vindecat 2= tratam încheiat 1 = eșec 2 41 =PS plecat temporar din RM 42 = PS plecat definitiv din RM 43 = PS /altele 51 = deces TB 52 = deces alt motiv 7 = neevaluat 81 = continuă tratamentul schema individuala 82 = continuă tratamentul cu preparate de linia 2 83 = continuă tratamentul cu preparate de linia 1			Examinarea fișei medicale, SIME TB	
<b>4.</b>	<b>Aderenta la tratament</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
	Consilierea pacientului/ei documentată				Examinarea fișei medicale	
	Este tratamentul administrat DOT/VST?				Examinarea fișei medicale, TB01, SIME TB	
	Beneficiază de suport motivațional?				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport CNAM				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport FG				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport APL				Examinarea fișei medicale	
	Alte (specificati)				Examinarea fișei medicale	

<b>5.</b>	<b>Examinarea contingentului</b>	<b>Da</b>	<b>Nu</b>	<b>N/A</b>	<b>Modul de verificare</b>	<b>Comentariul auditorului</b>
<b>5.1</b>	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?				Examinarea fișei medicale	
<b>5.2</b>	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?				Examinarea fișei medicale	
<b>5.3</b>	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția tratamentului?				Examinarea fișei medicale	
<b>6</b>	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie/format electronic?				Examinarea fișei medicale, TB01, Registru TB03, SIME TB	
<b>Rezultatele au fost comunicate</b>						
<b>Medicul curant:</b>						

## **Anexa 18. Ghidul pentru pacient „Tratamentul tuberculozei în condiții actuale”.**

### **Tuberculoza – boală vindecabilă**

*În prezent, probabil, nu este persoană care să nu fi auzit despre așa o boală precum „tuberculoza”. Mulți recunosc principalele simptome care se întâlnesc în faza inițială a bolii - tuse cu spută, slăbiciune, pierderea poftei de mâncare și a greutății, transpirații nocturne, știu despre existența medicamentelor antituberculoase, dar continuă să le fie teamă de un singur cuvânt „tuberculoză”, ocolesc persoanele bolnave.*

*Nu trebuie să vă fie frică - trebuie să vă informați!*

Tuberculoza este cauzată de micobacteria tuberculozei, cunoscută și ca bacilul tuberculozei sau bacilul Koch - după numele savantului care a descoperit pentru prima dată agentul cauzal al acestei boli. Micobacteria poate afecta orice organ al corpului uman, cu excepția părului și a unghiilor, dar prezintă un pericol inevitabil dacă se localizează în plămâni. Procesul de distrucție a plămânilor, provocat de înmulțirea micobacteriei, poate duce rapid la decesul bolnavului. Timp de multe decenii, rata mortalității cauzată de tuberculoză a fost atât de mare, încât oamenii au început să considere boala incurabilă. Poate de aceasta și astăzi, chiar dacă s-au dezvoltat metode rapide / moderne de diagnosticare a bolii, se produc medicamente eficiente, la apariția simptomelor suspecte de tuberculoză, oamenii refuză să consulte un medic sau se adresează tardiv, în speranța că e o simplă răceală care va dispărea de la sine sau cu ajutorul unor simple remedii la domiciliu.

### **Cum se tratează tuberculoza?**

**Primul pas în tratamentul tuberculozei este examinarea și stabilirea diagnosticului.** Pentru a fi supus unei examinări, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră de familie sau ftiziologului (ftiziopneumologului). Examinarea este nedureroasă și include efectuarea unei anamnezei (stabilirea tuturor circumstanțelor vieții pacientului, până la adresarea la medic), o examinare a fizicului, analiza de sânge, spută și radiografia toracică. Numărul examinărilor medicale se stabilește de medic.

**După stabilirea diagnosticului,** medicul sau consiliul de medici alege un regim de tratament (schemă) în conformitate cu protocoalele clinice naționale, care se bazează pe ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Regimul de tratament este combinația optimă de preparate antituberculoase, dozele acestora, căile de administrare, graficul de administrare și durata cursului de tratament pentru un anumit pacient. Preparatul antituberculoase se iau sub supravegherea lucrătorului medical sau al unui voluntar special instruit.

### **De ce se tuberculoza se tratează sub supraveghere?**

La un anumit interval de timp după începerea tratamentului, pacienții se simt considerabil mai bine și pot întrerupe sau opri complet, de sine stătător, administrarea preparatelor antituberculoase. Acest lucru poate duce la trecerea bolii în alte forme (vezi mai jos), la dizabilitate sau la decesul pacientului. Astfel, infecția recidivează. Susținerea din partea lucrătorului medical sau al unui voluntar special instruit ajută pacientul să mențină aderența la tratament. De asemenea, în cazul unui contact permanent cu pacientul, aceștia pot observa la timp efectele nedorite care apar uneori la administrarea preparatelor, îi pot ajuta să le depășească mai ușor și, dacă este necesar, să ajusteze schema de tratament.

În ultimii ani se practică **tratamentul tuberculozei cu supraveghere prin video.** În acest caz, pacientul și lucrătorul medical care monitorizează cursul tratamentului comunică prin Internet.

### **Unde se tratează tuberculoza?**

Mulți ani la rând se considera că tuberculoza trebuie tratată doar în condiții de spital și izolarea strictă a pacientului de alte persoane. În prezent, bolnavii de tuberculoză din primele zile de boală au posibilitatea să primească tratament în condiții de ambulator, ceea ce înseamnă că ei se află acasă și merg la cea mai apropiată instituție medicală doar pentru a lua medicamente zilnic. Doar pacienții cu forme avansate de boală sau cu boli concomitente se internează în spital. Decizia privind internarea sau tratamentul în condiții de ambulator este luată de un consiliu de medici, care iau în considerație toate circumstanțele stării de sănătate și condițiile de viață ale pacientului.

### **Cu ce se tratează tuberculoza?**

Doar cu preparate antituberculoase speciale, care sunt administrate în combinație, nu pe rând, câte una. Este imposibil de tratat și, mai ales, de vindecat tuberculoza cu „remedii populare”.

Principalele medicamente antituberculoase sunt: rifampicina, izoniazida, pirazinamida și etambutol. Ele se numesc preparate de prima linie. Dacă o persoană este diagnosticată pentru prima dată cu tuberculoză și rezultatele testelor arată că micobacteria tuberculozei, care a provocat boala, este susceptibilă la efectele acestor preparate, adică bolnavul are tuberculoză sensibilă la medicamente de prima linie sau tuberculoză clasică, acesta va administra preparatele antituberculoase pe întreaga durată de tratament, în conformitate cu regimul (schema) prescrisă de medic pentru el.

Dacă micobacteria tuberculozei nu răspunde la preparatele antituberculoase de prima linie, adică pacientul este diagnosticat cu tuberculoză rezistentă la medicamente (TB MDR), se recurge la preparate de linia a doua. Acestea sunt 3 grupuri de medicamente care se prescriu în diferite combinații: bedaquilina, linezolid, levofloxacină, moxifloxacină, cicloserina și multe altele. Aceste preparate sunt mai toxice și nu sunt potrivite pentru toți pacienții.

### **Cât timp se tratează tuberculoza?**

- Există 2 faze în tratamentul tuberculozei: faza intensivă și faza de continuare. Faza intensivă - perioada de acțiune maximă asupra micobacteriei tuberculozei pentru a suprima reproducerea sa rapidă, a o distruge, a opri eliminarea ei în mediu și a preveni dezvoltarea rezistenței la medicamente.
- Faza de continuare – o perioadă mai îndelungată de acțiune asupra micobacteriei tuberculozei pentru a suprima și distruge acele microorganisme care încă rămân în organismul pacientului.

Tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente durează, de obicei, 4-6 luni. În primele 2 luni de tratament (faza intensivă), se prescriu toate cele 4 preparate antituberculoase de prima linie, care se administrează concomitent, o dată pe zi, de obicei, dimineața, pe stomacul gol. În următoarele 2-4 luni (faza de continuare) se prescriu doar 2 preparate: izoniazidă și rifampicină, care se iau zilnic și concomitent. Medicamentele sunt luate sub supravegherea directă a unui lucrător medical sau a unui voluntar special instruit, atât timp cât a fost stabilit de medic.

Tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente durează, de obicei, de la 6 luni până la 18-20 de luni. Se efectuează cu medicamente de linia a 2-a. Tratamentul începe cu cel puțin 4 medicamente antituberculoase care s-au dovedit a fi eficiente pe baza istoricului bolii pacientului și continuă cu cel puțin 3 medicamente. Acest tratament se efectuează, de asemenea, sub supraveghere directă și atât timp cât a fost recomandat /prescris de medic.

## **De ce nu trebuie să opriți tratamentul și să-l întrerupeți mai devreme decât ar permite medicul?**

La 3-4 săptămâni de la începerea cursului medicamentos, pacienții cu tuberculoză se simt mult mai bine și adeseori consideră că nu trebuie să continue tratamentul. Dar micobacteria tuberculozei este un inamic perfid, îngrozitor și viabil / virulent. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de trei zile sau stopat înainte de timp, micobacteria poate căpăta rezistență la preparatele care au fost administrate. În cazul tuberculozei sensibile la medicamente, aceasta va duce la apariția unei forme multirezistente la preparatele antituberculoase, al cărei tratament este mult mai dificil și mai îndelungat, iar succesul tratamentului este mult mai scăzut. Dacă tratamentul este întrerupt sau abandonat de un pacient cu tuberculoză rezistentă la medicamente, boala se poate căpăta o formă de tuberculoză cu rezistență extinsă la preparatele antituberculoase (TB-XDR), care este practic incurabilă și poate duce foarte rapid la decesul bolnavului.

## **Ce se întâmplă, dacă nu ne tratăm?**

Dacă la apariția simptomelor suspecte de tuberculoză nu consultați un medic, nu stabiliți diagnosticul și nu începeți tratamentul, boala poate progresa rapid și poate duce la moartea pacientului. În unele cazuri, tuberculoza capătă o formă cronică, pacientul slăbește, pierde nu numai capacitatea de a lucra, dar și de a-și purta grija de sine. Slăbit și neputincios, acesta poate trăi câțiva ani, timp în care îi va infecta pe cei din jur. Depinde de fiecare în parte dacă se lasă învins de boală, punând în pericol și viața altor semeni ori acceptă un curs de tratament și continuă să se bucure de fiecare zi, să lucreze, să crească copiii, să comunice cu familia și prietenii.

### **Important de reținut!**

- La apariția simptomelor suspecte de tuberculoză, trebuie să consultați imediat un medic și, dacă este necesar, să treceți o examinare și să primiți un diagnostic.
- Diagnosticul „tuberculoză” poate fi stabilit doar de medicul ftiziopneumolog. El (sau consiliul de specialiști) este responsabil de schemele de tratament și preparatele speciale prescrise.
- După stabilirea diagnosticului și primirea recomandărilor din partea medicului, trebuie de început fără întârziere tratamentul și de-l urmat în strictă corespundere cu indicațiile prescrise atât timp cât a fost stabilit de medic.
- În cazul apariției unor simptome nedorite (reacții adverse), nu întrerupeți sau opriți de sine stătător tratamentul, nu reduceți dozele și nu schimbați preparatele. Trebuie să informați imediat medicul sau lucrătorul medical care supraveghează tratamentul și să urmați instrucțiunile acestuia.
- Nu se recomandă să administrați de sine stătător, suplimentar, „remedii populare”, în paralel cu preparatele antituberculoase prescrise (sau în locul acestora). Obligatoriu consultați-vă cu medicul dumneavoastră!
- Este necesar să respectați nu doar schema de tratament, ci și recomandările medicilor privind regimul de muncă și odihnă, precum și modul de viață.

**Diagnosticul și tratamentul tuberculozei în Republica Moldova sunt gratuite.  
Doar de dumneavoastră depinde dacă veți ieși victorioși în lupta cu această boală.**

## BIBLIOGRAFIE

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>).
2. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
3. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>).
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>).
5. Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 107, din 23.02.2022. [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=130171&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro)
6. Protocolul clinic național “Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2023.
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>).
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>).
9. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240078154> )
10. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>).
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>).
13. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>).
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126> )
15. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>)
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240047716> )
17. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - care and support during tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240053519> )
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
19. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>