



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Instituția Medico-Sanitară Publică
Spitalul Clinic de Psihiatrie



Tuberculoza la adult (ediția VII)



Protocol Clinic Instituțional

PCN-123

2026

Aprobat prin Ordinul IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie nr. 25 din 04.02.2026 “Cu privire la aprobarea Protocolului clinic instituțional “Tuberculoza la adult, ediția VII” și a Ghidului practic “Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase””. Acest protocol clinic instituțional a fost elaborat în baza Ordinului Ministerului Sănătății nr.1122 din 26.12.2025 “Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național Tuberculoza la adult (ediția VII)”, de către grupul de lucru al IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie.

Prenume, Nume	Funcția, subdiviziunea
<i>Ghenadie Zaporojan</i>	Vicedirector medical
<i>Inga Scurtu</i>	Șef serviciul management al calității serviciilor medicale
<i>Artiom Sahanovschih</i>	Șef serviciul prevenire al infecțiilor asociate asistenței medicale
<i>Inna Ciornaia</i>	Șef secția 7 (psihiatrie/ftiziopneumologie)
<i>Vasile Alcaz</i>	Medic internist, secția diagnosticare, reabilitare medicală și medicină fizică

CUPRINSUL

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	5
ABREVIERI	13
PREFAȚA	15
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	16
A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic.....	16
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	16
A.3. Utilizatorii protocolului.....	16
A.4. Scopul și obiectivele protocolului.....	16
A.5. Elaborat: 2026.....	17
A.6. Revizuire: 2031.....	17
A.7. Grupul de autori. Recenziții.....	17
A.8. Definițiile folosite în protocol.....	18
A.9. Informația epidemiologică	21
B. PARTEA GENERALĂ	22
B.1. Nivelul de asistență medicală spitalicească.....	22
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ MEDICALĂ	25
C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB.....	25
C.1.2. Algoritm de examinare microbiologică cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	27
C.1.2.1. Interpretarea algoritmului de examinare microbiologică cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	28
C.1.3. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate OMS.....	29
C.1.3.1. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate de OMS.....	30
C.1.4. Recomandări privind utilizarea Xpert MTB/RIF Ultra.....	31
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	33
C.2.1. Clasificarea tuberculozei.....	33
C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei.....	33
C.2.1.2. Definiții de caz.....	33
C.2.1.3. Caracteristica tuberculozei active.....	34
C.2.1.4. Clasificarea bazată pe istoricul tratamentului antituberculos anterior.....	34
C.2.1.5. Clasificarea bazată pe rezistența la medicamente.....	34
C.2.2. Profilaxia tuberculozei.....	35
C.2.2.1. Profilaxia nespecifică.....	36
C.2.2.1.1. Măsuri profilactice în societate.....	36
C.2.2.1.2. Măsuri de profilaxie personală.....	36
C.2.2.2. Profilaxia specifică.....	39
C.2.2.2.1. Tratamentul preventiv al tuberculozei.....	39
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB.....	48
C.2.3. Depistarea tuberculozei.....	55
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză.....	62
C.2.4.1. Anamneza.....	64
C.2.4.2. Examenul obiectiv.....	65
C.2.4.3. Investigații paraclinice.....	74
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	80
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare și de externare.....	85
C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză.....	86
C.2.5.1. Tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente.....	88
C.2.5.1.1. Tratamentul TB extrapulmonare.....	95

C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă	96
C.2.5.2.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum*.....	97
C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistența extinsă...102	
C.2.5.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR	143
C.2.5.3.1. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului.....	153
C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR.....	155
C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR.....	156
C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR.....	161
C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV.....	164
C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale.....	176
C.2.6. Controlul tuberculozei în locurile de detenție.....	196
C.2.7. Intervenții de îngrijire și suport pentru susținerea aderenței la tratamentul tuberculozei.....	198
C.2.8. Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase.....	204
C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ.....	208
D. RESURSELE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	210
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	211
F. ASPECTE MEDICO - ORGANIZAȚIONALE PRIVIND GESTIONAREA TUBERCULOZEI PULMONARE LA ADULT.....	213
ANEXE	
Anexa 1. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB...215	
Anexa 2. Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM).....216	
Anexa 3. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.....217	
Anexa 4. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase...228	
Anexa 5. Dozele medicamentelor anti-TB de linia I pentru adulți ajustate la masa corporală.....229	
Anexa 6. Dozele medicamentelor anti-TB de linia II utilizate în regimurile de tratament TB MDR ajustate la masa corporală la adulți.....230	
Anexa 7. Caracteristicile preparatului Bedaquilinum* (Bdq).....233	
Anexa 8. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd).....236	
Anexa 9. Caracteristicile preparatului Delamanidum (Dlm).....239	
Anexa 10. Caracteristicile preparatului Moxifloxacinum (Mfx).....242	
Anexa 11. Caracteristicile preparatului Levofloxacinum (Lfx).....245	
Anexa 12. Caracteristicile preparatului Pretomanidum (Pa).....248	
Anexa 13. Caracteristicile preparatului Clofaziminum (Cfz).....250	
Anexa 14. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală.....252	
Anexa 15. Chestionar de sănătate pentru pacienți (PHQ-9).....253	
Anexa 16. Rezistența încrucișată între medicamentele antituberculoase.....254	
Anexa 17. Controlul mediului în prevenirea și controlul tuberculozei.....255	
Anexa 18. Fișa standardizată de audit medical pentru PCN „Tuberculoza la adult”..... 257	
Anexa 19. Ghidul pentru pacient „Tratamentul tuberculozei în condiții actuale ”.....261	
BIBLIOGRAFIE.....	264

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; certitudine 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 pentru Xpert MTB/RIF și certitudine moderată a dovezilor 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 scăzută 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 la 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 scăzută 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, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Toate persoanele care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- Persoanele, care au contacte intradomiciliare cu pacienți cu TB MDR/RR confirmată, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică conform PCN, vor primi TPT cu Levofloxacinum timp de 6 luni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Persoanele care inițiază tratament anti-TNF sau alte tratamente biologice cu efect imunosupresiv, terapia îndelungată cu glucocorticoizi 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 a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- 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, certitudine moderată a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- 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, certitudine scăzută a dovezilor*).
- 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, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- Testele cutanate bazate pe antigene *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) pot fi utilizate pentru diagnosticul ITB. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Testarea la ITB prin TCT sau IGRA nu este concludentă pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS:
 - ✓ 6 luni sau 9 luni de Isoniazidum* zilnic (6H sau 9H) (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*); sau
 - ✓ 3 luni de Isoniazidum* plus Rifapentinum* săptămânal (3HP) (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*); sau
 - ✓ 3 luni de Isoniazidum* plus Rifampicinum* zilnic (3HR) (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Ca regimuri alternative de TPT pot fi oferite:
 - ✓ 1 lună de Isoniazidum* zilnic plus Rifapentinum* (1HP) (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată*) sau
 - ✓ 4 luni de Rifampicinum* zilnic (4R) (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată*).
- La persoanele cu contacte expuse la tuberculoză multidrorezistentă sau rezistentă la Rifampicinum, se recomandă tratamentul preventiv al tuberculozei cu Levofloxacinum zilnic, timp de șase luni (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Se recomandă trierea persoanelor cu semne și simptome de tuberculoză sau cu tuberculoză confirmată, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii comunitari), persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Se recomandă separarea sau izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoză presupusă sau demonstrată a fi infecțioasă, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane din instituțiile medico-sanitare. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient pentru tuberculoză la persoanele cu boală activă, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Se recomandă igiena respiratorie, inclusiv eticheta tusei, la persoanele cu tuberculoză presupusă sau confirmată, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Sisteme cu radiație ultravioletă germicidă (UVGI) în partea superioară a încăperii sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare condițională, certitudine moderată a dovezilor*)
- Sisteme de ventilație (inclusiv ventilație naturală, mixtă, mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu eficiență ridicată – [HEPA]) sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare condițională, certitudine foarte scăzută a dovezilor*)
- Măștile respiratorii de protecție împotriva particulelor, utilizate în cadrul unui program de protecție respiratorie, sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* la lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc înalt de transmitere. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- 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 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 doză fixă combinată (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, certitudine moderată a dovezilor*).
- La pacienții cu meningită tuberculoasă se recomandă inițierea terapiei adjuvante cu glucocorticoizi (Dexamethasonum sau Prednisolonum), urmată de reducerea progresivă a dozei pe parcursul a 6–8 săptămâni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La pacienții cu pericardită tuberculoasă se poate utiliza terapie adjuvantă cu glucocorticoizi în faza inițială a tratamentului. (*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 a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- Se recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum*, Pretomanidum, 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*).
- Se recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum (600 mg), Levofloxacinum și Clofaziminum (BDLLfxC) la pacienții cu TB MDR/RR, cu sau fără rezistență la fluorochinolone. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Se 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*).
- Se recomandă utilizarea regimurilor complet perorale de 9 luni (BLMZ, BLLfxCZ și BDLLfxZ) în locul regimurilor lungi (>18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă. Dintre aceste regimuri: Se recomandă preferențial utilizarea regimului BLMZ în locul regimului BLLfxCZ; Regimul BLLfxCZ este preferabil față de BDLLfxZ. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Nu se recomandă utilizarea regimurilor DCLLfxZ sau DCMZ cu durată de 9 luni în comparație cu regimurile lungi (peste 18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone. (*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 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 întrerupt. 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*).
- 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*).
- 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 a dovezilor*).
- Kanamycinum* și Capreomycinum* nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Levofloxacinum sau Moxifloxacinum trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Bedaquilinum* trebuie inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Bedaquilinum* poate fi, de asemenea, inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Linezolidum trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Clofaziminum și Cycloserinum sau Terizidonum* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Ethambutolum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- Pyrazinamidum poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*). Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum*, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este considerat ca medicament suplimentar TB eficient, prin urmare 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 a dovezilor). Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind păstrarea auzului. 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. Streptomycinum* trebuie luat în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizat (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).

- Ethionamidum* sau Prothionamidum* 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 a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).
- Acidum clavulanicum* nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților cu TB prezumtivă și diagnosticată. (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate sistematic pentru boala TB la fiecare vizită în cadrul unei instituții medicale. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, screening-ul sistematic pentru boala TB trebuie realizat utilizând algoritmul OMS bazat pe patru simptome: tuse actuală, febră, scădere în greutate sau transpirații nocturne. Persoanele care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie investigate pentru TB și alte afecțiuni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, proteina C reactivă (PCR) cu un prag de >5 mg/L poate fi utilizată pentru screening-ul TB. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, radiografia toracică poate fi utilizată pentru screening-ul TB. (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*).
- La persoanele cu vârsta ≥ 15 ani din populațiile în care se recomandă screening-ul TB, programele software de detectare asistată de computer pot fi utilizate în locul interpretării umane pentru evaluarea radiografiilor toracice digitale în scopul screeningului și triajului pentru TB. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, testele moleculare rapide recomandate de OMS pot fi utilizate pentru screening-ul bolii TB. (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*).
- La adulții și adolescenții HIV-pozitivi internați în secții medicale în care prevalența TB este >10%, se recomandă testarea sistematică pentru boala TB prin utilizarea unui test molecular rapid recomandat de OMS. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La adulții și copiii HIV-pozitivi cu semne și simptome sugestive de tuberculoză diseminată, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat din sânge ca test diagnostic inițial pentru TB diseminată. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Utilizarea testului LF-LAM în diagnosticul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV:

În condiții de staționar:

Se recomandă cu fermitate utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- ✓ cu semne și simptome de tuberculoză (pulmonară și/sau extrapulmonară) (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*); sau
- ✓ cu boală HIV avansată sau care sunt grav bolnavi (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*); sau
- ✓ indiferent de prezența semnelor și simptomelor de TB și cu un număr de celule CD4 < 200 celule/mm³ (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).

În condiții de ambulator:

Se recomandă utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- ✓ cu semne și simptome de tuberculoză (pulmonară și/sau extrapulmonară) sau care sunt grav bolnavi (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*); și
- ✓ indiferent de prezența semnelor și simptomelor de TB și cu un număr de celule CD4 < 100 celule/mm³ (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

În condiții de ambulator:

Nu se recomandă utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- ✓ fără evaluarea simptomelor TB (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*);
 - ✓ fără simptome TB și cu un număr necunoscut de celule CD4 sau fără simptome TB și cu un număr de celule CD4 ≥ 200 celule/mm³ (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*); și
 - ✓ fără simptome TB și cu un număr de celule CD4 între 100–200 celule/mm³ (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pacienții cu TB care trăiesc cu HIV trebuie să primească aceeași durată de tratament zilnic ca și pacienții HIV-negativi. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
 - Persoanele care trăiesc cu HIV și au coinfecție TB și histoplasmoză trebuie să primească tratament pentru TB conform ghidurilor OMS. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
 - Serviciile de testare HIV trebuie oferite tuturor persoanelor cu TB prezumtivă sau diagnosticată (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*).
 - Toți contactii din gospodărie ai unei persoane cu TB asociată HIV trebuie să beneficieze de testare HIV. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
 - Se va oferi tuturor persoanelor care se prezintă cu boală HIV avansată un pachet de intervenții care include: screening, tratament și/sau profilaxie pentru principalele infecții oportuniste; inițiere rapidă a tratamentului antiretroviral (TARV); intervenții intensificate pentru susținerea aderenței la tratament. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*). Tratamentul antiretroviral (TARV) se va începe cât mai curând posibil, în termen de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4, la persoanele care trăiesc cu HIV.^a Adulți și adolescenți (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată*). ^aExceptând cazurile cu semne și simptome de meningită.
 - Tratamentul antiretroviral (TARV) este recomandat tuturor pacienților cu HIV și tuberculoză rezistentă la medicamente care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme posibil (în primele 8 săptămâni) de la inițierea tratamentului antituberculos. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
 - Profilaxia de rutină cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum se va administra tuturor persoanelor care trăiesc cu HIV și au tuberculoză activă, indiferent de numărul de celule CD4. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
 - Persoanele cu tuberculoză trebuie supuse screening-ului pentru diabet zaharat la inițierea tratamentului antituberculos, în condițiile în care există resurse disponibile pentru diagnostic. (*Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor*)

- La pacienții diagnosticați cu TB MDR/RR și co-infecție hepatita virală C (HVC), se recomandă co-administrarea tratamentului pentru HVC și TB, în locul amânării tratamentului pentru hepatita C până la finalizarea tratamentului pentru TB MDR/RR. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*)
- Educația pentru sănătate și consilierea privind boala și importanța aderenței la tratament trebuie să fie oferite tuturor pacienților care urmează tratament antituberculos. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru susținerea aderenței la tratament trebuie oferit pacienților cu tuberculoză, în asociere 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:
 - ✓ Utilizarea instrumentelor de monitorizare a aderenței (de tip „traceri”) și/sau a dispozitivelor digitale pentru urmărirea administrării medicației. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*);
 - ✓ Suport material oferit pacientului (ex. tichete alimentare, transport, pachete sociale). (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ Suport psihologic pentru pacient (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
 - ✓ Instruirea personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu TB (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul antituberculos 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 scăzută a dovezilor*);
 - ✓ tratamentul asistat prin video (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de către prestatorii de servicii medicale și pacienți (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați în principal în regim ambulatoriu, evitându-se modelele de îngrijire bazate preponderent pe spitalizare. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții aflați în tratament pentru TB MDR se recomandă utilizarea unui model de îngrijire descentralizat, preferat față de modelul centralizat. (*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-alcooloz-resistenți
BCG	Vaccin cu Bacili Calmette–Guérin
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
CM TB DR	Comitetul Național de Management al tuberculozei drogrezistente
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	Glucocorticoidi
GL	Ganglion(i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
TC	Tomografie computerizată
HRCT	Tomografie computerizată cu rezoluție înaltă (<i>High-resolution computed tomography</i>)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Reacția intradermică Mantoux cu Tuberculinum* PPD (<i>Intradermal Reaction</i>)
IGRA	Test de eliberare a interferonului gamma
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IP	Institutul de Pneumologie „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 informațional 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*
TBST	Testele cutanate bazate pe antigene Mycobacterium tuberculosis
TCT	Testul cutanat la Tuberculinum*
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
VST	Tratament video asistat
Medicamentul*	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

PREFAȚA

Protocolul clinic național a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din specialiști ai IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”, în colaborare cu specialiștii Disciplinei de Pneumologie și Alergologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Documentul este aliniat la ghidurile internaționale actuale privind tuberculoza și servește drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. Acestea se vor întocmi prin extragerea conținutului relevant din protocolul național, fără modificarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor sau casetelor, și vor fi adaptate la posibilitățile reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea Ministerului Sănătății, în procesul de monitorizare a protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocoalele clinice naționale constituie fundamentul bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi științifice și sunt revizuite periodic la nivel național, cu scopul de a sprijini personalul medical în luarea deciziilor informate pentru îngrijirea pacienților cu tuberculoză.

Prezentul protocol clinic național a fost revizuit conform ultimelor recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), elaborate de Grupurile de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) convocate de OMS, utilizând metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Această abordare oferă un cadru explicit, transparent și riguros pentru evaluarea calității dovezilor și a puterii recomandărilor. GDG-urile au reunit experți multidisciplinari cu experiență în managementul programatic și clinic al tuberculozei sensibile și rezistente la medicamente, precum și persoane afectate de boală. Elaborarea recomandărilor a respectat cerințele Comitetului de Revizuire a Ghidurilor al OMS (GRC), care a supervizat procesul și a validat fiecare recomandare și observație aferentă. Calitatea nivelului de evidență este definită conform sistemului „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE), utilizat la nivel internațional pentru clasificarea dovezilor și a puterii recomandărilor, după cum urmează:

Ridicată	Este puțin probabil ca cercetări suplimentare să ne schimbe încrederea în legătură cu estimarea efectului (beneficiilor și riscurilor).	⊕⊕⊕⊕
Moderată	Cercetările ulterioare pot avea un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și pot modifica estimarea.	⊕⊕⊕
Scăzută	Cercetările ulterioare ar putea avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea efectului (beneficiilor și a riscurilor) și ar putea modifica estimarea.	⊕⊕
Foarte scăzută	Orice estimare a efectului este incertă.	⊕

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₁-S₂ pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura nr. 1234 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₃-S₄ 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 protocolului:

IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie:

- Secția 7 psihiatrie/pneumologie/infecțioasă;
- Secția diagnosticare, reabilitare medicală și medicină fizică;
- Serviciul de prevenire al infecțiilor asociate asistenței medicale.

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopul și obiectivele protocolului:

Scopul Protocolului Clinic Național este de a standardiza procedurile de depistare, diagnostic, tratament, prevenire și monitorizare a tuberculozei, asigurând o intervenție medicală promptă, eficientă și centrată pe pacient. Protocolul urmărește reducerea transmiterii infecției, prevenirea formelor rezistente, optimizarea managementului maladiilor concomitente, consolidarea măsurilor de control al infecției și asigurarea accesului la îngrijiri paliative atunci când este necesar, contribuind astfel la diminuarea impactului tuberculozei asupra sănătății publice.

Obiectivele protocolului:

1. Creșterea ratei de depistare precoce a cazurilor de tuberculoză și inițierea timpurie a tratamentului specific.
2. Reducerea incidenței TB MDR prin diagnostic rapid și tratament adecvat.
3. Scăderea ponderii cazurilor pierdute din supraveghere, prin management eficient al cazului și suport orientat spre pacient.
4. Reducerea recidivelor prin asigurarea unui tratament complet, corect și monitorizat.
5. Diminuarea complicațiilor bolii, prin aplicarea riguroasă a intervențiilor clinice recomandate.
6. Reducerea deceselor asociate tuberculozei, prin diagnostic precoce și management terapeutic de calitate.
7. Reducerea poverii tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV prin implementarea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT) și integrarea serviciilor TB/HIV.
8. Reducerea poverii infecției HIV în rândul persoanelor cu tuberculoză, prin testare sistematică, profilaxie și conectare la TARV.
9. Consolidarea măsurilor de control al infecției în toate nivelurile sistemului de sănătate, pentru prevenirea transmiterii tuberculozei în comunitate și în instituțiile medicale.
10. Îmbunătățirea managementului maladiilor concomitente (inclusiv diabet, boli hepatice, afecțiuni mentale, dependențe), pentru a crește aderența și eficiența tratamentului TB.
11. Consolidarea intervențiilor de prevenire a tuberculozei, inclusiv tratamentul preventiv al tuberculozei conform recomandărilor.

A.5. Elaborat: 2026

A.6. Revizuire: 2031

A.7. Grupul de autori. Recenzenții. Structurile care au examinat, avizat și aprobat protocolul

Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului

Prenume, Nume	Funcția, instituția
<i>Valentina Vilc</i>	șef Departamentul de coordonare a Programului Național de răspuns la tuberculoză, IMSP IP „Chiril Draganiuc”, coordonator, Program Național de răspuns la tuberculoză
<i>Doina Rusu</i>	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, director, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Alexandru Corlăteanu</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Disciplină de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Elena Tudor</i>	dr. șt. med., conf. cercet., vicedirector știință și inovare, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Sofia Alexandru</i>	medic-ftiziopulmonolog, Departamentul de coordonare a Programului Național de răspuns la tuberculoză, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Valeriu Crudu</i>	șef Laboratorul Național de Referință în Microbiologia Tuberculozei, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Ana Donica</i>	vicedirector medical, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Nicolae Nalivaico</i>	conf. univ., Catedra de radiologie și imagistică, șef Serviciu Diagnostic, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Aliona David</i>	dr. șt. med., șefă secție consultativă, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Aurelia Ustian</i>	dr. șt. med., prof. univ., Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Stela Kulcițkaia</i>	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Corina Rotaru-Lungu</i>	dr. șt. med., cercet. șt., Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

Recenzenți:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Constantin Iavorschi</i>	dr. hab. șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Serghei Pisarenco</i>	dr. hab. șt. med., șef Laboratorul Boli nespecifice ale aparatului respirator, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Denumirea structurii/instituției	Prenume, nume/funcția
Disciplină de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Alexandru Corlăteanu</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Disciplină
Comisia științifico-metodică de profil Medicina internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Livi Grib</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	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med.,

Denumirea structurii/instituției	Prenume, nume/funcția
Testemițanu”	prof. univ., șef catedră
Agencia Națională pentru Sănătate Publică	<i>Nicolae Jelamschi</i> , director
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Iuliana Albu</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 protocol

Dacă nu se specifică altfel, termenii definiți în acest document se aplică în sensul utilizat în prezentul PCN. Aceștia pot avea semnificații diferite în alte contexte.

Aderența: măsura în care comportamentul unei persoane (de exemplu, administrarea medicamentelor, respectarea dietei sau modificarea stilului de viață) corespunde recomandărilor personalului 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 recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie sau alt mediu comparabil, în care alte persoane ar fi putut fi expuse la *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). Cazul index este punctul central al examinării contactilor, dar nu reprezintă neapărat sursa infectării.

Caz sursă: persoană cu TB activă care a transmis infecția altor persoane într-un anumit mediu. Cazul sursă poate fi pacientul index sau o altă persoană care nu a fost identificată.

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

Contact intradomiciliar: persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de cel puțin o noapte sau mai multe nopți, ori perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni înainte de inițierea episodului curent de tratament.

Contact apropiat: persoană care nu locuiește în aceeași gospodărie, dar a partajat cu cazul index un spațiu închis – de exemplu, loc de adunare socială, instituție de educație, centru de instruire, unitate de odihnă sau facultate – pentru perioade îndelungate în timpul zilei, în ultimele 3 luni înainte de inițierea episodului curent de tratament.

Depistarea activă a cazurilor (tuberculoză): screening și testare inițiate de lucrătorii medicali în comunități, folosind echipe mobile și instrumente precum radiografia mobilă/ultraportabilă și testele moleculare rapide. Termenul este uneori utilizat ca sinonim pentru „screening sistematic”.

Depistarea pasivă a cazurilor: ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic pentru tuberculoză, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, pe care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea următoarelor patru condiții: 1. persoana prezintă semne și simptome de TB activă; 2. se prezintă la o instituție medicală adecvată; 3. lucrătorul medical evaluează corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; 4. se aplică cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

Investigarea contactului: identificarea sistematică a persoanelor, inclusiv copii și adolescenți, care au TB activă sau infecție TB nedagnosticată anterior, printre contactele unui pacient cu TB index în gospodărie sau în alte medii cu risc de transmitere. Procesul include identificarea, evaluarea clinică și/sau testarea, precum și furnizarea tratamentului adecvat pentru TB activă sau a tratamentului preventiv pentru persoanele fără TB activă.

Infecție tuberculoasă (ITB): stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenele *M. tuberculosis*, fără dovezi clinice de tuberculoză activă. Aceasta este denumită „infecție TB” și se diferențiază de „TB activă”. Nu există un test standard de aur pentru detectarea directă a infecției cu *M. tuberculosis* la om. Majoritatea persoanelor infectate sunt asimptomatice, dar prezintă risc de a dezvolta TB activă. Termenul „infecție TB latentă” a fost înlocuit cu „infecție TB”.

Reacții adverse: orice reacție medicală nefavorabilă care poate apărea la o persoană cu TB în timpul tratamentului cu un produs farmaceutic, fără a exista neapărat o relație cauzală directă cu tratamentul.

Reacții adverse grave: reacții adverse care pot duce la deces, pun viața în pericol, necesită spitalizare sau prelungirea acesteia, provoacă dizabilitate persistentă sau semnificativă ori determină anomalii congenitale. Sunt incluse și reacțiile adverse grave care nu produc imediat aceste rezultate, dar necesită intervenție pentru a preveni apariția lor. În astfel de cazuri, poate fi necesară 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 a forței recomandărilor, caracterizat printr-o abordare explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică.¹

Locuri cu transmitere sporită a tuberculozei: locuri în care există o frecvență ridicată de persoane cu TB activă nediagnosticată sau netratată, sau în care se află persoane bacilifere, crescând riscul de transmitere a TB. Persoanele cu TB sunt cele mai contagioase atunci când nu urmează tratament sau sunt tratate inadecvat. Transmiterea este favorizată de procedurile generatoare de aerosoli și de prezența persoanelor foarte susceptibile.

Managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei: ansamblul de activități coordonate de personalul medical public, privat și de comunitate, având ca scop extinderea tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care au nevoie de acesta.

Model diferențiat de furnizare a serviciilor HIV: abordare centrată pe persoană, care simplifică furnizarea serviciilor HIV în cadrul cascadei, adaptându-se mai bine nevoilor persoanelor care trăiesc cu HIV și reducând sarcinile inutile asupra sistemului de sănătate.

Monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM): evaluare clinică și de laborator activă și sistematică a pacienților aflați în tratament cu noi medicamente antituberculoase, regimuri pentru TB MDR sau regimuri pentru TB XDR, pentru detectarea, gestionarea și raportarea toxicităților suspectate sau confirmate ale medicamentelor.

Numărul necesar pentru screening: numărul de persoane care trebuie supuse screening-ului pentru a diagnostica o persoană cu TB activă.

Persoane care utilizează droguri: persoane care utilizează substanțe psihoactive dăunătoare sau periculoase, care pot avea un impact negativ asupra sănătății, vieții sociale, resurselor financiare 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 șuierătoare), erupție nazală, retragere toracică foarte severă);
- semne de pneumonie cu semne generale de pericol (incapacitatea de a bea, vărsături persistente, letargie sau inconștiență, convulsii, malnutriție severă).

Pacient TB: persoană aflată sub îngrijire pentru boala TB.

Rezultatele tratamentului și recidiva: categoriile de rezultate ale tratamentului utilizate în acest PCN și termenul „recidiva” sunt aplicate conform definițiilor convenite pentru programele 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 altor proceduri aplicabile rapid. Pentru persoanele cu rezultate pozitive, diagnosticul trebuie confirmat prin unul sau mai multe teste diagnostice și evaluări clinice suplimentare. Termenul este uneori folosit interschimbabil cu „depistarea activă a cazurilor de tuberculoză” și trebuie diferențiat de testarea infecției TB (TCT sau IGRA).

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

¹ GRADE reprezintă un cadru transparent pentru elaborarea și prezentarea rezumatelor dovezilor, oferind o abordare sistematică pentru formularea recomandărilor în practica clinică și sănătatea 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.

Tuberculoză pulmonară (TBP): orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic. TB miliară este clasificată ca TBP, deoarece implică leziuni la nivelul plămânilor. Persoanele cu TBP și TB extrapulmonară sunt clasificate ca având TBP.

Tuberculoza pulmonară extinsă (sau avansată): prezența cavitațiilor bilaterale sau a leziunilor parenchimotoase în trei sau mai multe segmente, conform radiografiei cutiei toracice.

Tuberculoză extrapulmonară (TB EP) (clasificare): orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică organe diferite de plămâni, cum ar fi pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, articulațiile și oasele sau meningele.²

Tuberculoză extrapulmonară severă: prezența TB miliare, meningitei tuberculoase, TB osteoarticulare sau TB pericardice.

Tuberculoză prezumtivă: persoană care prezintă semne sau simptome 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, LF-LAM, frotiu microscopic sau cultură.

Tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR):³

- TB pre-XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacteriu tuberculosis* care îndeplinesc criteriile pentru TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolona.⁴
- TB XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care îndeplinesc criteriile pentru TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolona 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*.

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 declanșează un răspuns imun de tip întârziat, manifestat prin indurație măsurabilă în milimetri. TCT este utilizat pentru diagnosticul infecției TB.

Test de eliberare a interferonului gamma (testul IGRA): test de sânge utilizat pentru diagnosticul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, prin evaluarea răspunsului imun al organismului la antigenele micobacteriilor TB

Testarea sensibilității la medicamente (TSM): testare *in vitro*, care utilizează fie metode molecular-genetice pentru detectarea mutațiilor ce conferă rezistență, fie metode fenotipice pentru a determina sensibilitatea la medicamente antituberculoase.⁵

Caz tratat anterior: persoană care a urmat anterior tratament cu medicamente antituberculoase pentru cel puțin o lună. Persoanele tratate anterior pot fi cele care au urmat un regim de primă linie pentru TB sensibilă la medicamente sau un regim de linia a doua pentru formele rezistente la medicamente.

² Conform opiniei experților OMS (septembrie 2021), tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici la copii este clasificată drept tuberculoză pulmonară.”

³ Raportul reuniunii experților OMS privind definiția TB cu rezistență extensivă la medicamente, 27–29 octombrie 2020. Geneva: OMS; 2021. Disponibil online: [link](#) (accesat 11 martie 2022).

⁴ Fluorochinolonele includ Levofloxacinum și Moxifloxacinum, conform recomandărilor actuale ale OMS, pentru utilizarea atât în regimurile scurte, cât și în cele de durată lungă.

⁵ Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, accessed 11 March 2022).

Tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT): tratament oferit persoanelor considerate cu risc crescut de dezvoltare a TB activă, pentru a reduce acest risc. Este denumit și „tratament pentru infecția TB” sau „tratament preventiv al TB”.

A.9. Informația epidemiologică

Tuberculoza (TB) rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate prin boli infecțioase la nivel global. Anual, 10 milioane de persoane se îmbolnăvesc, iar 1,5 milioane decedază din cauza TB, în pofida faptului că este o boală prevenibilă și tratabilă. TB este principala cauză de deces în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV și contribuie semnificativ la rezistența antimicrobiană. Din anul 2000, eforturile globale au salvat peste 74 de milioane de vieți.

În Republica Moldova, TB constituie o problemă majoră de sănătate publică, în special în rândul populațiilor vulnerabile. Începând cu anii 2000, au fost implementate politici și măsuri eficiente pentru prevenire și tratament, inclusiv implicarea activă a asistenței medicale primare (AMP) și aplicarea DOT/VST. Accesul universal la diagnostic și tratament este asigurat la nivel național.

În anul 2024, în Republica Moldova au fost notificate 1931 de cazuri noi și recidive de tuberculoză, ceea ce corespunde unei incidențe de 66,2 cazuri la 100 000 populație. Aceasta reprezintă o scădere de 10,9% comparativ cu anul 2023, când au fost înregistrate 2168 de cazuri (74,3 la 100 000 populație). Dintre cazurile notificate în 2024, 1555 au fost cazuri noi de tuberculoză, cu o incidență de 53,3 la 100 000 populație, marcând o scădere cu 10,3% față de anul precedent. Numărul recidivelor a fost de 376 cazuri (12,9 la 100 000 populație). Proporția cazurilor la copii sub 18 ani a constituit 7,6% din totalul cazurilor notificate. TB afectează predominant bărbații, care reprezintă aproximativ 75% din totalul cazurilor, cele mai afectate fiind persoanele cu vârsta între 35 și 44 de ani. În rândul copiilor, incidența în 2024 a fost de 24 la 100 000 populație, în scădere față de anii anteriori.

Mortalitatea cauzată de tuberculoză a continuat să scadă în mod constant în ultimii ani. În anul 2024, rata mortalității a fost de 4,8 decese la 100 000 populație, ceea ce corespunde unui număr total de 139 de decese. Prin comparație, în anul 2023 au fost înregistrate 186 de decese (6,4 la 100.000 populație), în 2022 – 205 decese (6,6 la 100.000 populație).

Tuberculoza rezistentă la medicamente continuă să reprezinte o provocare majoră pentru sănătatea publică în Republica Moldova. În anul 2024, 26,2% dintre cazurile noi și 39% dintre cazurile de retratament au fost diagnosticate cu TB MDR/RR. Totuși, rata de succes a tratamentului pentru cazurile noi de TB MDR din cohorta anului 2022 a fost de 77,5% (183 din 236 de cazuri), ceea ce reflectă îmbunătățiri în managementul clinic al acestor pacienți. În ceea ce privește cazurile cu TB sensibilă, rata de succes a tratamentului în cohorta anului 2023 a fost de 85,3% (1432 din 1678 de cazuri).

Co-infecția TB/HIV continuă să influențeze negativ evoluția bolii și rata mortalității asociate tuberculozei. În anul 2024, ponderea cazurilor de TB asociate infecției HIV a fost de 12,1% (233 cazuri). Comparativ, în 2023 au fost raportate 261 de cazuri (12,0%), în 2022 – 235 cazuri (11,1%), în 2021 – 215 cazuri (10,4%) și în 2020 – 219 cazuri (12,5%). Acoperirea cu tratament antiretroviral (TARV) în rândul persoanelor cu coinfecție TB/HIV a atins 88,5% în 2024, ceea ce indică un progres în integrarea serviciilor TB și HIV.

Programul Național de răspuns la tuberculoză 2022–2025 (HG nr.107/23.02.2022) urmărește reducerea mortalității TB cu 75% și a incidenței cu 50%, în conformitate cu strategia globală End TB. Acesta se aliniază la prevederile legislative naționale și internaționale în vigoare și promovează abordări moderne, centrate pe persoană.

Trendul general al incidenței și mortalității TB este descendent, reflectând eficiența măsurilor de prevenire, diagnostic și tratament. Progresele recente sunt legate de extinderea regimurilor scurte și perorale, digitalizarea observației tratamentului (VST), îmbunătățirea screeningul-ui activ și a suportului comunitar. Persistă provocări semnificative legate de TB MDR/RR, co-infecția HIV, tratamentul grupurilor vulnerabile și integrarea serviciilor. Consolidarea integrării serviciilor TB cu cele HIV, pentru boli netransmisibile și pentru sănătate mintală, precum și adaptarea continuă la noile recomandări OMS, sunt esențiale pentru reducerea poverii TB.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală spitalicească

IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizare C.2.4.5	<ul style="list-style-type: none"> Acordarea asistenței medicale specializate în condiții de staționar. Asigurarea supravegherii și tratamentului adecvat pentru cazurile care necesită îngrijire spitalicească; prevenirea complicațiilor și a transmiterii TB [6, 9, 20, 21]. 	<ul style="list-style-type: none"> Internarea pacientului în condiții de staționar conform criteriilor de spitalizare (Tabelul 14). Reevaluarea periodică a indicației de spitalizare de către FP (Casetele 25, 47, 55, 66). Completarea documentației medicale (Casetă 83).
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TB C. 1.1 C. 1.2 C. 2.4 C.3	<ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului de certitudine pentru inițierea corectă a tratamentului. Identificarea tipului de tuberculoză (pulmonară, extrapulmonară, generalizată). Determinarea severității bolii și a extinderii leziunilor. Confirmarea etiologică prin identificarea <i>Mycobacterium tuberculosis</i> și testarea sensibilității la medicamente (TSM). Detectarea co-infecțiilor relevante, în special HIV, care modifică conduita terapeutică. Prevenirea diagnosticării greșite și a tratamentului inadecvat. Asigurarea monitorizării și raportării corecte a pacientului în SIME TB. Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog [3, 4, 7, 8, 16, 17, 18, 19]. 	<p>Obligatoriu/ Standard:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (Casetă 18). Examenul obiectiv (Casetă 19). Examenul paraclinic (Tabelul 10). Examenul radiologic (Tabelul 10). Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu aprecierea TSM (Casetele 17-19, 29, 30, 33, 36, 39, 41; Tabele 23, 24, 26). Consilierea și testarea la markerii HIV, în caz că nu a fost efectuată la nivelul întâi și doi (Casetele 61 – 64; Tabele 40-42). 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 61–64; Tabelele 40-42). Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente (Casetele 65-71). Respectarea măsurilor de control al infecției TB. Completarea documentației medicale (Casetă 83). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigarea coprologică și serologică la helmintiaze. FBSD. HRCT (Casetele 16, 17; Tabele 9, 10) la necesitate. TS digitală (Casetă 16, Tabelul 11). USG (Casetă 16). IRM (Casetă 17) la necesitate.

		<ul style="list-style-type: none"> • Examinarea histologică (Casetă 57; Tabelul 13).
<p>2. Tratament</p> <p>2.1. Tratamentul medicamentos</p> <p>C.2.5</p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea TB către alte persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor [1, 5, 9, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. 	<p>Obligatoriu/ Standard:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea nivelului de acordare a asistenței medicale conform criteriilor de spitalizare (Tabelul 14). • Prescrierea schemei și a regimului de tratament antituberculos conform Protocolului Clinic Național. Prescrierea trebuie documentată în fișa pacientului și respectată strict pe toată durata tratamentului (Casetele 23–45; Tabelele 20-22, 25). • Orice modificare a schemei și a regimului de tratament antituberculos se face doar în urma reevaluării de către FP și se justifică în documentația medicală (Casetele 25, 47, 55, 66). • Prezentarea cazului pacientului cu tuberculoză drogrezistentă (TB DR) la Comitetul Național de Management al TB DR pentru evaluarea și aprobarea schemei terapeutice (Casetele 32, 41, 42, 49).. • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT) (Casetele 6, 27, 34, 77; Tabelul 16).. • Monitorizarea tratamentului antituberculos (Casetele 26, 29, 36, 68; Tabelele 16, 22-24, 26, 27, 31). • Depistarea, monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse către secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a AMDM și către FP (Casetele 28, 36, 41, 83; Tabelele 16, 21). • Completarea zilnică a formularului privind medicamentele administrate, conform regimului indicat (Casetă 83). • Consultația medicului infecționist în caz de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste, după necesitate (Casetele 61–64; Tabelele 40-42). • Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente (Casetele 65-71). • Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale (Tabele 16, 36). • Respectarea măsurilor de control al infecției TB (Casetele 11, 12). • Completarea documentației medicale (Casetă 83). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament simptomatic. • Management integrat al comorbidităților (HIV, diabet zaharat, hepatite,

		malnutriție) (Casetele 65-71). • Tratamentul reacțiilor adverse (Tabelul 34).
2.2.Tratamentul nemedicamentos/suportul. C.3	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea aderenței la tratamentul antituberculos. • Reducerea influenței factorilor de risc asupra evoluției bolii. • Îmbunătățirea calității vieții pacientului și a familiei. • Susținerea integrată medicală, socială și psihologică a pacientului cu TB [1, 5, 9, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. 	Obligatoriu/Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei prin programe educaționale (Casetele 77 - 79). • Oferirea de consiliere psihologică individuală și familială (Casete 78). Se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> • Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. • Referire pentru suportul social prin intermediul rețelei de lucrători sociali, ONG-uri și autorități locale (ex.: suport pentru acces la servicii, integrare socială, ect.) (Casete 78). • Asigurarea suportului nutrițional și material, după necesități (Casetele 42, 77; Tabelul 27). • Crearea unui mediu favorabil pentru continuarea tratamentului (Casetele 34, 42, 48, 76; Tabele 23, 42).
Externarea C.2.4.5	<ul style="list-style-type: none"> • Continuarea tratamentului antituberculos în condiții de ambulator [6, 9, 20, 21]. 	Obligatoriu/ Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare (Tabelul 15). • Efectuarea examenului clinic complet al pacientului (Tabele 10, 36). • Examen radiologic al organelor cutiei toracice (OCT) și/sau al altor organe și sisteme, în cazul tuberculozei extrapulmonare (Tabele 9, 10). • Analiza microbiologică a sputei și/sau a altor materiale patologice la MBT (Casetele 17-19, 29, 30, 33, 36, 39, 41; Tabele 23, 24, 26). • Examen paraclinic (Tabelul 10) • Întocmirea extrasului de externare cu indicarea: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticului precis și desfășurat; rezultatelor investigațiilor efectuate; ✓ recomandărilor explicite pentru pacient; ✓ recomandărilor pentru medicul infecționist în caz de co-infecției TB/HIV; ✓ recomandărilor pentru medicul ftiziopneumolog. • Informarea pacientului și, în cazul minorilor, a reprezentantului legal, despre rezultatele investigațiilor efectuate, importanța și volumul tratamentului ulterior.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ MEDICALĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB

Criteriile diagnostice și investigații

Factori de risc [1, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25]

Factorii de risc TB se împart în 2 categorii mari:

- Factori de risc crescut de infectare cu MBT;
- Factori de risc crescut pentru progresia infecției către boala TB activă.



Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- Contact intradomiciliar sau apropiat cu o persoană cu TB activă;
- Ședere sau activitate în instituții cu risc sporit de transmitere a TB:
 - spitalele specializate TB,
 - centre de găzduire temporară,
 - locuri de detenție,
 - centre de plasament.

Factori de risc crescut pentru progresia infecției către boala TB activă:

- Imunodeficiență de diverse etiologii, inclusiv 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, compatibile cu TB anterioară;
- Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α); corticosteroizi sistemici în doză ≥ 15 mg Prednisolonum/zi (sau echivalent); terapie imunosupresivă post-transplant de organe;
- Maladii cu efect imunosupresiv; Masa corporală $< 90\%$ din valoarea normală pentru vârstă și sex;
- Abuz de alcool, consum de droguri, fumat activ;
- Factori sociali nefavorabili.



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 suspiciunii TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.

- Examenul obiectiv.
- Analiza generală a sângelui.
- 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 diferențiat

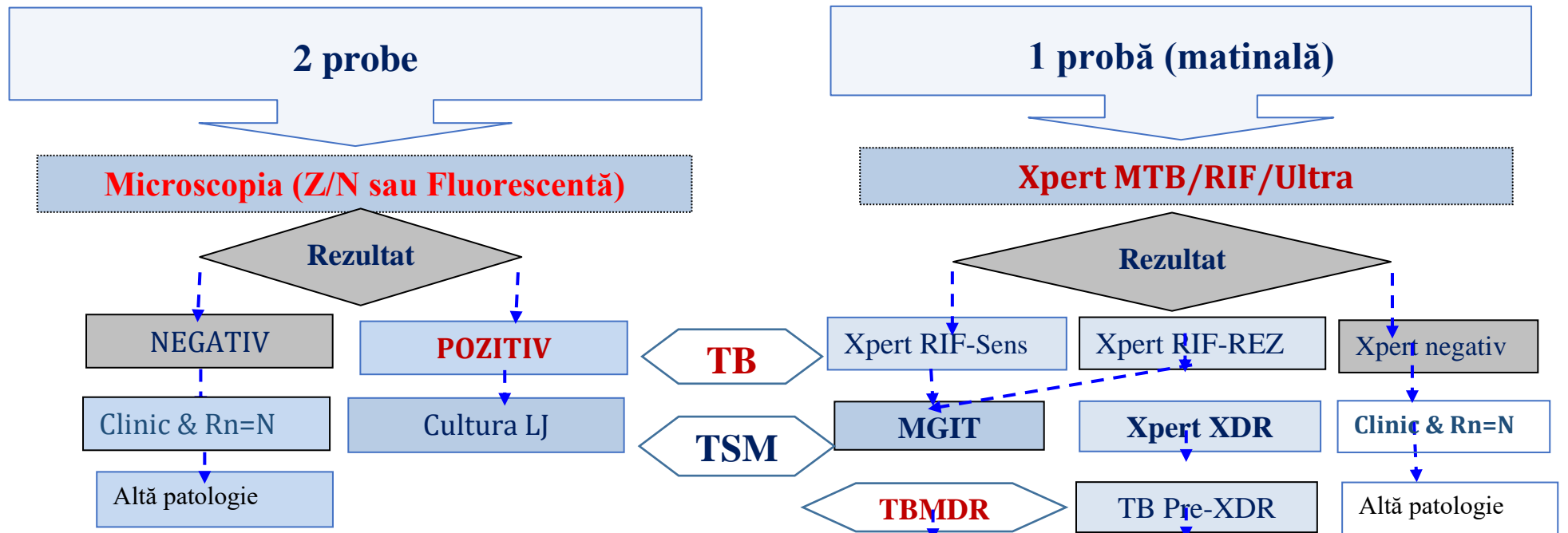
În TB P - cu:

- 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 suspiciunii 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 [16, 17, 18, 19]



De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se vor recolta cel puțin 2 probe de spută pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.

Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe (**2 microscopii**), prin Xpert MTB/ RIF Ultra doar una, preferabil cea matinală.

Dacă ambele probe de spută sunt microscopice negative și cu GeneXpert urme detectate – se examinează repetat două probe de spută după un interval de 2-3 săptămâni.

În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ (rezistent la Rifampicinum*) –se va efectua metoda moleculară Xpert MTB/ XDR din spută, pentru a confirma rezistența la Isoniazidum* și preparatelor de linia II.

În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=Sens (Sensibil la Rifampicinum*) în cazuri dubioase cum ar fi contact MDR, proces avansat se vor testa adăugător prin Xpert MTB/ XDR.

Pacienții cu microscopia și Xpert rezultate Negative, dar la care persistă simptomele clinice și radiologice, vor colecta 2 probe pentru izolarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură (**MGIT, LJ**).

Pentru toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta 2 probe pentru izolarea *M. tuberculosis* pe medii de cultură (**MGIT, LJ**). Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.

C.1.2.1. Interpretarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei [16, 17, 18, 19]

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 de ftiziopneumologie 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 teritorial sau departamental.

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

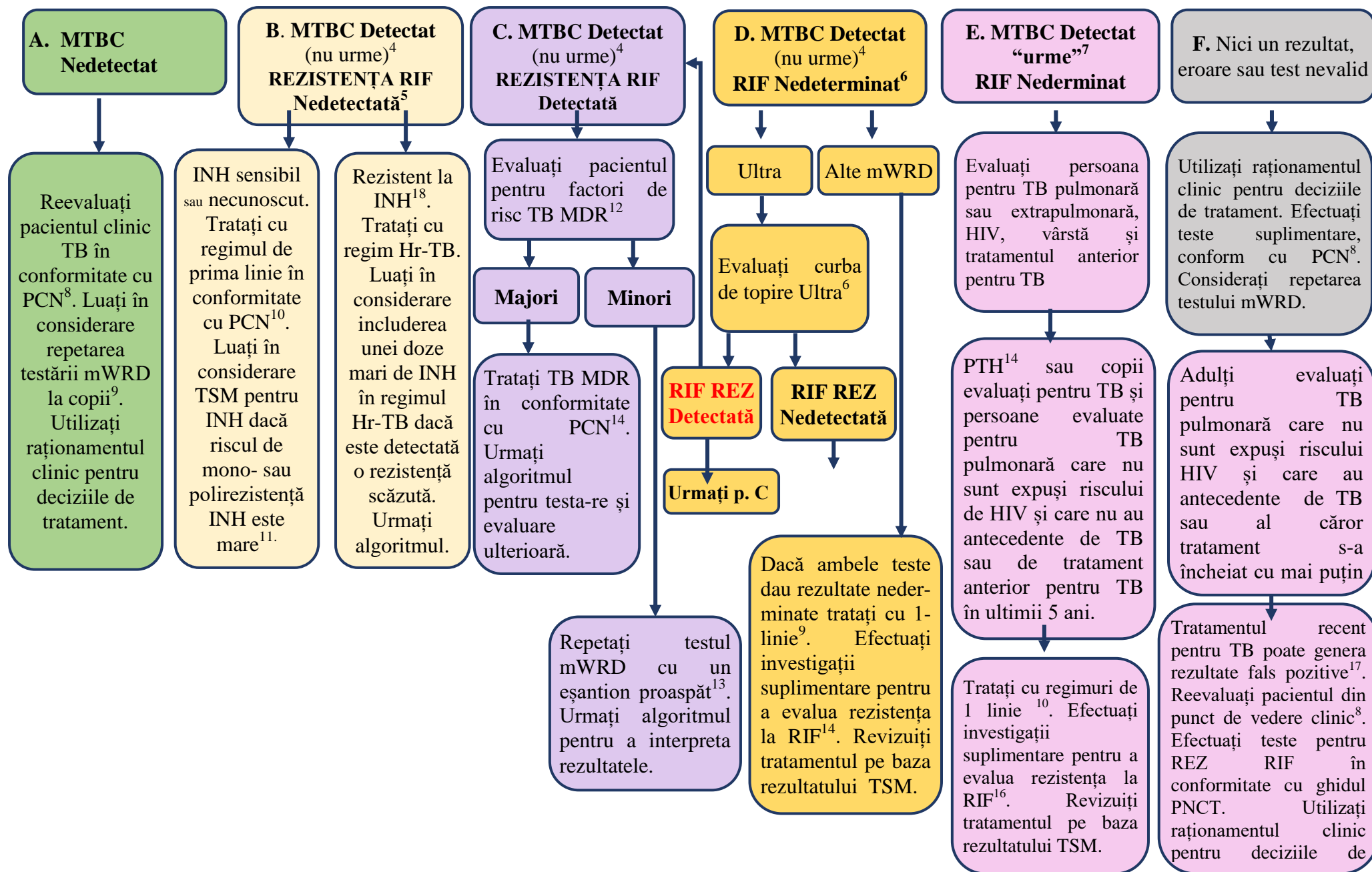
Toate cazurile de TB MDR confirmate prin metode moleculare se vor examina ulterior prin metode culturale MGIT și LJ cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase de linia 2 și preparatele noi.

Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB (inclusiv TB MDR), dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculară 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. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate OMS (mWRD)



C.1.3.1. Interpretarea algoritmului de examinare prin metode moleculare recomandate OMS (WHO -recommended molecular diagnostic test – mWRD)

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 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 Ultra.
4. „MTBC detectat (nu urme)” include MTBC detectat ca mare, mediu, scăzut sau foarte scăzut. Aceste categorii se aplică testelor Xpert MTB/RIF 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 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 maselor 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. 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.

C.1.4. Recomandări privind utilizarea Xpert MTB/RIF Ultra [16, 17, 18, 19]

Recomandări privind utilizarea Xpert MTB/RIF 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 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 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 simptome de meningită TB.

- **La adulții cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF 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 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 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 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, 20, 21]

Tuberculoza pulmonară	
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
Tuberculoza extrapulmonară	
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 (https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A19.1)
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
Sechele de tuberculoză	
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, fibrotoax, bronșectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

C.2.1.2. Definiții de caz

Caz prezumtiv	Persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.
Caz de TB diagnosticat clinic	Persoană care nu îndeplinește criteriile de confirmare bacteriologică, dar a fost diagnosticată cu TB activă de medicul ftiziopneumolog, care a decis prescrierea unui curs complet de tratament TB. Aceasta include cazurile diagnosticate pe baza semnelor radiologice compatibile, a histologiei sugestive sau a formelor extrapulmonare fără confirmare de laborator. Cazurile diagnosticate clinic care se dovedesc ulterior bacteriologic pozitive (înainte sau după inițierea tratamentului) trebuie reclassificate ca TB confirmată bacteriologic.
Caz confirmat bacteriologic	TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS, cum ar fi Xpert® MTB/RIF/Ultra, LF-LAM, frotiu microscopic sau cultură.

C.2.1.3. Caracteristica tuberculozei active

Confirmat prin:	<ul style="list-style-type: none"> • metoda molecular-genetică (Xpert MTB/RIF Ultra etc.); • microscopia sputei; • metoda culturală; • metoda histologică; • metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	<ul style="list-style-type: none"> • în plămâni: <ul style="list-style-type: none"> - limitată (1, 2 segmente); - extinsă (3 și mai multe segmente). • în alte organe, în funcție de denumirea organului.
Faza:	<ul style="list-style-type: none"> • evolutivă (infiltrație, distrucție, diseminare); • regresivă (resorbție, indurație); • staționară (fără dinamică radiologică); • stabilizare.
Complicații:	<ul style="list-style-type: none"> • hemoptizie; • pneumotorax spontan; • insuficiență respiratorie; • cord pulmonar; • atelectazie; • amiloidoza; • insuficiența organelor afectate; • fistule etc.
Tuberculoza pulmonară avansată	Prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimotoase extinse la radiografia cutiei toracice.
Tuberculoză extrapulmonară severă	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, 20, 21]

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.
Recidivă	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.
Retratament după eșec	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat ca „eșec” la tratamentul anterior. Aceștia sunt pacienți care au mai urmat un curs de tratament pentru TB, dar nu au obținut vindecarea la sfârșitul celui mai recent tratament.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după evaluarea ca „pierdut din supraveghere” la tratamentul recent.
Alți pacienți tratați anterior	Pacienți care au beneficiat anterior de tratament antituberculos, dar pentru care rezultatul celui mai recent curs de tratament este necunoscut sau nedocumentat.

C.2.1.5. Clasificarea bazată pe rezistența la medicamente

Caz TB sensibilă	Caz de tuberculoză cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sensibile la medicamentele antituberculoase de
-------------------------	---

	prima linie
Caz TB monorezistență	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>).
Caz de TB polirezistență	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).
Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum*, rezistentă la Isoniazidum*	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> rezistente la Isoniazidum* și sensibile la Rifampicinum*.
Caz de TB cu rezistență la Rifampicinum* (RR)	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 grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim de TB MDR.
Caz de TB multidrogrezistență (TB MDR)	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum*, și la Isoniazidum*.
Caz de TB pre-XDR	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care îndeplinesc criteriile pentru TB multidrogrezistență (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă.
Caz de TB cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR)	Caz de TB cauzată de tulpini de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> care îndeplinesc criteriile pentru TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A (Linezolidum, Bedaquilinum*).

C.2.2. Profilaxia tuberculozei

Caseta 1. Direcțiile profilaxiei TB [4, 5, 9 11, 12, 13]

- Măsurile de prevenire și control al tuberculozei se aplică în mod complex, având ca scop întreruperea lanțului de transmitere a infecției de la pacienții cu forme contagioase la persoanele sănătoase.
- Pacienții cu tuberculoză care reprezintă surse de infecție trebuie identificați și tratați cât mai precoce, pentru reducerea riscului de transmitere.
- La persoanele infectate cu *M. tuberculosis* și cu risc crescut de progresie către boala activă, tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT) contribuie la reducerea semnificativă a riscului de îmbolnăvire.
- Măsurile profilactice includ, de asemenea: ventilarea adecvată a încăperilor, limitarea contactului cu pacienții contagioși în spații închise, utilizarea echipamentului individual de protecție respiratorie și respectarea regulilor de igienă personală și colectivă.
- Profilaxia tuberculozei se realizează prin intervenții complementare:
 - ✓ Profilaxia nespecifică – măsuri generale de igienă personală și comunitară;
 - ✓ Profilaxia specifică – tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT).

C.2.2.1. Profilaxia nespecifică

C.2.2.1.1. Măsuri profilactice în societate

Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în comunitate [4, 5, 9 11, 12, 13]

- Se vor implementa măsuri de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor comportamente nocive în rândul familiilor afectate de TB și în comunitate.
- Se va promova modul sănătos de viață.
- Se va colabora cu rețeaua de lucrători sociali pentru acordarea serviciilor persoanelor aflate în situații de vulnerabilitate.
- Se vor implica membrii comunității (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor religioase, lucrători sociali, reprezentanți ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în activități de prevenire a TB.
- Se vor implica comunitatea și autoritățile publice locale în acțiuni de informare și educare a populației privind prevenirea TB.
- Se vor implica comunitatea, autoritățile publice locale și organizațiile neguvernamentale în acțiuni de suport social pentru grupurile populaționale vulnerabile.

C.2.2.1.2. Măsuri de profilaxie personală

Caseta 3. Obiectivele profilaxiei personale în tuberculoză [4, 5, 9 11, 12, 13]

- Prevenirea infectării persoanelor sănătoase cu *Mycobacterium tuberculosis* (MBT).
- Prevenirea progresiei infecției tuberculoase către boala activă.
- Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (în special a celor eliminatori de bacili) cu persoanele sănătoase – acasă, în instituții educaționale și la locul de muncă – prin realizarea măsurilor profilactice în comunitate, precum și a măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

Caseta 4. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB

Persoana contactă - orice persoană care a fost expusă cazului index de tuberculoză.

Caz index TB (pacient index): caz de tuberculoză nou depistat sau recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie sau alt mediu comparabil, în care alte persoane ar fi putut fi expuse la *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). Cazul index este punctul central al examinării contactilor, dar nu reprezintă neapărat sursa infectării.

Informații suplimentare de colectat de la pacientul index:

- descrierea domiciliului;
- alte locuri în care ar fi putut avea loc transmiterea infecției TB.

Date esențiale pentru evaluarea riscului reprezentat de cazul index:

- rezultatele froturilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- caracteristicile radiologice ale bolii;
- gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special tusea);
- prezența factorilor de risc pentru rezistența la medicamente;
- infecția HIV, cunoscută sau presupusă;
- locurile probabile ale expunerii.

Caz sursă: persoană cu TB activă care a transmis infecția altor persoane într-un anumit mediu. Cazul sursă poate fi pacientul index sau o altă persoană care nu a fost identificată.

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

Contact intradomiciliar: persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de cel puțin o noapte sau mai multe nopți, ori perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni înainte de inițierea episodului curent de tratament.

Contact apropiat: persoană care nu locuiește în aceeași gospodărie, dar a partajat cu cazul index un spațiu închis – de exemplu, loc de adunare socială, instituție de educație, centru de instruire,

unitate de odihnă sau facultate – pentru perioade îndelungate în timpul zilei, în ultimele 3 luni înainte de inițierea episodului curent de tratament.

Examinarea contactilor este un proces sistematic de depistare a cazurilor de tuberculoză nediatectate anterior în rândul persoanelor care au fost expuse unui caz index.

Această activitate permite:

- identificarea precoce a persoanelor cu tuberculoză activă, reducând întârzierile în inițierea tratamentului și prevenind transmiterea ulterioară a bolii;
- prevenirea îmbolnăvirii prin facilitarea accesului persoanelor-contact la tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT).

Pași cheie în examinarea contactilor

Următorii pași în examinarea contactelor (nu neapărat în ordinea enumerată):

- Revizuirea informațiilor disponibile despre pacientul index.
- Evaluarea duratei și gradului de infecțiozitate al pacientului index pentru identificarea persoanelor contacte.
- Consilierea pacientului index și identificarea contactelor intradomiciliare și apropiate.
- Elaborarea planului de examinare a persoanelor contacte în colaborare cu pacientul index sau cu părintele/tutorele acestuia.
- Luarea în considerare a altor persoane contacte pentru examinare.
- Efectuarea vizitelor la domiciliu și invitarea persoanelor contacte la instituția medicală pentru depistarea infecției TB sau a tuberculozei active.
- Realizarea evaluării clinice a persoanelor contacte și trimiterea acestora pentru testare a infecției TB, tuberculozei active și testarea HIV, după caz.
- Inițierea tratamentului pentru tuberculoza activă sau tratament preventiv al tuberculozei (TPT), conform criteriilor de eligibilitate, și asigurarea sprijinului continuu până la finalizarea tratamentului.
- Verificarea completitudinii examinării contactelor și identificarea persoanelor contacte neexaminare, precum și completarea informațiilor lipsă.
- Asigurarea înregistrării și raportării sistematice a întregului proces de examinare a persoanelor contacte.

Identificarea și prioritizarea	Evaluarea clinică
<p>Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc crescut de progresie a infecției tuberculoase către boala activă.</p> <p>Acest proces include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • realizarea interviului cu cazul index pentru a obține date despre numele și vârsta persoanelor-contact; • evaluarea riscului contactilor de a avea tuberculoză activă (în prezența simptomelor sugestive) sau de a dezvolta tuberculoză în viitor. <p>Notă: Bolnavul de TB (cazul index) trebuie interviuat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului, în termen de o săptămână.</p>	<p>Scopul evaluării clinice este de a diagnostica sau exclude tuberculoza (TB) și, în anumite situații, de a identifica și trata infecția tuberculoasă latentă.</p> <p>Examinarea clinică a persoanelor care au avut contact cu pacienți TB include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • colectarea istoricului medical complet; • examenul clinic obiectiv; • examenul radiologic OCT; • efectuarea TCT; • trimiterea la examene microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultură) pentru persoanele cu simptome sugestive pentru TB. <p>Recomandări speciale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, se recomandă testarea la HIV a tuturor contactilor intradomiciliari sau apropiați. • Contactii care prezintă simptome sugestive pentru TB activă trebuie consiliați și testați la

	HIV, ca parte integrantă a evaluării clinice.
Recomandările privind examinarea persoanelor contacte și testarea la HIV:	
<ul style="list-style-type: none"> • În localitățile cu prevalența înaltă HIV toate persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat vor fi consiliați și testați la HIV. (<i>Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>). • 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 la HIV ca parte a evaluării lor clinice. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>). • Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat. (<i>Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>). 	
Notă:	
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
Confidențialitatea și consimțământul	
<p>Păstrarea confidențialității în timpul examinării persoanelor-contact reprezintă o provocare, având în vedere relațiile sociale existente între cazul index și contactele acestuia.</p> <p>Procesul de examinare trebuie să garanteze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • protecția vieții private și a datelor cu caracter personal; • respectarea drepturilor omului ale tuturor persoanelor implicate; • prevenirea stigmatizării și discriminării. <p>Toate persoanele implicate trebuie tratate cu respect, iar confidențialitatea informațiilor trebuie asigurată pe tot parcursul examinării.</p>	
Determinarea perioadei contagioase	
<ul style="list-style-type: none"> • 3 luni anterioare inițierii tratamentului. • În cazuri grave - mai mult de 1 an. 	
Perioada contagioasă	
<p>Perioada contagioasă a unui pacient cu tuberculoză este considerată închisă dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientul urmează un tratament antituberculos eficient de cel puțin 2 săptămâni, demonstrat prin rezultate negative la microscopie directă; • simptomele clinice se diminuează semnificativ (în special tusea); • există dovezi de răspuns microbiologic favorabil. 	
Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare	
<p>Evaluarea clinică a contactelor intradomiciliare și a contactelor apropiate ale pacienților cu tuberculoză activă trebuie să se realizeze ținând cont de riscul de a avea sau de a dezvolta tuberculoză activă, precum și de potențialele consecințe ale bolii în cazul apariției acesteia.</p> <p>Prioritate se acordă următoarelor categorii de contacte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • persoane de orice vârstă care prezintă simptome sugestive pentru tuberculoză; • persoane cu afecțiuni cunoscute sau suspectate de imunodeficiență, în special cele care trăiesc cu HIV; • copii sub 5 ani, indiferent de statusul simptomatic; • persoane în contact cu cazuri index de tuberculoză multidrorezistentă (TB MDR) sau TB XDR, confirmate sau suspectate; • persoane vârstnice și/sau cu comorbidități (ex. diabet zaharat, insuficiență renală cronică, tratamente imunosupresoare, silicoză); • femei gravide expuse la TB. 	
Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.	
Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă.	
Vezi factorii de risc mai sus (C 1.1. Algoritm de diagnostic al TB).	

C.2.2.2. Profilaxia specifică

C.2.2.2.1. Tratamentul preventiv al tuberculozei [7, 11, 12]

Caseta 5. Managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT)

Managementul programatic al TPT constă într-un set de activități coordonate, implementate de prestatori de servicii medicale publici și privați, cu implicarea comunității, având ca scop îmbunătățirea accesului la tratamentul preventiv pentru persoanele eligibile.

Principii cheie:

- Persoanele cu risc crescut de a dezvolta tuberculoză trebuie supuse screening-ului regulat pentru depistarea tuberculozei active.
- După excluderea tuberculozei active, anumitor grupuri li se oferă examinarea pentru infecția tuberculoasă și tratamentul preventiv TB, contribuind la menținerea sănătății individuale și la reducerea transmiterii în comunitate.
- Implementarea unei abordări integrate în asistența antituberculoasă permite atât identificarea cazurilor active, cât și extinderea managementului programatic al tratamentului preventiv.

Grupuri prioritare pentru TPT conform OMS:

1. **Persoane cu risc crescut de progresie de la infecția tuberculoasă la TB activă, inclusiv:**
 - persoanele care trăiesc cu HIV;
 - persoanele cu comorbidități sau tratamente imunosupresoare (de exemplu: tratament anti-TNF, dializă, pregătire pentru transplant hematologic sau de organ).
2. **Persoane cu risc crescut de expunere la tuberculoză, inclusiv:**
 - contactele intradomiciliare ale pacienților cu tuberculoză confirmată bacteriologic;
 - persoanele care trăiesc în medii instituționale sau aglomerate (de exemplu: persoane fără adăpost, consumatori de 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, certitudine ridicată a dovezilor).**
- **Toate persoanele care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT. (Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).**

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 a dovezilor).**
- **Persoanele, care au contacte intradomiciliare cu pacienți cu tuberculoză MDR/RR confirmată, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică conform PCN, vor primi TPT cu Levofloxacinum timp de 6 luni. (Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).**

Alte persoane expuse riscului:

- **Persoanele care inițiază tratament anti-TNF sau alte tratamente biologice cu efect imunosupresiv, terapia îndelungată cu glucocorticoizi 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 a dovezilor).**
- **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 a**

dovezilor).

Notă:

- ✓ Evaluarea clinică trebuie să includă aprecierea intensității și riscului de expunere, riscul de dezvoltare a tuberculozei active și/sau detectarea infecției tuberculoase prin teste specifice.
- ✓ Persoanele trebuie testate și tratate pentru infecția tuberculoasă respectând strict drepturile omului și principiile etice fundamentale. De exemplu, rezultatele pozitive ale testelor sau tratamentul pentru infecția tuberculoasă nu trebuie să influențeze negativ statutul de imigrare sau accesul la imigrare al persoanei.

Caseta 6. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT) [7, 11, 12]

1. Excluderea TB active prin:

- ✓ Examen clinic;
- ✓ Investigații radiologice;
- ✓ Examinări microbiologice.

Recomandări privind excluderea tuberculozei active înainte de inițierea TPT:

- **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, certitudine moderată a dovezilor).**
- **Persoanele care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform PCN și care prezintă oricare dintre simptomele menționate de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne pot avea TB activă și trebuie evaluate pentru TB activă conform PCN. (Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).**
- **Radiografia toracică trebuie indicată persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV pentru a exclude tuberculoza activă anterior inițierii tratamentului preventiv. (Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).**

Testarea pentru infecția tuberculoasă:

- **Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este recomandat ca test de bază pentru diagnosticarea infecției tuberculoase (ITB), alternativ testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay - IGRA). (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**
- **Testele cutanate bazate pe antigene *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) pot fi utilizate pentru diagnosticul infecției tuberculoase. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**
- **Nici TCT, nici IGRA, nici TBST nu pot fi utilizate pentru diagnosticul tuberculozei active sau confirmarea acesteia la persoanele suspecte. Testarea infecției tuberculoase prin TCT sau IGRA nu este obligatorie pentru inițierea TPT la persoanele care trăiesc cu HIV. (Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).**
 - ✓ 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.
 - ✓ Testarea infecției tuberculoase nu este 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 stabilirea eligibilității la TPT, dacă este disponibilă.
 - ✓ Lipsa testării infecției tuberculoase sau a radiografiei toracice nu trebuie să constituie o barieră pentru inițierea tratamentului preventiv.

Evaluarea stării de sănătate

Evaluarea stării de sănătate a fiecărei persoane reprezintă un element esențial și include atât factorii clinici, cât și cei socio-economici.

Imediat după excluderea tuberculozei active și luarea deciziei privind prescrierea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT), se realizează o evaluare primară, menită să stabilească eligibilitatea persoanei pentru inițierea TPT.

Această evaluare cuprinde:

- analiza anamnezei personale și a istoricului medicamentos;
- efectuarea investigațiilor clinice și paraclinice necesare pentru evaluarea stării generale de sănătate și identificarea contraindicațiilor la TPT.

- **Anamneza personală:** obținerea informațiilor relevante pentru inițierea și monitorizarea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT), și anume:
 - ✓ **Alergie** sau **hipersensibilitate cunoscută** la medicamentele antituberculoase (Isoniazidum*, Rifampicinum*, Rifabutinum* sau Rifapentinum*);
 - ✓ **Statutul HIV** și regimul TARV;
 - ✓ **Sarcină** sau utilizarea unei metode contraceptive;
 - ✓ **Comorbidități:** evaluarea afecțiunilor asociate (de exemplu, deficiențe nutriționale, diabet zaharat, hepatite virale) și a tratamentelor medicamentoase administrate;
 - ✓ **Persoanele contacte ale** pacienților cu tuberculoză **rezistentă la medicamente** (la Isoniazidum*, doar la Rifampicinum* sau TB MDR);
 - ✓ **Posibilele contraindicații pentru TPT:** hepatită acută sau cronică activă, sau niveluri crescute ale transaminazelor (peste de 3 ori limita superioară normală). Aceste afecțiuni necesită o evaluare clinică atentă pentru a cântări riscurile și beneficiile tratamentului, precum și pentru a stabili durata TPT în cazul în care beneficiile prevalează.
 - ✓ Tratamentul anterior pentru tuberculoză sau sarcina în curs nu constituie contraindicații pentru inițierea TPT.

- **Anamneza administrării medicamentelor:** istoricul administrării de medicamente este esențial pentru alegerea regimului adecvat de tratament preventiv al tuberculozei (TPT) și pentru ajustarea tratamentelor comorbidităților. Anumite clase de medicamente, precum TARV, opioidele sau antimalaricele, pot influența eficacitatea și siguranța 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 în caz de necesitate se va asigura sprijinul adecvat pentru depășirea barierelor care pot afecta finalizarea completă a tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT).

Consilierea

- **Informarea persoanei** asupra necesității administrării TPT, adresată atât pacientului, cât și familiei sau asistentului personal, privind următoarele aspecte:
 - ✓ Caracterile oportune și beneficiile TPT pentru persoana vizată, familia sa și comunitate;
 - ✓ Gratuitatea TPT în cadrul programelor naționale;
 - ✓ Regimul TPT prescris de medic specialist, inclusiv durata tratamentului, modul de administrare a medicamentelor și programul de monitorizare;
 - ✓ Posibilele efecte secundare și reacțiile adverse, precum și pașii care trebuie urmați în caz de apariție a acestora;
 - ✓ Importanța finalizării complete a curei de tratament;
 - ✓ Motivele și datele examenelor clinice și de laborator necesare monitorizării;

- ✓ Semnele și simptomele tuberculozei și măsurile care trebuie luate în cazul apariției acestora.
- **Agreearea strategiei optime pentru promovarea aderenței la tratament, inclusiv:**
 - ✓ Alegerea locului cel mai convenabil pentru administrarea medicamentelor (domiciliu, comunitate, instituție medico-sanitară, sediul ONG, loc de detenție), cu asigurarea consilierii și sprijinului medical;
 - ✓ Evaluarea necesității unui asistent personal sau a capacității de autoadministrare; dacă este necesar, asistentul poate fi un membru responsabil al familiei, voluntar comunitar, persoană tutelară sau lucrător medical;
 - ✓ Pentru regimurile săptămânale, fiecare doză trebuie administrată sub supravegherea directă a unui responsabil (familie, comunitate, lucrător medical/social), fie fizic, fie prin mijloace digitale;
 - ✓ Utilizarea dispozitivelor digitale pentru susținerea tratamentului, precum tratament susținut video (VST), apeluri de răspuns pentru apeluri pierdute sau mesaje SMS de reamintire.

Aderența la tratamentul preventiv al tuberculozei

- Respectarea regimului terapeutic și finalizarea completă a tratamentului preventiv sunt esențiale pentru obținerea unor rezultate clinice favorabile, atât la nivel individual, cât și la nivel de populație.
- Administrarea neregulată sau incompletă a tratamentului reduce eficacitatea și protecția oferită de regimul TPT.
- Eficacitatea optimă a TPT este atinsă atunci când pacientul primește:
 - ✓ cel puțin 80% din dozele recomandate în limitele a maximum 120% din durata planificată a tratamentului, sau
 - ✓ cel puțin 90% din doze în limitele a 133% din durata planificată.

Caseta 7. Principiile tratamentului preventiv al tuberculozei [7, 11, 12]

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

- **6 luni sau 9 luni de Isoniazidum* zilnic (6H)** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*); sau
- **3 luni de Isoniazidum* plus Rifapentinum* săptămânal (3HP)** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*); sau
- **3 luni de Isoniazidum* plus Rifampicinum* zilnic (3HR)** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).

Ca regimuri alternative pot fi oferite:

- **1 lună de Isoniazidum* zilnic plus Rifapentinum* (1HP)** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată*) sau
- **4 luni de Rifampicinum* zilnic (4R)** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată*).

Notă: Regimurile care conțin Rifampicinum* și Rifapentinum* trebuie prescrise cu precauție persoanelor care trăiesc cu HIV și urmează tratament antiretroviral (TARV), datorită interacțiunilor medicamentoase potențiale.

Tabelul 1

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

Tabelul 2

Dozele recomandate de medicamente pentru tratamentul preventiv al tuberculozei

Tratament	Doze în funcție de vârstă și greutate					
Monoterapie de 6 sau 9 luni cu Isoniazidum* zilnică (6H, 9H) ^a	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 Isoniazidum* în doză mare (12 doze) (3HP)	Vârsta >14 ani					
	<i>Forma farmaceutică</i>	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg
	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
Tratament zilnic de o lună cu Rifapentinum* plus Isoniazidum* (28 de doze) (1 HP)	Vârsta ≥13 ani (indiferent de intervalul de greutate) Isoniazidum* 300 mg/zi Rifapentinum* 600 mg/zi					
Tratament zilnic de șase luni cu Levofloxacinum (tratament preventiv pentru TB MDR)	Vârsta >14 ani, se ține cont de greutatea corporală: <46 kg - 750 mg/zi; >45 kg - 1 g/zi					
^a Preparatul medicamentos care conține Isoniazidum 300 mg + Pyridoxinum 25 mg + Sulfamethoxazolum 800 mg + Trimethoprimum 160 mg* (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).						
Contraindicații și precauții la tratamentul preventiv Isoniazidum*	<ul style="list-style-type: none"> • Prezența tuberculozei active; • Reacțiile adverse grave la Isoniazidum*; • Boala hepatică cronică severă sau semne clinice de hepatită activă. 					

Siguranța medicamentelor și reacțiile adverse asociate	<ul style="list-style-type: none"> • O reacție adversă frecventă a tratamentului prelungit cu Isoniazidum* este neuropatia periferică, care apare datorită deficitului de vitamina B6 (Pyridoxinum). • Persoanele cu risc crescut de neuropatie periferică — inclusiv cele cu malnutriție, infecție HIV, insuficiență renală, diabet, femeile însărcinate sau care alăptează — trebuie să primească suplimentare cu Pyridoxinum (vitamina B6) pe întreaga durată a tratamentului cu Isoniazidum*.
Monitorizarea reacțiilor adverse	<ul style="list-style-type: none"> • Riscul reacțiilor adverse în timpul tratamentului preventiv trebuie redus la minimum. • Persoanele care primesc tratament pentru infecția tuberculoasă (ITB) trebuie monitorizate regulat și sistematic. • Lucrătorul medical trebuie să explice pacientului procesul bolii și justificarea tratamentului, subliniind importanța finalizării complete a acestuia. • Pacienții trebuie încurajați să contacteze imediat personalul medical în cazul apariției simptomelor între vizite, cum ar fi: anorexie, greață, vărsături, disconfort abdominal, oboseală sau slăbiciune persistentă, urină închisă la culoare sau icter. • Dacă consultarea medicală nu este posibilă la debutul simptomelor, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul și să se prezinte cât mai curând la evaluare.

Tabelul 3

Planul de management al pacienților în funcție de schema de TPT

		6H	3HP	3HR	4R	1HP	6Lfx ^a
Medicamente antituberculoase		Isoniazidum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	Isoniazidum* + Rifampicinum*	Rifampicinum*	Isoniazidum* + Rifapentinum*	Levofloxacinum
Durata (luni)		6	3	3	4	1	6
Interval		Zilnic	Săptămânal	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
Doze		182	12	84	120	28	182
Frecvența vizitelor la instituțiile medico-sanitare sau a întreprinderilor cu lucrătorul medical (număr minim de întâlniri pe lună)	Pe durata TPT	1	1	1	1	2	1
	După finalizarea TPT	1 dată în 6 luni					
Perioada maximă admisă pentru care se efectuează eliberarea medicamentelor antituberculoase (săptămâni)		4	4	4	4	2	1 – 2 ^b
Numărul minim de întreprinderi cu lucrătorul medical pe toată durata TPT		6	3	3	4	2	18
Tipul de activități în timpul fiecărei întreprinderi	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,

	Pe durata TPT	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Identificarea semnelor și simptomelor tuberculozei, sarcinii. • Evitarea interacțiunilor medicamentoase. • AGS. • 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. 	magneziu), EKG.
	După finalizarea TPT	Screening pentru depistarea tuberculozei (screening simptomatic, CRP pentru PTH, radiografia cutiei toracice)	
Potențiale tipuri de organizare a TPT		Autocontrol, asistent personal, instrumente tehnice digitale (tratament video-asistat/apel ca răspuns la un apel pierdut/mesaje de reamintire prin sms).	DOT
<p>^a 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>^b Eliberarea medicamentelor se permite doar în cazul tratamentului video-asistat.</p> <p>^c 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.</p>			

Durata efectului tratamentului preventiv și curele repetate de TPT

- Protecția pe termen lung împotriva tuberculozei depinde atât de eficacitatea tratamentului preventiv (TPT) în neutralizarea infecției tuberculoase (ITB), cât și de riscul de reinfectare după finalizarea acestuia. Tratamentul inadecvat, fie prin alegerea unui regim necorespunzător, fie prin nerespectarea tratamentului, poate duce la reactivarea ITB și evoluția spre tuberculoza activă.
- Persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) prezintă un risc crescut de reactivare a ITB și dezvoltare a tuberculozei active. Studiile anterioare perioadei TARV au arătat că în țările cu o povară mare a TB, protecția TPT scade după încheierea tratamentului, pe când în țările cu povară redusă sau moderată, TPT oferă protecție pe termen mai lung. Date recente indică faptul că, odată cu extinderea accesului la TARV, protecția pe termen lung oferită de TPT este comparabilă în țările cu povară mare și în cele cu povară scăzută sau moderată a TB.
- Curele repetate de TPT pot fi recomandate atât persoanelor seropozitive, cât și celor HIV-negative care au finalizat anterior o cură completă de TPT, dar care au fost ulterior expuse prin contact apropiat sau intradomiciliar cu pacienți cu TB.
- Testele actuale pentru infecția tuberculoasă (TCT, TBST și IGRA) nu se negativizează după finalizarea TPT și, prin urmare, nu pot fi utilizate pentru a determina necesitatea repetării tratamentului în cazul noii expuneri sau reinfecției. Decizia privind repetarea TPT trebuie luată prin evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu.
- Repetarea tratamentului poate fi necesară și în situația unei întreruperi semnificative a curei inițiale de TPT.

Tabelul 4

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)
6H (zilnic)	6	182	146	239
3HR (zilnic)	3	84	68	120
3HP (săptămânal)	3	12	11 ^a	120
4R (zilnic)	4	120	96	160

1HP (zilnic)	1	28	23	40
6Lfx ^b (zilnic)	6	182	146	239

^a 90% din numărul dozelor recomandate.

^b 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.

Tabelul 5

Măsurile aplicate în cazul întreruperii tratamentului preventiv al tuberculozei

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași ^b
1HP	Mai puțin de 1 săptămână	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă persoana a administrat peste 80% din dozele prevăzute în regim, nu sunt necesare măsuri suplimentare; se va continua administrarea tuturor dozelor rămase până la finalizarea tratamentului. • Dacă persoana a administrat mai puțin de 80% din dozele recomandate, tratamentul preventiv va fi reluat imediat după revenirea la regim, iar numărul dozelor omise va fi adăugat la durata totală a tratamentului, astfel încât cura completă să fie finalizată în termen de maximum șase săptămâni.
	Mai mult de 1 săptămână	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă persoana a omis mai mult de șapte doze consecutive, se va relua de la început întregul curs de tratament 1HP. • Dacă persoana a omis peste șapte doze neconsecutive, tratamentul preventiv trebuie reluat imediat după revenirea la regim, iar numărul dozelor omise va fi adăugat la durata totală, astfel încât tratamentul complet să fie finalizat în cel mult opt săptămâni. • În cazul în care respectarea regimului 1HP devine imposibilă, se recomandă finalizarea acestuia și luarea în considerare a unei alternative terapeutice, cum ar fi administrarea zilnică a unei doze de medicament sau regimul 3HP.
3HP	Omiterea unei doze în cazul unui regim săptămânal de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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.
	Omiterea multiplelor doze în cazul unui regim săptămânal de tratament în regimul 3HP	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă persoana a omis între una și trei doze săptămânale, tratamentul va continua până la administrarea tuturor celor 12 doze, cu prelungirea duratei tratamentului până la maximum 16 săptămâni. • Dacă persoana a omis patru sau mai multe doze săptămânale, se recomandă reluarea de la început a întregului curs de tratament preventiv (TPT). • În situația în care respectarea regimului săptămânal devine imposibilă, se recomandă finalizarea tratamentului cu regimul 3HP și evaluarea posibilității trecerii la un regim alternativ cu administrare zilnică.
3HR, 4R, 6H, 6Lfx ^a	Mai puțin de 2 săptămâni	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul preventiv va fi reluat imediat ce pacientul revine la regim, iar numărul de zile corespunzător dozelor omise va fi adăugat pentru a asigura finalizarea duratei complete a tratamentului. • Data următoarei vizite planificate nu se modifică, însă ultima vizită va fi ajustată pentru a include perioada suplimentară necesară compensării dozelor omise. De exemplu, dacă un copil care urmează regimul 3HR a omis trei zile de tratament, durata totală a tratamentului va fi de 3 luni plus 3 zile, începând de la data inițierii

Schema TPT	Durata întreruperii tratamentului	Următorii pași ^b
		terapieii.
	Mai mult de 2 săptămâni	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă tratamentul a fost întrerupt după administrarea a peste 80% din dozele prevăzute în regim, nu sunt necesare măsuri suplimentare; se va continua și finaliza tratamentul conform planului inițial. • Dacă s-au administrat mai puțin de 80% din dozele recomandate și există posibilitatea finalizării tratamentului în termen rezonabil (durata standard plus 33% timp suplimentar), nu sunt necesari pași suplimentari; tratamentul rămas va fi continuat și finalizat conform planului inițial. • Dacă s-au administrat sub 80% din doze și nu este posibilă finalizarea tratamentului în termen rezonabil, se va relua tratamentul preventiv complet de la început.

^a 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.

^b **Acțiuni recomandate:** înlăturarea cauzelor unei astfel de întreruperi.

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.

Caseta 8. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drogrezistentă [7, 11, 12]

La persoanele cu contacte expuse la tuberculoză multidrogrezistentă sau rezistentă la Rifampicinum, se recomandă tratamentul preventiv al tuberculozei cu Levofloxacinum zilnic, timp de șase luni (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).

- Contactații intradomiciliari ai persoanelor cu TB MDR sunt expuși riscului de infectare. Studiile arată că tratamentul preventiv (TPT) reduce cu aproximativ 90% incidența noilor cazuri de TB MDR.
- Se recomandă administrarea TPT la contactații TB MDR, ținând cont de: intensitatea expunerii la sursa contagioasă; confirmarea bacteriologică și profilul de rezistență al agentului patogen (ex. sensibilitatea la fluorochinolone); depistarea infecției tuberculoase (ITB) prin test IGRA, TBST sau TCT.
- Scopul este prevenirea efectelor secundare și păstrarea opțiunii de a folosi fluorochinolone în cazul dezvoltării TB MDR.
- Regimul recomandat pentru contactații cu TB MDR sensibilă la fluorochinolone este Levofloxacinum pentru șase luni, alături de alte medicamente tolerabile (ex. Ethambutolum, Ethionamidum*), în funcție de sensibilitatea agentului patogen.
- Monitorizarea clinică a persoanei se va face timp de doi ani, cu evaluări detaliate la apariția oricăror simptome sugestive de TB.
- Toți contactații apropiați trebuie evaluați inițial și monitorizați clinic periodic: Persoanele cu HIV, indiferent de simptome, se evaluează la fiecare 6 luni timp de doi ani după ultima expunere;
- Persoanele asimptomatice se monitorizează la 2-3 luni în primele 6 luni, apoi la 6 luni până la doi ani.
- În cazul dezvoltării bolii TB, se va iniția prompt tratament bazat pe TSM al cazului sursă.
- Contactații persoanelor cu TB rezistentă la Rifampicinum* pot fi tratați similar TB MDR, dar dacă există sensibilitate la Isoniazidum*, poate fi propus regimul 6H sau 9H.
- Pentru contactele persoanelor cu TB sensibilă la Rifampicinum, dar rezistentă la Isoniazidum*, opțiunea 4R este recomandată ca tratament preventiv TB.

C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB

Caseta 9. Noțiuni generale despre focarul de TB

Focar de tuberculoză – spațiul sau locul în care se află sursa activă de *Mycobacterium tuberculosis* (persoană sau animal bolnav de TB), incluzând toate persoanele din arealul respectiv, în limitele cărui există risc crescut de apariție a unor cazuri noi de infectare și îmbolnăvire.

Tabelul 6

Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB

Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminarea masivă și continuă a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MBT) de către bolnavii de tuberculoză; • Condițiile familiale și de trai ale pacientului; • Nivelul de cultură generală și igienico-sanitară a pacientului și a persoanelor din anturaj.
--	---

Notă. Pe baza acestor criterii, focarele de tuberculoză sunt clasificate în trei grupe, corespunzător gradului de pericol epidemiologic. În funcție de această clasificare, se stabilesc volumul și conținutul măsurilor profilactice care urmează a fi aplicate în focar.

Tabelul 7

Clasificarea focarelor de TB

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

Caseta 10. Ancheta epidemiologică, etape, măsuri antiepidemice

În focarele din toate cele trei grupe se realizează ancheta epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

Ancheta epidemiologică (AE) reprezintă un set complex de acțiuni ce vizează: stabilirea momentului debutului bolii, identificarea sursei infecției, delimitarea arealului focarului, identificarea contactilor posibili, precum și depistarea precoce a cazurilor secundare de infectare sau îmbolnăvire. Scopul principal al AE este reducerea transmiterii infecției prin scurtarea intervalului dintre depistarea cazurilor și inițierea tratamentului antituberculos.

AE este un demers colectiv, realizat de echipa medicală formată din medicul ftiziopneumolog, medicul de familie și medicul epidemiolog, și se efectuează pentru fiecare caz de tuberculoză

activă, indiferent de localizarea bolii, având în vedere riscul existenței unor cazuri necunoscute în anturaj.

Metodologia AE include analiza datelor anamnestice și efectuarea investigațiilor complexe pentru a determina arealul focarului, existența altor cazuri în focar, precum și filiațiunea și cronologia acestora.

- **Anchetă ascendentă** – identificarea sursei de infectare sau îmbolnăvire a cazului index;
- **Anchetă descendentă** – identificarea persoanelor care au fost infectate sau îmbolnăvite de la cazul index (sursa).

Etapele anchetei epidemiologice în tuberculoză:

1. **Confirmarea diagnosticului de tuberculoză activă**, care determină declanșarea anchetei epidemiologice (AE). Drept bază servește 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 privind depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).
2. **Determinarea intervalului probabil de infectare sau de îmbolnăvire.**
3. **Întocmirea listelor nominale ale persoanelor-contact** cu cazul index, care constituie baza anchetei. În funcție de tipul de expunere, contactii pot fi: membrii familiei, colegii din instituțiile educaționale, persoanele de la locul de muncă sau persoane întâlnite ocazional.
4. **Examinarea persoanelor-contact.**
5. **Evaluarea rezultatelor și formularea concluziilor** privind sursa infecției și identificarea persoanelor secundar infectate sau îmbolnăvite.
6. **Inițierea tratamentului specific** pentru cazul index și administrarea tratamentului preventiv al tuberculozei persoanelor-contact eligibile.

Măsurile care se impun în focarul de TB:

- lichidarea focarului de infecție prin inițierea precoce a tratamentului antituberculos;
- examinarea persoanelor contact;
- diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de tuberculoză depistate prin ancheta epidemiologică;
- administrarea tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT);
- furnizarea de informații adecvate bolnavului, contactilor și membrilor familiei/gospodăriei prin discuții, broșuri și 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 pacientului index și continuă după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, conform duratelor stabilite pentru fiecare situație:

- 12 luni – standard;
- 24 luni – în caz de tuberculoză polirezistentă, TB MDR sau TB XDR;
- 6 și respectiv 3 luni – în funcție de grupa focarului și gradul de risc al contactului.

Caseta 11. Controlul infecției TB [6, 13]

Prevenirea și controlul tuberculozei constau într-un set de măsuri integrate, destinate reducerii riscului de transmitere a *M. tuberculosis* în rândul populației.

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează pe un model ierarhic care include trei niveluri principale de intervenție:

- **Control administrativ:** Măsuri de management destinate reducerii riscului de expunere la *M. tuberculosis* pentru persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte spații colective. Reduce riscul de expunere la infecție pentru personalul medical și pacienți prin aplicarea politicilor adecvate și a bunelor practici în unitățile sanitare și comunitate.
- **Control de mediu (ingineresc):** Intervenții destinate prevenirii răspândirii particulelor infecțioase și reducerii concentrației acestora în aerul ambiant. Scade concentrația particulelor infecțioase din aer în spațiile cu risc de contaminare, prin măsuri precum ventilația naturală sau mecanică, filtrarea aerului, utilizarea ultravioletului etc.
- **Protecția respiratorie:** Utilizarea echipamentului individual de protecție (EIP) pentru limitarea riscului de infectare cu *M. tuberculosis*. Protejează personalul medical în zonele unde controlul administrativ și de mediu nu poate reduce suficient riscul de expunere, prin utilizarea echipamentului de protecție personală respiratorie (măști speciale, respiratoare).

Fiecare nivel acționează asupra diferitelor etape ale transmiterii infecției, contribuind la reducerea și prevenirea expunerii la *M. tuberculosis*. Pentru a obține un impact optim asupra transmiterii tuberculozei, intervențiile recomandate mai sus trebuie implementate ca un pachet unitar, nu selectiv. În contextelor cu risc ridicat de transmitere a *M. tuberculosis*, este important să fie elaborate și implementate acțiuni integrate, bine coordonate și multisectoriale pentru prevenirea și controlul infecției TB, atât în instituțiile medico-sanitare, cât și în cele nemedicale.

Notă. Pentru informații privind controlul infecției în instituțiile medico-sanitare implicate în managementul tuberculozei rezistente, a se vedea ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [4].

Control administrativ

- Se recomandă trierea persoanelor cu semne și simptome de tuberculoză sau cu tuberculoză confirmată, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii comunitari), persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*
 - Se recomandă separarea sau izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoză presupusă sau demonstrată a fi infecțioasă, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane din instituțiile medico-sanitare. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*
 - Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient pentru tuberculoză la persoanele cu boală activă, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. *(Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*
- Se recomandă igiena respiratorie, inclusiv eticheta tusei, la persoanele cu tuberculoză presupusă sau confirmată, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. *(Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor).*

Implementarea măsurilor administrative de control:

Triajul în prevenirea și controlul infecției TB

Scop: Intervenție preliminară pentru identificarea persoanelor cu semne/simptome sugestive de TB la prezentarea în instituția medico-sanitară, cu scopul de a reduce timpul petrecut în spațiile comune și riscul de transmitere a infecției.

Pași de implementare:

1. **Nominalizarea personalului responsabil** pentru evaluarea vizitatorilor la intrare sau

imediat în sala de așteptare.

2. **Identificarea** persoanelor care tușesc și evaluarea acestora prin checklist pentru semne/simptome sugestive de TB.
3. **Separarea și direcționarea rapidă** (“fast-track”) către evaluare clinică și diagnostic, cu respectarea precauțiilor pentru infecții aerogene.
4. **Echipament de protecție respiratorie** pentru personal (respiratoare certificate N95, FFP2 sau elastomerice) la contactul cu pacienți potențial infecțioși.
5. **Educația pacientului și aparținătorilor** privind transmiterea TB, cu atenție pentru evitarea stigmatizării.
6. **Monitorizarea și ajustarea procesului** de către responsabilul de controlul infecției, pentru a menține eficiența și acceptabilitatea triajului.
7. **Măsuri ulterioare:** izolare/separare respiratorie sau inițiere promptă a tratamentului TB dacă diagnosticul este confirmat.
8. **Screening sistematic** la fiecare vizită pentru TB la persoanele cu HIV; testare HIV pentru toți pacienții cu TB prezumtivă/confirmată, în special în zone cu prevalență mare de HIV.
9. **Extinderea triajului** în clinici de diabet, instituții de îngrijire pe termen lung, penitenciare și alte spații cu risc crescut de transmitere TB.

Notă: Triajul poate reduce riscul absolut de infecție TB cu până la ~6% la personalul medical și ~12,6% la non-medical, în funcție de contextul epidemiologic.

Implementarea izolării respiratorii

Scop: Reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* în situațiile în care pacientul este contagios și există risc real pentru familie, comunitate sau personalul medical, atunci când alte măsuri nu sunt suficiente.

Principii generale:

- Măsură integrată în pachetul complet de control al infecției TB.
- Se acordă prioritate tratamentului prompt, educației, consilierii și suportului pacientului, pentru a evita izolarea.
- **Izolarea se aplică doar ca măsură de ultimă instanță**, atunci când există risc major și tratamentul în condiții de ambulator nu este fezabil sau eficient.
- Abordarea trebuie să fie bazată pe drepturile omului – asigurând un echilibru între protecția sănătății publice și respectarea libertății individului.
- Izolarea se întrerupe imediat ce pacientul nu mai este contagios.

Criterii pentru izolarea respiratorie / spitalizare:

- TB pulmonară severă sau TB DR contagioasă, cu necesar de intervenții medicale majore (ex. insuficiență respiratorie, hemoragie, pneumotorax, pleurezie).
- TB asociată cu comorbidități severe (HIV, hepatopatie, boală renală, diabet necontrolat).
- Reacții adverse severe la tratament (ex. hepatită medicamentoasă, psihoză, insuficiență renală, tulburări de ritm).

Criterii pentru izolarea strictă:

- Eșec terapeutic.
- Pacienți infecțioși aflați în medii aglomerate (centre rezidențiale, instituții de lungă ședere).
- Lipsa condițiilor sigure pentru tratament ambulatoriu (ex. persoane fără adăpost, alcoolism cronic, expunere la copii <5 ani, persoane imunodeprimite, gravide).
- Neaderență la tratament (doar după epuizarea tuturor opțiunilor de suport și consiliere).

Condiții pentru izolare:

- Respectarea protocoalelor, ghidurilor și criteriilor de izolare.
- Asigurarea camerelor dedicate pentru izolare (preferabil cu presiune negativă), respectarea standardelor minime de igienă și aplicarea măsurilor de control al infecțiilor.
- Instruirea personalului medical privind consilierea și comunicarea scopului izolării pacienților.

- Evaluarea și asigurarea suportului pentru sănătatea mintală a pacientului, inclusiv prevenirea anxietății și depresiei.
- Implementarea măsurilor de protecție: ventilație adecvată (≥ 12 schimburi de aer pe oră sau ventilație naturală optimă), utilizarea respiratoarelor de către personal, purtarea măștilor medicale de către vizitatori, facilități pentru igiena personală și efectuarea regulată a dezinfectiei.

Politica privind vizitatorii:

- Admiterea unui număr minim de vizitatori, cu menținerea suportului emoțional pentru pacient.
- Accesul interzis copiilor, gravidelor și persoanelor imunocompromise.
- Vizitatorii trebuie să poarte mască/respirator, să evite contactul direct cu patul pacientului și să respecte igiena mâinilor.
- Întâlnirile, dacă este posibil, se vor desfășura în spații deschise (aer liber).

Separarea respiratorie la domiciliu:

- Se aplică pacienților cu spută pozitivă, fără comorbidități și fără necesitatea spitalizării.
- Pacientul trebuie să stea într-o cameră separată, bine ventilată.
- Purtarea măștii medicale de către pacient este obligatorie în prezența altor persoane.
- Evitarea locurilor aglomerate și a utilizării transportului public.
- Membrii familiei trebuie instruiți în privința măsurilor de control al infecției tuberculoase.

Igiena respiratorie în tuberculoză

- Asigurarea educației sanitare privind igiena respiratorie și eticheta tusei, adresată personalului medical, pacienților și comunității.
- Integrarea consilierii pacienților cu TB și a familiilor acestora în pachetul complet de îngrijire.
- Aplicarea măsurilor de igienă respiratorie tuturor pacienților cu tuse, nu doar celor cu TB confirmată, pentru reducerea stigmatizării.
- Distribuirea pacienților simptomatici de șervețele de unică folosință și măști medicale, cu instruirea privind utilizarea și eliminarea lor corectă.
- Amplasarea în spațiile de așteptare a materialelor vizuale (afișe, postere) în limbile locale, care să promoveze eticheta tusei, recunoașterea simptomelor TB și mesajul că tuberculoza este prevenibilă și curabilă.

Aceste măsuri contribuie la reducerea transmiterii TB și ajută la diminuarea stigmatizării pacienților.

Controlul mediului în prevenirea și controlul tuberculozei

Controlul mediului reprezintă al doilea pilon al măsurilor de prevenire și control al infecției și trebuie implementat împreună cu celelalte măsuri de control al infecției TB.

Scop: Reducerea concentrației particulelor infecțioase din aer printr-un ansamblu de intervenții ce includ diluarea, eliminarea, filtrarea sau dezinfectarea aerului.

- **Sisteme cu radiație ultravioletă germicidă (UVGI) în partea superioară a încăperii sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (Recomandare condițională, certitudine moderată a dovezilor)**
- **Sisteme de ventilație (inclusiv ventilație naturală, mixtă, mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu eficiență ridicată – [HEPA]) sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care**

frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc crescut de transmitere. (*Recomandare condițională, certitudine foarte scăzută a dovezilor*)

Măsuri recomandate pentru medii cu risc înalt de transmitere a TB:

- Sisteme de radiație ultravioletă germicidă (GUV) în partea superioară a încăperilor.
- Sisteme de ventilație:
 - ✓ Ventilație naturală (prin deschidere de ferestre și uși pentru aerisire optimă).
 - ✓ Ventilație mecanică.
 - ✓ Recircularea aerului prin filtre HEPA (filtre cu eficiență ridicată pentru particule).

Notă. Informația detaliată privind controlul mediului în prevenirea și controlul tuberculozei este prezentată în Anexa 17.

Protecția respiratorie

Protecția respiratorie trebuie implementată ca parte a unui pachet de măsuri de prevenire și control al infecției TB (IPC). Utilizarea incorectă sau izolată poate crea un fals sentiment de siguranță și crește riscul de transmitere.

Măștile respiratorii de protecție împotriva particulelor, utilizate în cadrul unui program de protecție respiratorie, sunt recomandate pentru reducerea transmiterii *Mycobacterium tuberculosis* la lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medico-sanitare sau alte persoane aflate în medii cu risc înalt de transmitere. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Respiratoare particulare (N95, FFP2, FFP3)

- **Indicații:**
 - ✓ Pentru personal medical și alte persoane din spații cu risc înalt (inclusiv penitenciare, centre pentru refugiați/azil).
 - ✓ Pentru lucrători comunitari sau membri ai familiei care îngrijesc pacienți cu TB activă (inclusiv TB DR).
- **Funcție:** Filtrare a particulelor infecțioase $\leq 0,3-0,4 \mu\text{m}$.
 - ✓ N95: $\geq 95\%$ eficiență (SUA).
 - ✓ FFP2: $\geq 94\%$ eficiență (Europa).
 - ✓ FFP3: $\geq 98\%$ eficiență – recomandat pentru proceduri generatoare de aerosoli.
- **Condiții pentru eficiență:**
 - ✓ **Fit-testing** obligatoriu la introducerea în utilizare, la fiecare lot nou și anual, sau mai frecvent în funcție de risc.
 - ✓ Fit-testing calitativ (gust, miros, tuse) sau cantitativ (raport concentrație particule).
 - ✓ Instruire privind utilizarea corectă și întreținerea.

Măști medicale

- Nu oferă protecție semnificativă purtătorului împotriva *M. tuberculosis* aeropurtat; reduc eliberarea de aerosoli infecțioși de către pacienți.
- **Indicații:**
 - ✓ Pacienți cu TB activă baciliferă sau cu răspuns insuficient la tratament.
 - ✓ În special în spații slab ventilate și la contact cu alte persoane.
- **Cerințe:**
 - ✓ Acoperire completă nas–gură, bară nazală ajustabilă.
 - ✓ Înlocuire zilnică sau dacă masca se umezește/deteriorează.
 - ✓ Se poate îndepărta în aer liber, când pacientul e singur sau în timpul somnului.

Recomandare generală: Protecția respiratorie trebuie integrată într-un **program complet** de protecție respiratorie, corelat cu alte măsuri de control infecției TB (ventilație, separare pacienți, triaj), cu instruire și supervizare periodică.

Caseta 12. Controlul infecției TB în comunitate [13]

Măsurile de prevenire și control al infecției tuberculoase la nivel de gospodărie

Măsurile de prevenire și control al infecției la nivel de gospodărie au drept scop întreruperea transmiterii infecției de la pacientul cu TB sau TB DR contagios către membrii familiei și alți contacti apropiați.

1. Inițierea rapidă a tratamentului

- Începerea cât mai promptă a tratamentului eficient pentru TB constituie măsura principală și cea mai importantă de reducere a transmiterii infecției.
- În cazul TB DR, întârzierea inițierii tratamentului sporește riscul de transmitere, deoarece pacientul rămâne contagios mai mult timp.

2. Protecția grupurilor cu risc sporit

- Contactii pacienților cu TB DR au un risc mai mare de infectare și de îmbolnăvire.
- Membrii familiei HIV-pozitivi prezintă risc crescut de evoluție severă și mortalitate dacă se infectează.
- Copiii sub 5 ani și femeile gravide trebuie să evite contactul apropiat cu pacienții contagioși.

3. Ventilația și organizarea spațiului de locuit

- Asigurarea unei **ventilații naturale eficiente** în camera pacientului (deschiderea ferestrelor, curenți de aer).
- Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).
- Recomandări pentru pacient:
 - ✓ Petrecerea cât mai mult timp în aer liber.
 - ✓ Dormitul separat, într-o cameră bine aerisită.
 - ✓ Limitarea deplasărilor în locuri publice și utilizării transportului public.

4. Protecția respiratorie

- Lucrătorii medicali care vizitează pacientul la domiciliu vor purta **respiratoare cu filtru** (tip N95/FFP2 sau echivalent) până la negativarea bacteriologică.
- Membrii familiei HIV-pozitivi care îngrijesc pacientul contagios trebuie să utilizeze respiratoare.
- În cazul pacienților cu TB DR, îngrijitorii vor beneficia de **echipament de protecție respiratorie** și instruire corespunzătoare.

5. Educația pacientului și a familiei

- Instruirea privind **eticheta tusei** și eliminarea în siguranță a sputei.
- Educația pentru prevenirea transmiterii trebuie inițiată **înainte de externarea pacientului** și continuată pe parcursul tratamentului.
- Lucrătorii medicali comunitari și voluntarii vor fi instruiți pentru a consolida măsurile IPC în timpul vizitelor la domiciliu.

6. Screening și profilaxie

- Toți membrii gospodăriei vor fi **evaluați pentru TB**.
- Contactii pacienților cu TB bacteriologic pozitiv vor fi evaluați pentru **tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT)**, după excluderea bolii TB active.
- Copiii și persoanele HIV-pozitive vor fi prioritizate pentru evaluare și TPT.

7. Implementare

- Măsurile se aplică prin colaborarea dintre personalul medical, organizațiile comunitare și pacient.
- Personalul medical va instrui familia privind: îmbunătățirea ventilației, eticheta tusei, importanța aderenței la tratament.
- Implicarea liderilor comunitari pentru promovarea practicilor sigure (ex. aerisirea locuinței, acceptarea TPT).

C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [7, 9, 14, 15]

Caseta 13. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei

1. Scopul screening-ului TB:

- Identificarea persoanelor cu suspiciune de tuberculoză activă (TB prezumtivă), care necesită evaluare suplimentară în instituții medicale pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului.
- Identificarea persoanelor eligibile pentru tratament preventiv al tuberculozei (TPT).
- Screening-ul nu este un test de diagnostic; orice rezultat pozitiv trebuie urmat de investigații suplimentare.

2. Obiectivul principal al depistării TB active:

- Depistarea precoce a cazurilor de tuberculoză activă și inițierea promptă a tratamentului.
- Reducerea riscului complicațiilor, sechelelor, precum și a impactului social și economic negativ.
- Limitarea transmiterii tuberculozei în comunitate.

3. Principii etice și de respectare a drepturilor omului

- Respectarea drepturilor omului și a principiilor etice în programele de screening.
- Minimalizarea riscului de disconfort, durere, stigmatizare și discriminare.

4. Depistarea pasivă a tuberculozei (screening simptomatic)

Depistarea pasivă constă în diagnosticarea tuberculozei pe baza prezentării voluntare a pacientului la instituții medicale, având simptome sugestive. Condițiile necesare:

- Prezentarea simptomelor specifice tuberculozei active.
- Accesarea unei instituții medicale adecvate pentru evaluare.
- Evaluarea corectă de către lucrătorul medical a criteriilor de suspiciune TB.
- Aplicarea unui algoritm diagnostic valid, cu sensibilitate și specificitate adecvate.

5. Depistarea activă a tuberculozei (screening sistematic)

Screening-ul sistematic presupune identificarea organizată și sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă în grupuri-țintă definite, prin teste, examinări sau alte proceduri rapide. Aceste metode permit diferențierea eficientă a persoanelor cu suspiciune de TB. Confirmarea diagnostică se face ulterior în instituții medicale specializate prin teste și evaluări clinice suplimentare.

Grupul-țintă (de risc) reprezintă orice colectivitate cu prevalență sau incidență semnificativ crescută a tuberculozei comparativ cu populația generală.

Caseta 14. Lista grupurilor care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB active, ITB și tratamentul preventiv pentru TB [7]

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 intradomiciliar	La examinarea focarului de tuberculoză, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
	contact apropiat			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, IGRA sau TBST 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, IGRA sau TBST 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, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	Da
6.	Persoanele cu modificări pulmonare netratate depistate în timpul radiografiei cutiei toracice; Persoane tratate anterior de TB	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
7.	Persoanele cu boli pulmonare cronice nespecifice	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei	Nu

			toracice.	
8.	Persoanele cu diabet zaharat	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
9.	Persoanele care încep terapia cu inhibitori ai FNT	La excluderea tuberculozei active	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
10.	Persoanele tratate prin dializă		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
11.	Persoanele care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
12.	Persoanele care suferă de silicoză	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
13.	Persoanele adulte fără adăpost	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
14.	Persoanele care consumă droguri	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT, IGRA sau TBST pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
15.	Persoanele care fac abuz de alcool	Anua	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice.	Nu
16.	Persoanele cu tulburări de sănătate mintală	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
17.	Fumători activi	Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv	Nu

			pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice.	
18.	Migranți (externi)	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu

În funcție de situația epidemiologică din teritoriu, conducerea instituțiilor va reorganiza și ajusta grupele cu risc crescut pentru tuberculoză prin examinări țintite, conform recomandărilor specialiștilor.

Caseta 15. Screening-ul sistematic pentru tuberculoza activă

Screening-ul sistematic include următoarele componente:

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

Tabelul 8

Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT): administrare, citire și interpretare

Caracteristicile generale ale TCT	<ul style="list-style-type: none"> • Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este o metodă de detectare a infecției TB prin injectarea intradermică a derivatului proteic purificat (PPD). • Procedura implică injectarea unei combinații de antigene micobacteriene care declanșează un răspuns imun de hipersensibilitate de tip întârziat, măsurat prin indurația formată în milimetri. • Metoda standard utilizată este testul Mantoux. • Expunerea anterioară la <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sau vaccinarea BCG determină o reacție locală de hipersensibilitate în 24–72 ore, evidențiată prin indurație palpabilă la locul injectării. • Un rezultat pozitiv indică sensibilitate la antigenele <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, dar nu confirmă prezența sau evoluția spre TB activă. • O reacție TCT după vaccinarea anterioară BCG este de obicei mai slabă decât în cazul infecției naturale și poate rămâne pozitivă pentru câțiva ani. • Anumite condiții clinice (de ex. infecția cu HIV, malnutriția severă) pot suprima reacția TCT; un rezultat negativ nu exclude infecția sau TB activă. • La persoanele care trăiesc cu HIV, sau cei cu malnutriție severă sau altă boală gravă, indurația ≥ 5 mm se considerată pozitivă. • La copiii fără aceste condiții, o indurație ≥ 10 mm este interpretată ca pozitivă, indiferent de vaccinarea BCG anterioară.
Indicațiile testului	<p>Efectuarea TCT este obligatorie pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toate persoanele cu contact cunoscut în familie sau colectiv cu un caz activ de tuberculoză pulmonară; • Persoanele din grupele de risc care trebuie supuse testării sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase.

<p>Procedura de efectuare a testului cutanat la Tuberculinum* (TCT)</p>	<p>1. Pregătirea locului de injectare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localizați fața anterioară a treimii medii a antebrațului; • Așezați antebrațul cu palma în sus pe o suprafață fermă, bine luminată; • Selectați o zonă netedă a pielii, fără cicatrici, răni sau tatuaje.; • Curățați zona cu tampon îmbibat în alcool. <p>2. Pregătirea seringi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folosiți flacoane cu tuberculină PPD-S (5 UT/0,1 ml) sau PPD RT 23 (2 UT/0,1 ml), păstrate la 2–8°C, ferite de lumină directă; • Verificați data de expirare și asigurați-vă că flaconul conține tuberculină PPD-S (5 UT/0,1 mL) sau PPD RT 23 (2 UT/0,1 mL); • 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; • Curățați dopul flaconului cu tampon steril; • Aspirați 0,1 ml (5 UT sau 2 UT) tuberculină sau conform instrucțiunilor producătorului, eliminați aerul și picăturile în exces; • Injectați tuberculina în maxim 20 minute de la pregătire. <p>3. Administrarea tuberculinei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • În cazul apariției unei picături de sânge, ștergeți ușor cu tampon alcoolizat, fără a stoarce zona. <p>4. Verificarea locului de injectare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injecție corectă determină o papulă ischemică (indurație) de 6–10 mm diametru, cu aspect de „coajă de portocală”; • Papule mai mici de 6 mm impun repetarea testului, la o distanță de cel puțin 5 cm față de locul inițial; • Confirmarea tehnicii corecte: lipsa sângerării și apariția papulei.
<p>Evoluția reacției cutanate la Tuberculinum*</p>	<p>Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală.</p> <p>Reacția locală</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițial, poate apărea o reacție nespecifică, care persistă sau dispare în 24–48 de ore; • Testul este considerat pozitiv dacă la 72 de ore se observă formarea unei papule dermice dure, ușor ridicate deasupra planului pielii; • Culoarea papulei poate varia de la roz pal la roșu închis; • Papula își reduce dimensiunile în decurs de 4–7 zile;

	<ul style="list-style-type: none"> După dispariția papulei, poate persista o ușoară pigmentare și o descuamare fină (furfuracee); Rareori, pot apărea reacții locale mai severe: vezicule, ulcerații, adenopatie regională sau limfangită. <p>Reacția generală</p> <ul style="list-style-type: none"> Foarte rar pot apărea febră, astenie sau artralгии; Aceste manifestări sunt tranzitorii și dispar, de obicei, în 1–2 zile.
Citirea testului	<ul style="list-style-type: none"> Rezultatul testului se citește între 48 și 72 de ore după administrare, ideal la 72 de ore, când indurația este maximă, iar reacțiile nespecifice au dispărut; Se măsoară diametrul transversal al indurației folosind o riglă transparentă; Dacă este necesar, se marchează limitele indurației după ce punctele extreme ale diametrului au fost palpate și delimitate cu exactitate; Citirea și interpretarea rezultatelor trebuie realizate de personal medical experimentat, care va nota dimensiunea indurației și data citirii.
Înregistrarea testului	<ul style="list-style-type: none"> Notați locul administrării testului (antebraț drept sau stâng); Dacă nu apare indurație, înregistrați valoarea „0” (zero); dacă indurația este prezentă, înregistrați dimensiunea exactă în milimetri, fără a înregistra direct ca „pozitiv” sau „negativ”; Notați orice evenimente adverse locale apărute, precum vezicule, bule, limfangită, ulcerații sau necroză.
Interpretarea testului	<ul style="list-style-type: none"> TCT nu măsoară imunitatea față de tuberculoză, ci gradul de hipersensibilitate la tuberculină; Interpretarea rezultatului se face ținând cont de riscul individual de infecție cu <i>M. tuberculosis</i> și de riscul de progresie spre boală, precum și de dimensiunea indurației măsurate în milimetri; Nu există o corelație directă între dimensiunea indurației și probabilitatea prezenței tuberculozei active (valoarea predictivă pozitivă este scăzută) sau riscul de a dezvolta boala în viitor; Nu există o corelație între dimensiunea reacției TCT după vaccinare BCG și protecția față de tuberculoză; Interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu atenție, luând în considerare factorii de risc clinici individuali pentru a stabili pragul indurației considerate pozitive (ex. 5 mm, 10 mm sau 15 mm).
Reacția pozitivă	<p>Indurația cu diametrul ≥ 5 mm este considerată reacție pozitivă la:</p> <ul style="list-style-type: none"> persoanele care trăiesc cu HIV; persoanele cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor). <p>Indurația cu diametrul ≥ 10 mm este considerată reacție pozitivă la:</p> <ul style="list-style-type: none"> toate celelalte persoane (indiferent dacă au primit sau nu vaccinare BCG). <p>Observații la locul testării: Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulcerațiilor sau necrozei trebuie consemnată, deoarece poate indica un nivel crescut de hipersensibilitate la tuberculină și, implicit, prezența infecției TB.</p>

	<p>Notă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacția pozitivă la PPD indică infecția TB, dar nu confirmă prezența tuberculozei active; • Dacă testul este pozitiv, repetarea acestuia nu aduce informații suplimentare și nu este recomandată!
Reacția negativă (anergia)	<ul style="list-style-type: none"> • Testul negativ poate indica fie absența infecției cu <i>M. tuberculosis</i>, fie faptul că infecția este recentă și organismul nu a avut timp să dezvolte un răspuns imun vizibil la testul cutanat; • Există o perioadă „fereastră” de până la 12 săptămâni de la momentul infecției până la dezvoltarea imunității mediate celular, când testul poate fi negativ; • Majoritatea persoanelor cu rezultat negativ nu sunt infectate cu <i>M. tuberculosis</i>; • Persoanele cu afectare imunologică, în special cele care trăiesc cu HIV cu număr scăzut de celule T CD4 sau cele cu malnutriție severă, pot prezenta frecvent rezultate negative, chiar dacă sunt infectate (anergie); • Lipsa răspunsului imun mediat celular la tuberculină poate fi cauzată fie de lipsa sensibilizării anterioare, fie de anergie datorată suprimării imune.
Virajul tuberculinic	TCT pozitiv, apărut pentru prima dată după unul negativ, în urma primoinfecției tuberculoase.
Reacții fals-negative	<p>Pot fi determinate de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea sau interpretarea incorectă a testului; • Infecția HIV; • Infecție TB recentă (în 8-10 săptămâni de la expunere); • Forme severe de TB (de exemplu, TB diseminată, meningita TB); • Infecții virale (de exemplu, rujeolă, varicelă, virusul Epstein-Barr): • Vaccinat cu vaccinuri virale vii (în decurs de 6 săptămâni); • Malnutriție; • Infecții bacteriene (de exemplu, tifoidă, lepră, pertussis); • Medicamente imunosupresoare (de exemplu, glucocorticoizi); • Nou-născuți și sugari cu vârsta <6 luni; • Imunodeficiențe primare; • Boli ale țesutului limfoid (de exemplu boala Hodgkin, limfom, leucemie, sarcoidoză); • Hipoproteinemie; • Depozitarea necorespunzătoare a tuberculinei. <p>Notă. O reacție negativă TCT sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.</p>
Reacții fals-pozitive	<p>Pot fi cauzate de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a Tuberculinum*); • Interpretarea incorectă a reacției; • Vaccinarea anterioară BCG; • Infecția cu micobacterii nontuberculoase.
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> • TCT nu are contraindicații • Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ boli infecțioase acute;

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ boli cronice în faza de acutizare; ✓ perioada de convalescență; ✓ stări alergice acute; ✓ erupții cutanate; ✓ o luna de zile după orice vaccinare.
Incidente, accidente	Notă. Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a Tuberculinum*.

C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [1, 3, 8, 9, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 16. Procedurile de diagnostic în tuberculoza pulmonară (TB P)

- Colectarea datelor anamnestice;
- Examinarea clinică a pacientului;
- Examinarea sputei pentru detectarea *Mycobacterium tuberculosis* prin:
- Testul molecular Xpert MTB/RIF sau Ultra;
 - ✓ Microscopia;
 - ✓ Metoda culturală;
 - ✓ Alte metode moleculare genetice, după caz;
- Investigații radiologice:
 - ✓ Radiografia toracică (standard);
 - ✓ Tomosinteza;
 - ✓ Tomografia computerizată (CT), HRCT la indicații clinice specifice;
- Consilierea și testarea pentru markeri HIV.

Caseta 17. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului TB EP

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 moleculare 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 moleculare 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 Neciporenco, 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 18. Recomandări pentru culegerea anamnezei

Debutul bolii:

Debutul tuberculozei este variabil:

- Asimptomatic în 20–40% din cazuri, cu semne vizibile doar la investigațiile radiologice, descoperite ocazional;
- Debut acut în 30–40% din cazuri, cu hemoptizii (mai frecvent expectorații hemoptoice, până la hemoragii pulmonare) sau cu simptome ce mimează alte afecțiuni respiratorii acute (debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, pneumotorax spontan);
- Debut insidios, lent progresiv (aproximativ 40%), cu tuse minimă la început, seacă sau slab productivă, ulterior mucopurulentă.

Simptomele TB:

Sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă și includ:

- **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 general 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, hemoptizii (spută hemoptoică sau hemoptizii 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 parenchimoase 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 19. Examenul obiectiv în TB

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;
- ✓ amplitudine 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.

Caracteristicile formelor TB extrapulmonare

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului patologic	Examenul microbiologic
Pleurezia tuberculoasă	<ul style="list-style-type: none"> • Reprezintă cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei. • De regulă, pleurezia tuberculoasă este unilaterală. • Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri. • Debutul bolii este, de obicei, acut, cu posibilitatea unor prodrome denumite „impregnație bacilară”, dar poate evolua și insidios în unele cazuri. • Clinic, pacientul prezintă frecvent un junghi toracic, care poate iradia spre regiunea omoplatului, cu agravare la tuse și inspirație. • La examinarea fizică, se poate observa un hemitorace hipo- sau imobil, uneori dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau chiar absența murmurului vezicular la auscultație. • Radiografia pulmonară relevă o opacitate în câmpul inferior pulmonar, cu limita superioară concavă în sus, caracteristică unui epanșament neînchistat ce depășește 500–600 ml. În cazul unui revărsat lichidian mic, acesta poate fi vizualizat mai clar pe radiografia în proiecție laterală, când lichidul se revarsă în sinusul costo-frenic posterior, generând o opacitate în formă de menisc concav în sus, mobilă la respirație. • Ecografia toracică permite diferențierea între epanșamentul lichidian și consolidarea pulmonară, diagnosticul pleureziilor închistate și ghidarea puncției pleurale. • Examinarea HRCT precizează leziunile pleurale exsudative și cele pulmonare, oferind o localizare 	<ul style="list-style-type: none"> • Metode cu cel mai bun randament diagnostic: Puncția pleurală cu analiza lichidului pleural și Toracosopia cu prelevare de biopsii pleurale. • Aspecte histopatologice: Biopsiile efectuate în stadiul acut evidențiază granulații miliariforme, uniform distribuite pe întreaga pleură, formate din limfocite și celule epitelioide gigante. • Clasificarea efuziunii pleurale: Determinată prin criteriile Light (exsudat vs. transsudat). • Caracteristicile lichidului pleural în pleurezia tuberculoasă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tip: exsudat. ✓ Proteine totale > 30 g/l. ✓ Raport proteine pleurale / proteine serice > 0,5. ✓ LDH > 200 UI/l. ✓ Raport LDH pleural / LDH seric > 0,6. ✓ Glucoză scăzută în lichidul pleural (glicopleurie între 0,40–0,90 g/l). ✓ ADA (adenozin-deaminază) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultură bacteriologică: Pozitivitatea culturilor din lichidul pleural este redusă, cu rate ce nu depășesc aproximativ 10%. • Microscopie la BAAR: De regulă, rezultatul este negativ. • Testul molecular (Xpert MTB/RIF sau Xpert MTB/RIF Ultra) efectuat direct din lichidul pleural prezintă o sensibilitate moderată.

	topografică clară a leziunilor intrapulmonare asociate.	> 40 U/l. ✓ Citoză: 1000–2000 celule/mm ³ , cu >80% limfocite. În unele cazuri, exsudatul poate fi predominant neutrofilic.	
TB ganglionilor limfatici periferici (limfadenita tuberculoasă)	<ul style="list-style-type: none"> • Debut frecvent cu tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai adesea în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară. • Ganglionii limfatici sunt inițial discret măriți, ulterior se pot inflama și pot dezvolta traiect fistulos cu drenaj de material cazeos. • Simptomele sistemice apar mai rar. • Afectarea este mai frecventă la pacienții infectați cu HIV. • Afectarea pulmonară concomitentă poate fi prezentă sau absentă. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidențiază leziuni granulomatoase. • La pacienții infectați cu HIV, granuloamele lipsesc frecvent. • Analiza lichidului patologic. • Diagnosticul se stabilește prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală. 	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR sunt identificați microscopic în până la 50% dintre cazuri. • Cultura este pozitivă în aproximativ 70%–80% dintre cazuri.
Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă)	<ul style="list-style-type: none"> • Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. Notă: 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. • Leziunea debutează la unghiul anterosuperior sau anteroinferior al unui corp vertebral și se extinde către corpul vertebral adiacent, determinând distrugerea discului intervertebral. • În stadiile avansate, colapsul corpurilor vertebrale poate duce la apariția cifozei (gibbus). • Poate apărea un abces paravertebral „rece”: ✓ La nivelul coloanei toracice superioare, acesta se poate extinde până la peretele toracic, fiind perceput ca o tumoră. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă evidențiază modificări histologice caracteristice tuberculozei. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frotiurile, cultura și/sau testele moleculare din aspirat sau biopsat sunt, în majoritatea cazurilor, pozitive. • Confirmarea etiologiei se realizează prin cultură pozitivă și, în cazurile disponibile, prin teste moleculare cu detecția ADN-ului <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La nivelul coloanei lombare inferioare, se poate propaga către ligamentele inghinale sau se poate manifesta sub forma unui abces iliopsoas. • HRCT evidențiază leziunea caracteristică și poate sugera etiologia, însă diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori. 		
Tuberculoza osteoarticulară	<ul style="list-style-type: none"> • Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul articulațiilor solicitate gravitațional, în ordinea: intervertebrale, coxofemorale, tibiofemorale. • Debutul este, de obicei, sub forma unei monoartrite, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, însă cu semne generale de impregnare bacilară. • <u>Manifestări clinice:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Durere, de intensitate moderată, ameliorată prin repaus. ✓ Impotență funcțională datorată durerii și contracturii musculare. ✓ Dificultăți la mers și șchiopătat în artritele membrelor. ✓ Mobilitate articulară diminuată. • <u>Semne radiologice:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Estomparea conturilor osoase, mai pronunțată la copil. ✓ Semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă. ✓ În stadiile avansate: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Distrucție cartilaginoasă completă. ✓ Distrucții osoase extinse. ✓ Laxitate ligamentară. ✓ Subluxația extremităților osoase. 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza lichidului sinovial: Lichid de tip inflamator: aspect tulbure, cu număr crescut de leucocite. • Examen histopatologic: Evidențiază prezența granulomului tuberculos, caracteristic infecției cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic și cultura din lichidul sinovial pot fi pozitive. • Testele molecular-genetice efectuate din aspiratul lichidului sinovial pot fi, de asemenea, pozitive. <p>Notă: Sensibilitatea testelor molecular-genetice este mai mare atunci când sunt efectuate din biopsia țesutului sinovial.</p>
Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și	<p><u>Semne clinice și evoluție:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Afecțiunea este depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar apare și la adulți, în special la cei infectați cu HIV. 	<p>Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) în meningita tuberculoasă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Număr crescut de celule: 200– 	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR pot fi identificați pe frotiul direct din sedimentul LCR în aproximativ

<p>tuberculomul)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evoluția este progresivă, cu debut caracterizat prin: subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne, urmate de instalarea treptată a cefaleei, grețurilor și vărsăturilor. • Semnele meningiene sunt, la debut, discrete. • Poate apărea afectarea nervilor cranieni (cel mai frecvent: II, VII, VIII). • Se poate dezvolta hidrocefalie. • Procesul inflamator poate determina vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase. <p>Notă: Evoluția caracteristică este de 1–2 săptămâni, mai lentă decât în meningitele bacteriene.</p> <p><u>Aspecte imagistice</u></p> <p><u>Meningită tuberculoasă:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrarea cisternelor de la baza creierului (apare în primele luni ale bolii). • Priză de contrast intensă și omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor silviene și șanțurilor corticale. <p><u>Tuberculom cerebral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leziune corticală sau subcorticală, unică sau multiplă, rotundă sau polilobată („aspect de ciorchine de strugure”). • Densitate spontană izo- sau discret hiperdensă, rar calcificată. • Priză de contrast nodulară sau inelară. • Înconjurată de edem perilezional. 	<p>700/mm³, cu predominanță limfocitară, deși în faza inițială pot predomină neutrofilele.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentrație crescută a proteinelor: 1–4 g/l (100–400 mg/dl). • Nivel scăzut al glucozei și clorurilor. • Reacția Pandy pozitivă. • Prezența „pânzei de păianjen” (formarea fibrinei). 	<p>20% din cazuri; frecvența crește prin repetarea puncțiilor lombare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Culturile din LCR au o rată diagnostică de până la 80%. • Testele molecular-genetice pot confirma prezența <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.
<p>Tuberculoza genito-urinară</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este una dintre cele mai frecvente localizări extrapulmonare, fiind de obicei o formă secundară, cu afectare posibilă a rinichilor, ureterelor, vezicii urinare și organelor genitale. • Evoluția este lentă, simptomele putând apărea chiar și după 10–15 ani de la infecția pulmonară primară. 	<p>Analize de laborator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a urinei este patologică în aproximativ 90% dintre cazuri, evidențiind piurie și hematurie. • Prezența piuriei cu uroculturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile din trei probe matinale consecutive de urină asigură un diagnostic definitiv în aproape 90% dintre cazuri.

- Deși ambii rinichi pot fi colonizați, boala clinică apare frecvent la un singur rinichi.
- Granuloamele tuberculoase se pot extinde, afectând sistemul pielocaliceal, ureterele și vezica, producând leziuni distructive, stricturi și abcese cronice.
- Tuberculoza vezicală este a doua ca frecvență după tuberculoza renală și poate duce la complicații precum reflux vezico-ureteral, hidronefroză și cicatrizări locale.
- Localizările genitale includ epididimul, testiculele (prin extensie directă), și mai rar prostata (prin diseminare hematogenă). Infertilitatea este o complicație frecventă.
- Aproximativ 85% dintre pacienți au concomitent tuberculoză renală. La femei, pot fi afectate trompele uterine și uterul, provocând stricturi și infertilitate.
- Tuberculoza ureterală poate produce stricturi segmentare sau totale, cu risc de hidronefroză.
- Hipertensiunea reno-genă este mai frecventă la pacienții cu această localizare tuberculoasă.

Tabloul clinic:

- Simptomele sunt adesea nespecifice, cronice și intermitente, pacientul le percepe ocazional și rareori acordă atenție specială.
- Boala poate fi confundată cu infecții urinare recurente, refractare la tratamentul antibiotic convențional.
- Cele mai frecvente simptome, în ordine descrescătoare, includ:
 - ✓ Cistită;
 - ✓ Poliurie (inițial diurnă, apoi nocturnă);
 - ✓ Disurie;
 - ✓ Durere suprapubiană;
 - ✓ Piurie;
 - ✓ Febră;
 - ✓ Senzație imperioasă de urinare (dacă vezica este afectată);

negative și urină acidă reprezintă un semn sugestiv pentru tuberculoză genito-urinară.

Biopsie:

- Recoltarea fragmentelor bioptice este recomandată din ulcerele genitale, tuberculii vezicali (mai ales dacă sunt situați departe de orificiile uretrale) sau alte leziuni suspecte, mai ales în prezența semnelor sugestive pentru malignitate.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durere testiculară, ulcere genitale. • De multe ori, pacienții sunt asimptomatici. Infertilitatea inexplicabilă la ambele sexe poate fi un indicator al tuberculozei genito-urinare. <p>Investigațiile în tuberculoza genito-urinară</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Radiografie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiografiile toracice sau ale coloanei vertebrale pot evidenția leziuni tuberculoase vechi sau active, însă în peste 50% din cazuri radiografia toracică este normală. ✓ La nivelul rinichilor, ureterelor și vezicii urinare, calcificările apar în circa 50% din cazuri, fiind adesea intraluminale. • <u>Pielografie cu substanță de contrast și cistografie pe gol:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Teste diagnostice standard, cu o sensibilitate de până la 95%. ✓ Permit evaluarea gradului de extindere și severitate a bolii. • <u>Ecografie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evidențiază leziuni chistice sau cavitare, hidronefroză, cicatrici corticale și abcese perirenale. ✓ Metodă sensibilă și utilă pentru diagnosticul tuberculozei testiculare. ✓ La femei, poate arăta îngroșări ale omentului/peritoneului, tuberculi peritoneali, cavități pelvine și bride de adeziune. • <u>Ultrasonografie transrectală cu rezoluție înaltă:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tehnică non-invazivă recomandată în cazurile de infertilitate masculină cu oligospermie severă sau azospermie și volum redus al ejaculatului. ✓ Permite evaluarea veziculelor seminale, ductelor ejaculatorii și prostatei. • <u>Pielografie retrogradă:</u> 		
--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Indicație limitată, utilizată rar, exceptând pacienții cu insuficiență renală. • <u>Tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Indicație în stadii avansate pentru evaluarea gradului de afectare și extindere. ✓ Sensibilă pentru diagnosticarea calcificărilor și îngroșărilor peretelui ureteral și vezical. • <u>Angiografie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilizată în cazuri cu leziuni focale ce pot imita tumori renale sau când se ia în considerare nefrectomia. ✓ Permite diagnosticarea leziunilor avasculare. 		
Tuberculoza abdominală	<p><u>Forme frecvente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tuberculoza</u> peritoneală și a nodulilor limfatici (cea mai comună). • Implicarea intestinului subțire și cecului. <p><u>Manifestări frecvente la debut:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durere abdominală, uneori asemănătoare celei din apendicită. • Diaree. • Constipație. • Hematochezie. • Palparea unei formațiuni abdominale. <p><u>Semne asociate afectării peretelui intestinal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră. • Scădere ponderală. • Transpirații nocturne. <p><u>Caracteristici clinice suplimentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerațiile și fistulele pot imita boala Crohn. • Fistulele anale necesită evaluare pentru tuberculoză rectală. • Durerea abdominală nespecifică, febra și ascita trebuie să ridice suspiciunea de peritonită tuberculoasă. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul poate fi confirmat prin examen histologic și prin culturile efectuate din probele prelevate intraoperator. • Laparoscopia sau laparotomia evidențiază implicarea difuză a peritoneului. • Caracteristicile lichidului peritoneal exsudativ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gradient albumină ascită/ser < 1,1 g/dl; ✓ Concentrație scăzută de glucoză și LDH; ✓ Predominanța limfocitelor; ✓ Nivel crescut al adenosindeaminazei (ADA). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura și testele molecular-genetice efectuate pe biopsiatele peritoneale sunt frecvent pozitive. • În contrast, cultura și testele molecular-genetice din lichidul peritoneal sunt adesea negative.

	<p><u>Investigații imagistice:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM și CT pot prezenta imagini variate, cu caracteristică comună fiind implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici. 		
<p>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este frecventă la pacienții infectați cu HIV. • Debutul este subacut sau acut, manifestat prin: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Febră, ✓ Durere retrosternală, ✓ Zgomote cardiace asurzite, ✓ Frecătură pericardică. • Poate apărea acumularea unui revărsat pericardic, cu simptome cardiovasculare progresive și semne de tamponadă cardiacă. • Revărsatul hemoragic este frecvent întâlnit. • Radiografia toracică evidențiază arcuri cardiace estompate și un siluetaj tip „carafă” când lichidul depășește 200 ml. • Ecocardiografia confirmă prezența lichidului în spațiul pericardic (spațiu fără ecou între pericard și endocard), determină volumul lichidului și evidențiază îngroșarea pericardului. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revărsatul pericardic este exsudativ și prezintă un număr crescut de leucocite, cu predominanță a mononuclearelor. • Parametrii biochimici caracteristici: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Raport proteine lichid/proteine ser > 0,5; ✓ Raport LDH lichid/LDH ser > 0,6; ✓ Glucoză scăzută comparativ cu nivelul seric; ✓ Nivel crescut al adenosindeaminazei (ADA). • Examenul histopatologic al fragmentelor bioptice de pericard relevă prezența granulomelor, cu o rată de pozitivitate de aproximativ 70%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile din lichid pericardic identifică <i>Mycobacterium tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, biopsia având o rată mai mare de pozitivitate. • Testele PCR permit identificarea rapidă a ADN-ului <i>M. tuberculosis</i> din cantități mici (doar 1 μl) de lichid pericardic.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Tabelul 10

Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
<p>Examenul radiologic OCT: Reprezintă o metodă importantă de diagnostic, mai ales la persoanele cu teste microbiologice negative.</p>	<p>Prezența următoarelor modificări sugestive pentru tuberculoză:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infiltrate pulmonare; • leziuni cavitare/distructive ale țesutului pulmonar; • adenopatii intratoracice; • tuberculom; • pleurezie; • modificări fibroase pulmonare. 	O	O	O
<p>Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor: (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)</p>	<p>Modificări sugestive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zone de distrucție osoasă; • osteoporoză localizată; • semne de artrită tuberculoasă. 	R	O	O
<p>Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast</p>	<p>Poate evidenția modificări sugestive pentru procese inflamatorii tuberculoase, cu sau fără distrucție tisulară.</p>	R	O	O
<p>Analiza sputei și/sau a altor lichide biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă examinarea microscopică directă pentru bacili alcoolo-acido-rezistenți (BAAR) din cel puțin 2 probe de spută sau alte lichide biologice relevante. • Rezultatele pozitive sunt sugestive pentru tuberculoză în următoarele situații clinice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoza pulmonară cu evoluție clasică – spută pozitivă la BAAR. ✓ Co-infecția TB/HIV – spută pozitivă la BAAR. ✓ Tuberculoza multidrorezistentă (TB MDR) – spută pozitivă la BAAR. 	-	O	O

	✓ Tuberculoza extrapulmonară (TB EP) – lichide biologice (pleural, LCR, urină, etc.) pozitive la BAAR.			
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metode molecular-genetice rapide	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea MBT în lichidele biologice. • TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente. 	-	O	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea MBT în lichidele biologice. • TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente. 	-	O	O
Pulsoximetrie	<ul style="list-style-type: none"> • Poate evidenția scăderea saturației oxigenului (hipoxemie) la pacienții cu afectare pulmonară moderată sau severă, sugerând extinderea procesului patologic, fără a fi specifică pentru tuberculoză. 	O	O	O
Termometrie (măsurarea temperaturii corpului)	<ul style="list-style-type: none"> • Poate evidenția febră sau subfebrilitate prelungită, manifestări frecvente în tuberculoză, în special în formele active ale bolii. Nu este specifică pentru TB, dar susține suspiciunea clinică în contextul altor semne și simptome. 	O	O	O
PEF-metrie	<ul style="list-style-type: none"> • Poate evidenția scăderea fluxului expirator în cazul afectării pulmonare extinse, stenozele bronșice sau limitării funcției respiratorii. Nu este specifică pentru tuberculoză, dar poate sugera alterarea funcției pulmonare în contextul bolii. 	O	O	O
Tomografia computerizată Indicații: <ul style="list-style-type: none"> • Necesitatea diagnosticului diferențial. • Evaluarea oportunității tratamentului chirurgical. • Suspiciunea de tuberculoză pulmonară, extrapulmonară sau generalizată. • Suspect cu statut HIV pozitiv. 	Modificări sugestive pentru tuberculoză identificate prin TC: <ul style="list-style-type: none"> • Procese infiltrative, diseminate sau destructive la nivelul parenchimului pulmonar. • Adenopatii intratoracice. • Prezența semnelor de pleurezie. • Leziuni la nivelul aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar sau sistemului nervos central. 	-	O	O

<p>Fibrobronhoscopia (FBS)</p> <p>Indicații:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vizualizarea și evaluarea stării mucoasei bronșice. • Prelevarea de probe pentru examinări ulterioare: citologică, microbiologică, micologică. • Biopsia mucoasei bronșice. • Efectuarea lavajului bronșic. • Diagnosticul diferențial cu alte patologii bronhopulmonare. • Tratatamentul unor complicații (ex. evacuarea secrețiilor). 	<p>Constatări fibrobronhoscopice sugestive pentru tuberculoză: FBS permite identificarea extinderii (difuză sau parțială) și gradului procesului inflamator bronșic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gradul I – mucoasa bronșică roz-pal, acoperită cu mucus; nu sângerează; se evidențiază desenul vascular submucos. • Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată; sângerează; acoperită cu secreții purulente sau mucopurulente. • Gradul III – mucoasa bronșică și traheală îngroșată, violacee; sângerează ușor; acoperită parțial cu secreții, unele bronhii fiind obstructate de conținut purulent. 	R	R	R
<p>Analiza generală a sângelui</p> <p>Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permite aprecierea activității procesului patologic. • Evidențiază prezența sindromului policitemic. 	<p>Modificări sugestive în tuberculoză:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematocrit crescut: >47% la femei și >52% la bărbați – indică hipoxemie cronică. • Leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga. • Limfocitoză. • VSH crescut – frecvent în TB activă. • Sindrom policitemic, caracterizat prin: <ul style="list-style-type: none"> ✓ creșterea numărului de eritrocite, ✓ creșterea vâscozității sanguine, ✓ majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, ✓ scăderea VSH. <p>Notă: Modificările analizei generale a sângelui nu sunt patognomonice pentru tuberculoză. Ele trebuie interpretate în contextul tabloului clinic, radiologic și microbiologic. Totuși, pot susține diagnosticul și orienta clinicianul asupra activității procesului tuberculos sau a complicațiilor asociate (ex. hipoxemie cronică, inflamație activă).</p>	O	O	O

<p>Examenul biochimic al sângelui Rol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificarea comorbidităților (diabet zaharat, insuficiență renală, afecțiuni hepatice etc.). • Aprecierea gradului afectării țesutului hepatic, renal și metabolic. 	<p>Parametri recomandați:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transaminaze hepatice (ALT, AST). • Proteina C reactivă (CRP). • Hemoglobina glicată (HbA1c). • Uree și creatinină. • Glicemie. • Alte investigații conform contextului clinic. <p>Modificări sugestive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transaminaze crescute – pot indica afectare hepatică (comorbidități, reacții adverse medicamentoase). • CRP crescută – marker nespecific de inflamație, util în aprecierea activității procesului infecțios. • Glicemie și HbA1c crescute – indică diabet zaharat sau control glicemic precar. • Uree și creatinină crescute – sugerează insuficiență renală. <p>Notă: Modificările biochimice nu sunt specifice pentru tuberculoză, dar sunt utile pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aprecierea severității procesului inflamator, • depistarea comorbidităților, • monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului antituberculos. 	O	O	O
<p>Coagulograma Indicații:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienți cu procese distructive pulmonare masive. • Prezența hemoragiilor pulmonare sau hemoptiziilor. 	<p>Modificări sugestive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abateri ale indicilor coagulării sanguine (ex. timp de protrombină, INR, fibrinogen, APTT), care pot orienta asupra riscului hemoragic sau trombotic. <p>Notă: Investigația nu este specifică pentru tuberculoză, însă are importanță în evaluarea complicațiilor hemoragice și în stabilirea conduitei terapeutice (inclusiv indicația pentru corecția coagulării sau tratamentul chirurgical).</p>	-	R	O
<p>Testarea la markerii HIV Indicații:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se efectuează tuturor pacienților suspecți sau confirmați cu tuberculoză, în scopul depistării cazurilor de co-infecție 	<p>Metode utilizate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test ELISA pentru determinarea anticorpilor anti-HIV și a antigenelor. • Determinarea antigenului p24 – rezultat pozitiv în faza acută a infecției HIV. 	O	O	O

TB/HIV.	Notă: Testarea HIV este esențială pentru stabilirea diagnosticului de co-infecție TB/HIV și pentru inițierea precoce a terapiei antiretrovirale.			
Testul LF-LAM (Lipoarabinomannan în urină) Rol și indicații: <ul style="list-style-type: none"> • Test de diagnostic suplimentar la persoanele care trăiesc cu HIV. • Detectează antigenul micobacterian lipoarabinomannan (LAM) în urină prin imunocaptură. • Util pentru diagnostic rapid al tuberculozei, mai ales în situații urgente în care confirmarea promptă este esențială pentru supraviețuirea pacientului. 	Recomandări pentru utilizare: <ul style="list-style-type: none"> • Toate persoanele care trăiesc cu HIV și prezintă semne sau simptome sugestive pentru tuberculoza pulmonară (TB P) trebuie să aibă cel puțin o probă prezentată pentru un test molecular rapid recomandat de OMS (spută la adolescenți, mase fecale, aspirat nazofaringian sau aspirat gastric la copii). • Deciziile terapeutice pot fi inițiate pe baza rezultatului LF-LAM, în așteptarea rezultatelor altor teste de diagnostic. • LF-LAM trebuie utilizat ca test suplimentar și completare a raționamentului clinic, nu ca înlocuitor al altor teste sau pentru screening. 	-	O	O
Analiza histologică a fragmentelor de țesut Indicații: <ul style="list-style-type: none"> • Suspecție de tuberculoză extrapulmonară (TB EP), în special afectarea sistemului genito-urinar, ficatului, altor organe și țesuturi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea granuloamelor caracteristice procesului tuberculos. • Confirmarea diagnosticului în cazurile în care testele microbiologice sau moleculare nu sunt suficiente. Notă: Analiza histologică oferă dovada patognomonică a TB EP și poate ghida decizia terapeutică, fiind complementară investigațiilor bacteriologice și moleculare.	-	O	O
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) Indicații: <ul style="list-style-type: none"> • Suspecție de pleurezie tuberculoasă sau tuberculoză abdominală. 	Interpretarea rezultatelor: <ul style="list-style-type: none"> • Lichid pleural: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ADA >40 U/l: sugestiv pentru TB, cu sensibilitate 90–100% și specificitate 89–100%. ✓ Specificitatea crește dacă ADA >50 U/l și raportul limfocite/neutrofile >0,75. • Lichid peritoneal: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ADA >39 U/l: poate indica TB, dar sensibilitatea este mai mică decât în lichidul pleural. 	-	-	O

	<p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. • Pacienții infectați cu HIV sau cei deja tratați cu medicamente antituberculoase pot prezenta niveluri mai mici de ADA. 			
Analiza generală a urinei	<ul style="list-style-type: none"> • În general, analiza generală a urinei este neinformativ pentru tuberculoză. • Poate oferi indicii în faze incipiente ale patologiei renale tuberculoase. <p>Modificări posibile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie. • Prezența unor elemente izolate de leucocite și eritrocite. <p>Notă: Modificările menționate pot orienta către suspiciunea unui proces specific în rinichi, dar nu sunt diagnostice pentru tuberculoză.</p>	O	O	O
Notă. O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.				

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Tuberculoza nu are simptome patognomonice și se caracterizează printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Diversitatea manifestărilor clinice reflectă afectarea funcțională a diferitelor sisteme, combinate cu semne locale determinate de modificările specifice și paraspecifice, generând un tablou clinic variat, cu predominanța unor semne în funcție de localizarea și evoluția bolii.

Tabelul 11

Diagnosticul diferențial al opacităților hilare

Substrat morfologic	Afecțiuni	Elemente de diferențiere
Vasculare	<p>Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale.</p> <p>Vase pulmonare ectatice.</p> <p>Șunturi stânga/dreapta (DSV/ DSA).</p> <p>Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale.</p>	<p>HRCT cu contrastare, HRCT în regim angiografic</p> <p>Ecocardiografie Doppler</p>
Ganglionare (adenopatiile hilare)	<p>Adenopatii nespecifice: 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>Tumorale: 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>Sarcoidoza</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>Fibroza interstițială idiopatică. Pneumonite interstițiale</p>	<p>Clinic: dispnee progresivă, hipocratism digital, crepitante sonore</p> <p>Modificări funcționale restrictive</p> <p>Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) - aspect specific variantei clinice</p> <p>HRCT</p>

	Hemosideroza pulmonară idiopatică	Triada clinică: <ol style="list-style-type: none"> 1. anemie; 2. hemoptizie; 3. infiltrate pulmonare. Aspectul clinic (asocierea sindromului anemic sever cu manifestări pulmonare – hemoptizia. Aspectul paraclinic: anemie severă, microcitară, hipocromă hiposidermică; HRCT Modificări radiologice pulmonare – aspect de „geam mat“ sau de „aripi de fluture“. 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.
Infecții bronho-pulmonare	Pneumonii cu localizare hilară și perihilară	Examen microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	Tumori mediastinale Hipertrofie de timus Anevrism de aortă ascendentă Deformări vertebrale	Bronhoscopie. Examen radiologic în 2 incidente Ecocardiografie Doppler HRCT cu contrast TS digitală

Caseta 20. Diagnostic diferențial în cazurile de TB neconfirmate bacteriologic

În general, evidențierea *M. tuberculosis* în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazurile în care testele pentru *M. tuberculosis* sunt negative, este necesară diferențierea tuberculozei de următoarele afecțiuni:

Pneumonii	<ul style="list-style-type: none"> • Debut acut. • Febră. • Leucocitoză • Răspuns bun la tratament antibiotic. • Evoluție radiologică favorabilă. <p>Notă. La pacienții HIV pozitivi, pneumonia cu <i>Pneumocystis carinii</i> poate imita clinic tuberculoza, motiv pentru care sunt necesare investigații suplimentare, inclusiv examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și examinare microscopică pentru <i>Pneumocystis</i>.</p>
Bronșiectazii	<u>Manifestări clinice:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tuse cu expectorație purulentă, în cantitate mare. • Leucocitoză. • Debutul apare frecvent pe fundalul sau după infecții respiratorii acute. <u>Examen auscultator:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Raluri subcrepitante, ronflante și sibilante. <u>Investigații imagistice (HRCT):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Semnul inelului în pecete (ring sign). • Semnul șinelor de tramvai (tram-track sign).

	<ul style="list-style-type: none"> • Semnul „degetului de mănușă” (finger-in-glove sign). • Dilatări bronșice, imagini cavitare, opacități nodulare. • Semne de bronșiolită.
Abces pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestări clinice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuse cu expectorație purulentă abundentă. ✓ Semne inflamatorii: leucocitoză, creșterea proteinei C reactive (CRP). • Investigații paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiografie toracică: imagine cavitară caracteristică. ✓ HRCT: detalii ale cavității și țesutului pulmonar adiacent. ✓ Examen microbiologic: identificarea agentului patogen din spută sau lichid bronhoalveolar.
Astm bronșic	<ul style="list-style-type: none"> • Debut frecvent în copilăria fragedă sau adolescență. • Antecedente de atopie: dermatită atopică, rinită alergică (marș atopic). • Anamneză alergologică pozitivă în familie. • Predominanță a acceselor nocturne și/sau matinale. • Eozinofilie în sânge și/sau spută. • Creșterea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/sau Ig E specifice pentru alergeni. • Spirometrie: semne de obstrucție reversibilă după bronhodilatatoare. • Radiografie toracică: la debut, normală; în evoluție îndelungată, semne de emfizem și pneumofibroză.

Diagnosticul diferențial al infiltratului rotund tuberculos, tuberculomului pulmonar cu alte afecțiuni pulmonare rotunde

Semnul	Infiltrat tuberculos rotund	Tuberculom pulmonar	Hamartom și condrom
Vârsta și sexul	✓ Femei = bărbați ✓ Preponderent până la 40 de ani	✓ Femei = bărbați ✓ Preponderent până la 40 de ani	Preponderent bărbați după 40 de ani
Debutul bolii	✓ Acut ✓ Subacut ✓ Latent	Latent	Latent
Acuze	Simptome de intoxicație (la debut acut și subacut)	Uneori simptome de intoxicație	✓ Hamartomul intrapulmonar - fără acuze ✓ Hamartomul intrabronșial - tuse ✓ Hemoptizie
Datele examenului fizic	Neînsemnate, adesea lipsesc	Neînsemnate, adesea lipsesc	Neînsemnate, adesea lipsesc
Sputa	✓ Cantități mici ✓ <i>M. tuberculosis</i> + în faza distructivă	✓ Cantități mici ✓ <i>M. tuberculosis</i> + în faza distructivă	Cantități mici, fără elemente patologice
Analiza generală a sângelui și VSH	În faza acută: • leucocitoză moderată; • devierea neutrofilelor spre stânga; • VSH accelerată.	În acutizare: • devierea neutrofilelor spre stânga; • VSH normal sau accelerată.	✓ Hamartomul intrapulmonar normal ✓ Hamartomul intrabronșic - VSH accelerată
Proteinele serice	✓ Micșorarea moderată a nivelului albuminelor ✓ Creșterea nivelului α -2 globulinelor	✓ Micșorarea neînsemnată a nivelului albuminelor ✓ Creșterea nivelului α -2 și γ -globulinelor	Normă
TCT	Pozitiv	Pozitiv, adesea reacții hiperergice.	Pozitiv sau negativ
Citologia punctatului pulmonar	Elementele granulomului tuberculos cazeos	Elemente de granulom tuberculos cazeos	Elementele hamartomului
Imaginea radiologică și localizarea procesului	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)
Evoluția bolii	✓ Resorbție lentă ✓ Indurație ✓ Procese distructive	✓ Micșorarea lentă a dimensiunilor ✓ Status idem ✓ Distrucție	✓ Status idem ✓ Creștere lentă

Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB

criteriu	Tuberculoză	Micoplasma	Virală	Parapneumonică	Neoplazică	Mezoteliom	Pancreatică
Debut și manifestări clinice	Acut sau insidios; febră; tuse; junghi toracic	Acut; tuse; cefalee; mialgii	Acut; dureri toracice după sindrom viral	Pneumonie în antecedente sau concomitentă	Insidios; dispnee, tuse, scădere în greutate; frecvent la >60 ani	Bărbați <60 ani; expunere la asbest; dureri toracice; dispnee	Dureri abdominale; vomă; febră
Aspect radiologic	Lichid pleural moderat, unilateral, mobil; leziuni parenchimotoase în ~30% din cazuri	Lichid moderat, unilateral; infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Lichid puțin, unilateral; infiltrat pulmonar ±; adenopatie hilară ±	Lichid moderat, de aceeași parte cu pneumonia; tendință spre închistare	Unilateral sau bilateral; cantitate mare; refacere rapidă după evacuare	Abundent, unilateral; CT: îngroșări neregulate ale pleurei viscerale	Unilateral (60%) sau bilateral (10%)
Aspect lichid pleural	Seros; ~5000 limfocite/ml; limfocite >80%	Exsudat limfocitar, mic-mediu, bilateral	Exsudat limfocitar, mic-mediu, bilateral	Exsudat steril sau turbure/purulent; leucocite 20.000 (200–100.000); pH < 7,2	Seros sau hemoragic; 2500–4000 mononucleare	Seros sau hemoragic; 5000 mononucleare	Turbure ± hemoragic; 1000–50.000 polimorfonucleare
Proteine g/l	> 30 g/l	> 30 g/l	> 30 g/l	> 30 g/l	> 30 g/l	> 30 g/l	> 30 g/l
LDH UI/l, valori medii	~700 UI/l	~700 UI/l	~700 UI/l	> 1000 UI/l	> 1000 UI/l	~600 UI/l	Exsudat
Glucoza în lichidul pleural comparativ cu cea serică	Egală sau scăzută	Egală	Egală	Scăzută	Scăzută	Scăzută	Egală
Teste suplimentare	ADA > 40 U/l	Teste serologice pentru <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR din frotiu nazofaringian	Hemoculturi, sputoculturi	Citologie, bronhoscopie, biopsii	Acid hialuronic în lichid	Amilază serică
Diagnostic pozitiv	Granulom tuberculos la biopsie; Xpert MTB/RIF pozitiv în 25–30%; cultură pozitivă în ~1/3 cazuri	Confirmare serologică; răspuns la macrolide	Confirmare prin PCR viral	Evoluție favorabilă sub antibioterapie; eventual drenaj	Celule atipice (10–80%); metastaze în alte localizări	Examen histologic fragment pleural; acid hialuronic crescut	Amilază crescută în lichid pleural
Aspecte evolutive	Variabile; în funcție de răspuns la tratament	Favorabilă sub macrolide	Favorabilă sub tratament simptomatic	Favorabilă sub antibioterapie ± drenaj	Nefavorabilă; abordări paliative	Nefavorabilă; abordări chirurgicale/paliative	Evoluție variabilă; depinde de controlul bolii pancreatice

Caseta 21. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [3, 5, 6, 8, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]

- Estimarea riscului pacientului pentru evoluția bolii și apariția complicațiilor.
- Determinarea severității tuberculozei (pulmonară, extrapulmonară sau generalizată).
- Investigarea obligatorie pentru stabilirea criteriilor de spitalizare.
- Diagnosticul maladiilor concomitente, cum ar fi:
 - ✓ diabet zaharat, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, neoplazii;
 - ✓ etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal;
 - ✓ infecția HIV și alte comorbidități relevante.
- Elaborarea unui algoritm de tratament individualizat în funcție de severitatea bolii și comorbidități.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare și de externare

Managementul pacienților cu tuberculoză necesită un echilibru între necesitatea îngrijirii clinice adecvate și asigurarea continuității tratamentului în condiții de siguranță pentru pacient și comunitate. În majoritatea cazurilor, TB poate fi tratată eficient în condiții de ambulator, cu măsuri adecvate de control al infecțiilor și monitorizare atentă de către personalul medical. Spitalizarea pacienților cu tuberculoză activă este indicată doar în situațiile specifice în care tratamentul în condiții de ambulator nu este posibil sau există un risc semnificativ pentru pacient ori pentru alte persoane. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), **spitalizarea pacienților cu TB trebuie limitată la perioada în care este strict necesară**, în timp ce majoritatea tratamentului trebuie efectuată în regim de ambulator, cu monitorizare medicală continuă și suport adecvat.

Tabelul 14

Spitalizarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de ftiziopneumologie

Criterii pentru spitalizare	Algoritmul decizional pentru spitalizarea pacienților cu tuberculoză
<ul style="list-style-type: none"> • Boală TB severă sau complicată: TB miliară, meningită TB, forme extrapulmonare severe ce necesită îngrijiri de specialitate. • Tuberculoză rezistentă la medicamente: 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 ambulator). • Detresă respiratorie severă: hipoxie, insuficiență respiratorie ce necesită oxigenoterapie, ventilație mecanică sau alte măsuri de susținere. • Incapacitatea de a adera la tratament în condiții de ambulator: imposibilitatea asigurării DOT/VST. • Comorbidități asociate necontrolabile în condiții de ambulator: HIV/SIDA, malnutriție severă, afecțiuni imunosupresoare, alte boli grave concomitente. • Reacții adverse severe la tratamentul antituberculos necontrolabile în condiții de ambulator (afectare hepatică severă, psihoze, reacții alergice majore). • Risc ridicat de transmitere: forme contagioase (TB cavitara, frotiu pozitiv), în situațiile în care măsurile de control al infecțiilor nu pot fi asigurate în condiții de ambulator. 	<p>Decizia de spitalizare se bazează strict pe necesitatea medicală și se aprobă prin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • evaluarea clinică și epidemiologică a pacientului de către medicul ftiziopneumolog; • aprecierea bunăstării pacientului și a necesității de monitorizare medicală sporită; • analiza capacității de asigurare a tratamentului în condiții de ambulator și a măsurilor de protecție în comunitate; • consultarea, atunci când este necesar, cu autoritățile de sănătate publică. <p>Spitalizarea se menține doar pe durata necesară stabilizării stării pacientului sau până la înlăturarea riscului epidemiologic.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Factori sociali majori (lipsa adăpostului, abuz de substanțe, risc crescut de abandon terapeutic). • Incertitudine diagnostică: necesitatea unor investigații invazive (bronhoscopie, biopsie). 	
--	--

Tabelul 15

Externarea pacienților cu tuberculoză din staționarele de ftiziopneumologie

Criteria pentru externare	Continuitatea îngrijirii post-externare
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuarea sindromului de impregnare infecțioasă și a insuficienței respiratorii: normalizarea temperaturii, frecvenței respiratorii și ameliorarea SaO₂. • Toleranță satisfăcătoare la regimul antituberculos prescris. • Negativarea bacteriologică: cel puțin două probe consecutive de spută negative la microscopie (zile diferite) pentru pacienți anterior pozitivi, împreună cu ameliorare clinică clară și complianță bună la tratament. 	<p>Continuitatea tratamentului trebuie asigurată prin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • coordonarea dintre staționarul și serviciul ftiziopneumologic teritorial; • monitorizare lunară clinică, microbiologică și radiologică conform PCN; • identificarea precoce a reacțiilor adverse; • suport social și psihologic continuu; • implicarea lucrătorilor comunitari și ONG-urilor specializate, acolo unde este necesar.

C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 22. Tratament medicamentos antituberculos

Scop: Asigurarea vindecării complete a pacienților cu tuberculoză și prevenirea transmiterii bolii, prin administrarea unui tratament eficient, sigur și adecvat fiecărui caz.

Obiective:

- Vindecarea pacienților cu TB și restabilirea capacității lor funcționale.
- Reducerea riscului de recidivă prin finalizarea tratamentului conform schemei recomandate.
- Prevenirea deceselor asociate TB prin diagnostic precoce și tratament adecvat.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii formelor de TB drogrezistente (RR/MDR, pre-XDR, XDR) prin utilizarea corectă a regimurilor terapeutice și monitorizarea aderenței.
- Prevenirea complicațiilor TB prin inițierea timpurie a tratamentului și monitorizarea efectelor adverse.
- Reducerea transmiterii TB către alte persoane prin scăderea rapidă a încărcăturii bacilare și aplicarea măsurilor de control al infecției.
- Asigurarea aderenței pacienților la tratament prin implementarea strategiilor de administrare direct observată (DOT/VST) și suport individualizat.
- Creșterea calității vieții pacienților prin recuperare medicală și reintegrare socială.

Caseta 23. Tratament medicamentos antituberculos – principii generale

• Inițierea tratamentului:

- ✓ **Evaluarea inițială înainte de tratament** trebuie să includă examinări clinice și investigații paraclinice relevante (analiza generală a sângelui, funcția hepatică și renală, glicemie, teste pentru HIV, sarcină la femeile aflate la vârsta reproductivă, ECG pentru medicamentele cu risc de prelungire QTc).
- ✓ Tratamentul antituberculos se inițiază **numai după recoltarea materialului biologic** (de preferință spută, sau alte probe relevante) pentru efectuarea examenului microbiologic (microscopie, cultură, test de sensibilitate la medicamente).
- ✓ În cazuri excepționale (pacienți în stare gravă, suspiciune de TB cu transmitere intensă), tratamentul poate fi inițiat înainte de obținerea rezultatelor, cu documentarea motivelor și ajustarea ulterioară a regimului conform rezultatelor microbiologice.

• Standardizarea regimului:

- ✓ Regimul de tratament trebuie să fie **standardizat conform PCN**.
- ✓ Tratamentul individualizat se admite **numai în condiții speciale**, cum ar fi: rezistență confirmată la medicamente, reacții adverse severe, comorbidități majore, intoleranță la medicamente.
- ✓ Ajustarea dozelor se face în funcție de greutatea corporală, vârsta pacientului, funcția renală/hepatică, sarcină sau prezența comorbidităților (de ex. diabet, insuficiență renală, boli hepatice).
- ✓ Recalcularea dozelor este necesară la modificări semnificative ale greutății corporale.

• Asigurarea continuității:

- ✓ Regularitatea și continuitatea aprovizionării cu medicamente antituberculoase trebuie garantate pentru **întreaga durată a tratamentului**.
- ✓ Orice întrerupere poate crește riscul de eșec terapeutic, recidivă sau dezvoltare a rezistenței.

• Administrarea medicamentelor

- Administrarea se face **zilnic** pe toată durata tratamentului, sub **observație directă** (*Directly Observed Treatment – DOT*, în spital sau în ambulator, inclusiv prin vizite la domiciliu).
- DOT/VST trebuie efectuat de **personal instruit**, responsabil de monitorizarea pacientului și de raportarea zilnică a administrării.
- Regimul zilnic permite utilizarea dozelor optime, cu o tolerabilitate mai bună și eficiență maximă.

• Documentarea tratamentului

- Fiecare doză administrată este înregistrată **imediat în Fișa de tratament TB 01 (caseta 73)**.
- Înregistrarea trebuie să fie completă, precisă și semnată de persoana care a administrat medicamentele.

Principii generale pentru scrierea schemei și a regimului de tratament antituberculos

- **Utilizarea abrevierilor:** La indicarea medicamentelor antituberculoase se utilizează **doar** abrevierile internaționale standardizate, corespunzătoare denumirilor latine (denumiri comune internaționale – DCI), ex.: H – Isoniazidum*; R – Rifampicinum*, Z – Pyrazinamidum, *ect.*
- **Separarea fazelor de tratament:** Faza intensivă și faza de continuare se indică separat, folosind bară oblică (/) între ele.
- **Indicarea duratei:** Numărul scris înaintea fiecărei faze reprezintă durata în luni a respectivei faze. Exemplu: 2HRZE/4HR = 2 luni Isoniazidum*, Rifampicinum*, Pyrazinamidum, Ethambutolum urmate de 4 luni Isoniazidum* + Rifampicinum.
- **Indicarea medicamentelor combinate:** Medicamentele antituberculoase combinate într-o singură formă farmaceutică se trec între paranteze. Exemplu: (HRZE) = combinație fixă în patru componente: Isoniazidum* + Rifampicinum + Pyrazinamidum + Ethambutolum.

C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente (TB DS) [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Tuberculoză sensibilă la medicamente (TB DS): caz bacteriologic confirmat sau diagnosticat clinic fără dovezi de infecție cu tulpini rezistente la Rifampicinum* și Isoniazidum*.

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

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

- La pacienții cu tuberculoză sensibilă, prezumtivă sau confirmată, se pot utiliza mai multe regimuri terapeutice, în conformitate cu recomandările actuale ale OMS.
- Regimul standard de tratament, utilizat pe scară largă la nivel global, are o durată de **6 luni**. În prezent, sunt disponibile și se utilizează regimuri mai scurte, cu eficacitate demonstrată, pentru tratamentul TB sensibile.
- **Alegerea regimului terapeutic** se face în funcție de: severitatea bolii; vârsta pacientului; disponibilitatea medicamentelor; eventuale comorbidități și contraindicații.
- Regimurile recomandate diferă prin: durata totală a tratamentului; compoziția și dozajul medicamentelor; criteriile de eligibilitate (în funcție de vârstă, forma clinică și severitatea bolii).
- **Pentru adulți**, conform ghidurilor actuale OMS, sunt recomandate două regimuri terapeutice principale:
 - ✓ 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 se poate utiliza la pacienți din toate grupele de vârstă, indiferent de severitatea bolii sau de 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 pacienților cu vârsta ≥ 12 ani, indiferent de severitatea bolii tuberculoase.
- **La pacienții care necesită retratamentul tuberculozei, se va efectua testarea rapidă a sensibilității la medicamente (TSM) pentru a ghida alegerea regimului terapeutic și pentru a stabili dacă tratamentul va fi destinat TB sensibile la medicamente sau TB rezistente la medicamente (TB DR).**
- **În cazul pacienților cu diagnostic clinic de tuberculoză (pulmonară sau extrapulmonară), fără confirmare microbiologică, inițierea tratamentului antituberculos se va efectua numai după discutarea obligatorie a cazului în cadrul unui consiliu medical organizat la IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”.**

Caseta 25. Durata tratamentului medicamentos

Tratamentul antituberculos se desfășoară în două faze: **faza intensivă și faza de continuare.**

Faza intensivă – 2 luni:

- administrarea a patru medicamente antituberculoase;
- se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar, în funcție de criteriile de internare și externare;
- scopul acestei faze este debacilarea rapidă a *Mycobacterium tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.

Faza de continuare – 2–4 luni:

- administrarea a 2–3 medicamente antituberculoase, conform regimului 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;

- desfășurarea tratamentului se stabilește în funcție de locul de trai al pacientului;
- scopul acestei faze este acționarea asupra formelor persistente de *M. tuberculosis* și 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 combinația 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:

- Se 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 starea pacientului 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

Monitorizarea tratamentului antituberculos are ca scop evaluarea răspunsului terapeutic și identificarea reacțiilor adverse.

Instrumente utilizate pentru monitorizare:

- examene microbiologice: frotiul de spută, cultura și testarea sensibilității la medicamente (TSM);
- radiografie toracică;
- examen clinic efectuat de medicul curant.

Momente cheie pentru monitorizare:

- la 2 luni de tratament – în special dacă pacientul nu prezintă ameliorare clinică sau dacă există suspiciune de rezistență la medicamente și posibil eșec terapeutic;
- la sfârșitul tratamentului.

Conduită în caz de frotiu pozitiv la sfârșitul fazei intensive (luna 2):

- dacă pacientul nu prezintă ameliorare clinică și radiologică, se vor efectua cultura de spută și TSM;
- pe baza rezultatelor, pacientul va fi reevaluat pentru identificarea factorilor de risc pentru eșec;
- strategia de tratament va fi ajustată, dacă este necesar.

Rolul culturii și TSM:

- determină viabilitatea bacililor;
- identifică rezistența nedetectată anterior.

Aspecte speciale:

- malabsorbția medicamentelor și interacțiunile medicamentoase pot apărea, în special la pacienții cu infecție HIV, diabet zaharat, afecțiuni critice sau tratamente concomitente;
- în caz de suspiciune de malabsorbție, este indicată determinarea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor din regim prin monitorizare terapeutică medicamentoasă.

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, certitudine moderată a dovezilor).

Eligibilitate: Adulții și copiii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu o greutate corporală de peste 40 kg și afectați de tuberculoză pulmonară sensibilă la medicamente (TB DS) sunt eligibili pentru acest regim, inclusiv persoanele HIV-pozitive cu un număr de CD4 >100 celule/mm³ și pacienții cu diabet zaharat.

Regimul scurt de tratament poate fi utilizat la persoanele care trăiesc cu HIV (PTH), la persoanele cu diabet (deși dovezile sunt moderate), la persoanele cu forme extinse de tuberculoză pulmonară și la copii și adolescenți.

Subgrupuri în care regimul nu este recomandat:

- Pacienți cu greutatea corporală <40 kg – greutatea corporală mică poate indica forme severe de TB; se recomandă urmărirea atentă și utilizarea regimului standard de 6 luni, având în vedere experiența extinsă cu acest regim.
- Pacienți cu TB extrapulmonară – în special în forme precum meningita tuberculoasă, TB diseminată (miliară), TB osteoarticulară și TB abdominală.
- Persoane care trăiesc cu HIV (PTH) cu număr de CD4 <100 celule/mm³ – imunosupresia severă determină un risc crescut de recidivă.
- Copii și adolescenți cu vârsta <12 ani.
- Femei însărcinate, care alăptează sau în perioada 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 (7 zile/săptămână), cu asigurarea suportului direct al tratamentului sau utilizarea tratamentului 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 duratei regimului peste perioada planificată de 4 luni.
- Primele 2 luni de tratament, cu administrarea a patru medicamente antituberculoase, asigură în mod obișnuit o activitate bactericidă intensă. Rezultatele pozitive la frotiul de spută după 2 luni indică, de regulă, prezența bacililor morți; totuși, în unele situații acestea pot sugera rezistență nedetectată la unul sau mai multe medicamente.
- În lipsa ameliorării clinice și radiologice, cu suspiciune de rezistență la medicamente sau potențial eșec terapeutic, se vor efectua prompt teste de diagnostic rapid, în asociere cu cultura și TSM, pentru confirmarea diagnosticului și fundamentarea eventualei ajustări a strategiei de tratament.

Caseta 28. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor tratamentului

Pacienții cu tuberculoză care urmează tratament trebuie să fie **monitorizați** pentru evaluarea răspunsului terapeutic prin:

- verificarea **administrării regulate** a medicamentelor antituberculoase;
- evaluarea **toleranței la medicamente** și identificarea eventualelor **reacții adverse**;
- urmărirea **persistenței și/sau reparației simptomelor** de tuberculoză.

Monitorizarea regulată permite **ajustarea tratamentului medicamentos**, prescrierea **tratamentului adjuvant** și alte intervenții necesare.

Personalul care administrează tratamentul **sub observație directă** va fi instruit să recunoască:

- **reparația simptomelor sugestive pentru TB;**
- **aparitia reacțiilor adverse;**
- **întreruperile tratamentului, cu raportare imediată** către medicul curant și/sau personalul de supraveghere (MF/FP).

Tabelul 16

Monitorizarea tratamentului TB sensibile la medicamente

Tip	Modalitatea/frecvența
Evaluarea de către clinician și monitorizarea reacțiilor adverse (RA)	<ul style="list-style-type: none"> • Primele 2 luni de tratament: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Zilnic în primele săptămâni pentru pacienții spitalizați (de exemplu, cu afecțiuni care pun viața în pericol sau comorbidități severe); ✓ Cel puțin o dată pe săptămână pentru pacienții tratați în regim ambulator, până când tratamentul este bine tolerat; ✓ După stabilizarea pacientului, se recomandă vizite lunare. • După a doua lună de tratament: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluări lunare, cu excepția cazurilor care necesită monitorizare mai frecventă; ✓ Pacientul va fi apreciat zilnic de personalul care asigură tratamentul direct observat (DOT/VST) sau de medic, după caz; ✓ Personalul care administrează tratamentul sub observație directă semnalează medicului curant (MF și/sau FP) orice probleme medicale

	<p>identificate între consultări.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea reacțiilor adverse (RA): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Zilnic, la fiecare întâlnire cu pacientul, de către persoana care oferă suport pentru tratament; ✓ Alternativ, dacă este posibil, în timpul monitorizării video-asistate (VST).
Monitorizarea microbiologică	<p>Vezi tabelul 18 și tabelul 19</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea frotiurilor și culturilor este esențială după a doua lună de tratament; în perioada de spitalizare, aceste investigații se pot efectua mai frecvent. • Cultura de spută poate fi realizată lunar, pentru evaluarea răspunsului la tratament. • Este important ca o cultură să fie efectuată la finalul tratamentului, pentru confirmarea vindecării microbiologice.
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar sau la nevoie, după situația clinică a pacientului.
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului, pentru calculul și aprecierea IMC.
Monitorizarea radiologică	<ul style="list-style-type: none"> • La inițierea tratamentului; • La sfârșitul fazei intensive; • La sfârșitul tratamentului. <p>Notă: În anumite cazuri, radiografia poate fi efectuată la nevoie, după indicații medicale, în funcție de severitatea și dinamica procesului.</p>
Testare moleculară rapidă (Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra)	Se recomandă la inițierea tratamentului, pentru diagnostic rapid și pentru excluderea tuberculozei rezistente la medicamente (TB DR).
Testarea sensibilității la medicamente (TSM)	<p>Trebuie reluată în cazul pacienților care:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nu prezintă ameliorare clinică și radiologică; • rămân pozitivi la frotiu și cultură; • revin la rezultat pozitiv după conversia anterioară.

Caseta 29. Examenul frotiului și cultura din spută în monitorizarea tratamentului TB

1. Monitorizarea microbiologică:

- Răspunsul la tratament la pacienții cu tuberculoză pulmonară se evaluează prin examenul frotiului din spută și cultura.
- În TB pulmonară sensibilă la medicamente (TB DS), conversia culturii la negativ reprezintă principalul indicator al ameliorării.
- La tuberculoza extrapulmonară, frotiul și cultura din spută se efectuează doar dacă apar semne clinice pulmonare sau dacă se colectează probe valabile de la focarele extrapulmonare.

2. Examinarea frotiului:

- La pacienții cu TB DS, frotiul se poate efectua la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament.
- Se recomandă colectarea frotiului și la fiecare control de monitorizare.
- Recoltarea probelor nu trebuie să întrerupă tratamentul; probele trebuie transportate prompt la laborator sau, dacă transportul este întârziat, păstrate refrigerate sau la temperatură scăzută.

3. Interpretarea frotiului pozitiv la sfârșitul lunii a doua:

- Bacili neviabili vizibili la microscopie, cu răspuns terapeutic bun.
- Rezoluție lentă datorită procesului cavitat extins sau poverii bacilare inițiale crescute.
- Răspuns terapeutic deficitar posibil, cauzat de:

- ✓ Aderență slabă în faza inițială a tratamentului;
- ✓ Doze administrate sub limitele recomandate;
- ✓ Comorbidități (diabet zaharat, neoplazii);
- ✓ TB DR nedagnosticată;
- ✓ Absorbție deficitară sau variabilă a medicamentelor (rar).

4. Cultura din spută:

- Este recomandată lunar în TB MDR/RR și poate fi utilă și în TB DS:
 - ✓ La sfârșitul lunii a doua de tratament;
 - ✓ La finalul tratamentului, dacă ameliorarea clinică este absentă;
 - ✓ Oricând se suspectează eșec terapeutic sau rezistență la medicamente.
- În caz de suspiciune de rezistență, se efectuează test de sensibilitate la medicamente (TSM), în special pentru: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Moxifloxacinum (dacă este utilizat), și teste rapide pentru medicamentele de linia a doua.

5. Cultura pozitivă vs frotiu pozitiv:

- O cultură pozitivă indică prezența bacililor viabili.
- Testele moleculare (ex. Xpert MTB/RIF) **nu** se utilizează pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

6. Importanța culturii comparativ cu frotiul

- Frotiul oferă un timp de răspuns rapid;
- Cultura este mai sensibilă pentru detectarea bolii persistente sau a eșecului terapeutic;
- Calitatea și cantitatea sputei influențează rezultatul; colectarea și transportul corect sunt esențiale;
- Se recomandă un sistem de urmărire a probelor până la obținerea rezultatelor.

7. Suspiciunea de infecție cu micobacterii non-tuberculoase (MNT)

- Dacă frotiul și cultura rămân pozitive persistent, se evaluează posibilitatea infecției sau colonizării cu NTM.
- În astfel de cazuri:
 - ✓ Tratamentul se ajustează pentru NTM;
 - ✓ Sunt indicate investigații suplimentare (imagistică pulmonară, bronhoscopie).

8. Conversia culturii ≠ vindecare

- Conversia la negativ nu echivalează cu vindecarea completă.
- Reconversia la cultură pozitivă poate semnala rezistență nedagnosticată sau, rar, malabsorbție a medicamentelor.

9. Repetarea TSM

- Se recomandă TSM repetat la:
 - ✓ Pacienții care rămân pozitivi la frotiu sau cultură;
 - ✓ Suspectarea eșecului terapeutic.
- Nu este necesară repetarea TSM în interval de 2–3 luni față de un test anterior, exceptând modificări clinice importante.

Tabelul 17

Monitorizarea microbiologică a TB sensibile, regim de 6 luni

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04	Luna 05	Luna 06
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDRplus ¹	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x

Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
TSA HRZE ⁴	1x	-1x	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁵	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x

¹ se efectuează MTBDR plus din specimen, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+) sau din cultura izolată;
² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă;
³ se congelează dacă cultura este pozitivă;
⁴ se efectuează TSA HRZE, dacă cultura este pozitivă.
⁵ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă Microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv)

Tabelul 18

Monitorizarea microbiologică a TB sensibile, regim de 4 luni

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDR ^{plus} ¹	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x
Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x
TSA HRZMfx ⁴	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁵	1x	1x	1x	1x	1x

¹ se efectuează MTBDR plus din specimen, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+) sau din cultura izolată;
² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă sau dacă cultura de la vizita precedentă a fost pozitivă;
³ se congelează dacă cultura este pozitivă;
⁴ se efectuează TSA HRZMfx, dacă cultura este pozitivă;
⁵ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă Microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv).
Notă. Recoltarea probelor cu scop de monitorizare microbiologică a tratamentului se efectuează lunar cu referire la **data inițierii tratamentului.**

Caseta 30. Evaluarea pacienților atunci când se suspectează eșecul tratamentului

Orice pacient care nu răspunde clinic la tratament după câteva săptămâni trebuie considerat cu risc de eșec al terapiei.

Risc ridicat de eșec este considerat în special la pacienții care:

- ✓ au urmat cel puțin 3 luni de aderență completă la un regim eficient, cu medicamente de calitate asigurată;
- ✓ prezintă dovezi de boală activă, fie clinic, radiologic sau bacteriologic (TSM sau cultură), sau
- ✓ au reparația bolii.

Pași recomandați pentru pacienții cu risc de eșec al tratamentului:

- **Confirmarea tratamentului:** Revizuiți fișa de tratament pentru a confirma aderența completă a pacientului la regimul prescris.
- **Identificarea comorbidităților nedetectate:**

- ✓ Unele comorbidități pot **mima eșecul tratamentului**, manifestând deteriorare clinică și radiologică, chiar dacă frotiurile și culturile sunt repetat negative.
- ✓ Exemple de comorbidități care trebuie diagnosticate și tratate: micobacterioze non-tuberculoase; infecții fungice; infecții pulmonare bacteriene; malignitate pulmonară.
- ✓ Se vor exclude și afecțiunile care pot reduce **absorbția medicamentelor** (de exemplu, diaree cronică) sau care determină **suprimarea imunității** (de exemplu, infecția cu HIV).
- **Examinarea datelor bacteriologice:**
 - ✓ O singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic favorabil, poate fi cauzată de **contaminare de laborator sau eroare tehnică**.
 - ✓ Culturile ulterioare negative ajută la confirmarea faptului că rezultatul anterior nu reflectă eșecul tratamentului.
 - ✓ Frotiurile pozitive cu culturi negative pot indica **prezența bacililor morți** și nu constituie neapărat semn de eșec al tratamentului.
- **Consultați TSM:**
 - ✓ Dacă există dovezi de **rezistență dobândită** la orice medicament, este probabil un **eșec al tratamentului**, necesitând inițierea promptă a unui **regim pentru TB DR**.
- **Examinarea imaginilor radiologice:**
 - ✓ Compararea radiografiilor inițiale cu cele actuale: **absența îmbunătățirii** poate indica eșec al tratamentului TB.
- **Revizuirea regimului de tratament:**
 - ✓ Schema de tratament trebuie analizată în raport cu **istoricul medical, contactele pacientului și toate rapoartele TSM**.
 - ✓ Apariția unei **rezistențe noi** necesită tratarea pacientului ca **TB DR sau TB MDR** cu un regim adecvat și implementarea rapidă a **măsurilor de control al infecției**.
- **Considerarea malabsorbției:**
 - ✓ În cazuri rare, din motive genetice, unul sau mai multe medicamente pot fi **absorbite insuficient**, ducând la niveluri sanguine suboptime, efect terapeutic redus și dezvoltarea **rezistenței la medicamente**.
- **Monitorizarea terapeutică a medicamentului** permite evaluarea nivelului plasmatic și ajustarea dozei, conform altor ghiduri clinice (nu este încă recomandată de OMS). Absorbția medicamentelor poate fi redusă la pacienții grav bolnavi, internați în terapie intensivă, cu afecțiuni precum **TB a sistemului nervos central** sau sindromul de detresă respiratorie acută **SDRA**. În astfel de cazuri, se poate lua în considerare **administrarea intravenoasă** a tratamentului antituberculos până la stabilizarea stării și posibilitatea administrării prin sondă nazogastrică.

C.2.5.1.1. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 31. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară

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 glucocorticoizi 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

glucocorticoizi. (*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 poate fi necesară în unele cazuri pentru stabilirea diagnosticului, rolul acesteia în tratamentul tuberculozei extrapulmonare este limitat. Intervențiile chirurgicale sunt rezervate în principal pentru managementul complicațiilor tardive ale bolii, cum ar fi hidrocefalia, uropatia obstructivă, pericardita constrictivă și afectarea neurologică în boala Pott (tuberculoza spinală).
- În cazul ganglionilor limfatici mari, fluctuanți, cu risc de fistulizare spontană, aspirația sau incizia și drenajul pot fi proceduri utile. Monitorizarea clinică atentă este necesară la pacienții selectați pentru prevenirea complicațiilor ulterioare și pentru intervenții prompte în situații similare.

C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă [[20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 32. Tuberculoza drogrezistentă - principii generale:

- Tuberculoza drogrezistentă (TB DR) include cazurile de tuberculoză: monorezistentă, polirezistentă, rezistență la Rifampicinum* (TB RR), multidrogrezistentă (TB MDR), TB pre-

XDR, cu rezistență extinsă (TB XDR).

- Diagnosticul TB DR se stabilește în baza rezultatelor testelor de sensibilitate la medicamente (TSM), utilizând metode moleculare rapide și/sau teste fenotipice conforme standardelor naționale și internaționale.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea regimului terapeutic sau evaluarea evoluției cazurilor de TB DR sunt luate de către Comitetul de management al tuberculozei drogrezistente, conform procedurilor stipulate în Anexa 17.

Caseta 33. 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 aliniată cu standardele recomandate de OMS, inclusiv îngrijirea și sprijinul centrat pe pacient, consimțământul informat, acolo unde este necesar, principiile bune practice 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 34. 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 a dovezilor*).
- 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 a dovezilor*).

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

Administrarea și monitorizarea regimurilor Hr-TB

- **Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase:** zilnic, pe toată durata tratamentului, prin DOT/VST (Directly Observed Therapy / Video-Supported Therapy).

- **Formele medicamentoase de combinație cu doză fixă (CDF):** Isoniazidum* este inclusă, dar nu este obligatorie pentru regim.
- **Situații în care Levofloxacinum nu poate fi utilizată:**
 - ✓ rezistență sau intoleranță la fluorochinolone;
 - ✓ alte contraindicații pentru utilizarea fluorochinolonei. În aceste cazuri, se poate prescrie **6(H)RZE zilnic timp de 6 luni.**
- **Structura regimului Hr-TB:** regimurile recomandate nu sunt împărțite în fază intensivă și fază de continuare, ceea ce simplifică administrarea și monitorizarea.
- **Aderența și suportul pacientului:** trebuie implementate măsuri pentru sprijin social, consiliere și utilizarea tehnologiilor digitale, pentru a asigura rezultate favorabile ale tratamentului.
- **Testarea inițială:** Xpert MTB/RIF pentru toți pacienții evaluați pentru TB.
- **Monitorizarea rezistenței:** cazurile cu TB confirmată și rezistență la Rifampicinum* negativă vor fi supuse testării suplimentare cu **Xpert MTB/XDR** sau **LPA.**
- **Cultura pe medii lichide:** poate înlocui LPA, însă întârzierea suplimentară a rezultatelor este un dezavantaj care trebuie luat în considerare.

Caseta 35. Eligibilitate și criteriile pentru inițierea regimului Hr-TB

Indicații:

- Regimul Hr-TB se recomandă doar după **confirmarea rezistenței la Isoniazidum*** și **excluderea rezistenței la Rifampicinum*** prin teste moleculare rapide (de ex. Xpert MTB/RIF).
- Se recomandă testare rapidă pentru **fluorochinolone** și **Pyrazinamidum** înainte de inițierea regimului.

Criterii pentru inițiere:

- Nu se utilizează regimul Hr-TB fără confirmarea sau suspiciunea foarte probabilă a rezistenței la Isoniazidum* (ex: contact apropiat al unui caz TB-Hr).
- Dacă TSM ulterioară arată sensibilitate la Isoniazidum*, regimul se ajustează pentru a continua tratamentul de primă linie.

Aplicabilitate:

- Adulți și copii, inclusiv pacienți HIV-pozitivi.
- Inițierea TARV:
 - ✓ Primele 8 săptămâni de tratament TB, indiferent de CD4.
 - ✓ Primele 2 săptămâni pentru pacienți cu CD4 < 50 celule/mm³.
- Probabil eficient și pentru TB-Hr extrapulmonară (consultarea specialiștilor este recomandată).

Identificarea TB-Hr în timpul tratamentului:

- Hr-TB poate fi confirmată după inițierea regimului standard 2HRZE/4HR.
- Teste moleculare rapide pentru Rifampicinum* (sau repetarea acestora) trebuie efectuate înainte de continuarea regimului Hr-TB.
- Regimul Hr-TB: **curs complet de 6 luni de (H)RZE-Lfx**, însoțit de medicamente de primă linie pe întreaga perioadă.

Considerații speciale:

- Rezultatele de rezistență obținute în timpul tratamentului pot să nu reflecte sensibilitatea actuală a populației bacteriene, mai ales dacă regimul anterior a fost inadecvat sau monoterapie funcțională.
- Descoperirea neașteptată a rezistenței la un medicament impune repetarea TSM pentru ceilalți agenți din regim.

Regimul de tratament pentru Hr-TB

<p>Hr-TB confirmată înainte de inițierea tratamentului TB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum se inițiază imediat. • Dacă există suspiciunea de Hr-TB (ex. contacti apropiați ai unui caz confirmat), dar rezultatele TSM sunt în curs, regimul poate fi inițiat în așteptarea confirmării laboratorului, doar dacă rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă. • Dacă TSM confirmă sensibilitate la Isoniazidum*, Levofloxacinum se oprește și pacientul continuă tratamentul standard 2HREZ / 4HR. 	<p>Hr-TB confirmată după inițierea tratamentului cu regimul de primă linie (2HREZ / 4HR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se aplică pacienților care au avut rezistență la Isoniazidum* nedagnosticată inițial sau care au dezvoltat rezistență în timpul tratamentului. • Se efectuează sau se repetă teste moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum*. • După confirmarea sensibilității la Rifampicinum*, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum. • Durata tratamentului depinde de necesitatea administrării Levofloxacinum timp de 6 luni; medicamentele de primă linie se continuă concomitent, de regulă mai mult de 6 luni. • Dacă confirmarea rezistenței la Isoniazidum* survine tardiv (ex. după 5 luni de 2HREZ/4HR), decizia de a iniția tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum se face în funcție de starea clinică și microbiologică a pacientului. • Descoperirea rezistenței la un agent în timpul tratamentului necesită reevaluarea regimului, deoarece rezultatele TSM inițiale pot să nu reflecte sensibilitatea actuală a populației bacilare. • În cazul unei rezistențe neașteptate, clinicianul trebuie să repete TSM pentru ceilalți agenți din regim.
<p>Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie inițiat pe un regim recomandat pentru TB MDR.</p>	
<p>Compoziția și durata regimului Hr-TB</p> <p>1. Durata tratamentului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul Hr-TB este conceput pentru a completa 6 luni de regim care include fluorochinolone. • Dacă Hr-TB este diagnosticată după inițierea regimului standard pentru TB sensibilă (2HREZ/4HR), medicamentele de primă linie (H, R, Z, E) pot fi administrate mai mult de 6 luni pentru a asigura durata completă a tratamentului cu fluorochinolona. <p>2. Pacienți cu boală cavitară sau frotiu/cultură pozitivă persistentă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În aceste cazuri, prelungirea regimului (H)RZE-Lfx peste 6 luni poate fi luată în considerare individual, după evaluarea riscurilor și beneficiilor. <p>3. Riscul toxicității:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolungirea tratamentului crește riscul de toxicitate, în special pentru Pyrazinamidum și Ethambutolum, care în regimul standard se administrează de obicei doar 2 luni. • OMS recomandă ca durata administrării Pyrazinamidum să fie minim 4 luni când se utilizează împreună cu fluorochinolone. <p>4. Alegerea fluorochinolonei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacinum este fluorochinolona preferată pentru regimurile Hr-TB. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Avantaje: nu scade concentrația când se administrează împreună cu Rifampicinum și prelungirea intervalului QT este mai mică decât la Moxifloxacinum. • Levofloxacinum nu se utilizează dacă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rezistența la Rifampicinum* nu poate fi testată; 	

- ✓ există rezistență sau intoleranță cunoscută la fluorochinolone;
- ✓ prelungirea intervalului QT este existentă;
- ✓ pacienta este gravidă.

- Dacă fluorochinolona nu poate fi utilizată, pacientul poate fi tratat cu **6(H)RZE**; **Streptomycin*** nu este necesară.

5. Formulare și administrare:

- Pentru confortul pacientului și ușurința administrării, se poate utiliza **CDF HRZE** pentru Hr-TB (având în vedere că nu există în prezent CDF RZE).
- Doza celorlalte medicamente din regimul Hr-TB este aceeași ca în regimul standardizat pentru TB sensibilă **2HRZE/4HR**.

6. Rolul Isoniazidum*:

- Nu s-a demonstrat că includerea Isoniazidum* în regim aduce beneficii sau prejudicii semnificative.
- Totuși, Isoniazidum* poate crește hepatotoxicitatea Pyrazinamidum.
- **Doze mari de Isoniazidum* (10–15 mg/kg/zi)** pot fi eficiente în regimuri combinate în prezența mutațiilor **inhA** izolate, chiar și la pacienții „acetilatori rapizi”.
- În prezența mutațiilor **inhA** și **katG**, adăugarea de Isoniazidum* nu aduce beneficii semnificative.

Evaluarea unui scenariu tipic: rezultat întârziat de TSM la un pacient aflat pe regim de primă linie

Scenariu:

- Pacient cu TB sensibilă la Rifampicinum* confirmată de Xpert MTB/RIF.
- Înainte de inițierea regimului **2HRZE/4HR**, s-a recoltat o probă de spută pentru **TSM fenotipică** la un laborator regional.
- Rezultatele sunt disponibile **3 luni mai târziu** și arată **rezistență la Isoniazidum***.
- Între timp, pacientul a respectat regimul de tratament, a adăugat în greutate și nu are simptome de 2 luni.

Acțiuni și considerente pentru clinician:

1. Interpretarea rezultatelor TSM întârziate

- Rezultatele TSM vechi de 3 luni pot să nu mai reflecte sensibilitatea actuală a bacililor, deoarece bacteriile ar fi putut dobândi rezistență suplimentară.

2. Evaluarea regimului curent

- Începând cu luna a treia, pacientul ar fi trebuit să fie în faza de continuare cu Isoniazidum* și Rifampicinum*.
- Din cauza întârzierii TSM, pacientul a fost efectiv în monoterapie cu Rifampicinum*, ceea ce poate favoriza apariția **rezistenței la Rifampicinum***.

3. Testare suplimentară

- Este recomandată **repetarea Xpert MTB/RIF** pentru a verifica rezistența la Rifampicinum*.

4. Decizii terapeutice

- **Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*:** pacientul trebuie inițiat pe regim recomandat pentru **TB MDR**.
- **Dacă nu se detectează rezistență la Rifampicinum*:** pacientul trebuie trecut la **regimul (H)RZE-Lfx pentru 6 luni**.
- Este recomandată **TSM pentru fluorochinolone** înainte de inițierea regimului.

5. Considerații suplimentare

- Pacienții cu TB-Hr prezintă risc mai mare de a dezvolta **rezistență suplimentară** și TB MDR, fie în timpul aceluiași episod de tratament, fie la recădere ulterioară.
- Impactul eventualei rezistențe suplimentare la **Ethambutolum** și **Pyrazinamidum** asupra tratamentului TB-Hr este neclar și trebuie monitorizat.

Caseta 36. Monitorizarea tratamentului

- **Monitorizarea clinică:**

- ✓ Urmează principiile aplicate regimurilor standard de TB de primă linie.
- ✓ Semnele de non-răspuns sau eșec al tratamentului trebuie investigate prompt.
- **Monitorizarea bacteriologică:**
 - ✓ Frotiul microscopic se efectuează în **lunile 2, 5 și 6**.
 - ✓ Este recomandată efectuarea unei **cultura împreună cu frotiul** (sau cel puțin în ultima lună de tratament) pentru a verifica eventuale rezistențe emergente, în special la **Rifampicinum***.
 - ✓ În caz de non-răspuns, se efectuează **TSM pentru Rifampicinum*, fluorochinolone și Pyrazinamidum**.
- **Monitorizarea laboratorului și funcțiilor organelor:**
 - ✓ Teste pentru funcția hepatică și renală, precum și alte analize de sânge, se efectuează după necesitate, în funcție de manifestările clinice și medicamentele utilizate.
 - ✓ Dacă **clearance-ul creatininei < 30 ml/min**, se recomandă ajustarea dozei cu consultul unui specialist.
- **Monitorizarea cardiacă:**
 - ✓ ECG nu este necesar în mod obișnuit pentru pacienții tratați cu (H)RZE-Lfx, **exceptând cazurile cu risc de prelungire a intervalului QT**.
- **Gestionarea reacțiilor adverse:**
 - ✓ Medicamentele antituberculoase pot provoca reacții adverse, de obicei **ușoare, autolimitante sau gestionabile**.
 - ✓ Reacțiile adverse trebuie **raportate și monitorizate** corespunzător.
 - ✓ Pacienții care primesc (H)RZE-Lfx trebuie monitorizați clinic și prin teste de laborator pe durata întregului tratament.
- **Prevenirea rezistenței suplimentare:**
 - ✓ Adăugarea de medicamente TB unice trebuie **evitată** la pacienții cu frotiu sau culturi pozitive după luna a 2-a, fără răspuns clinic favorabil și fără rezultate recente TSM.
- **Monitorizarea hepatică specifică:**
 - ✓ Monitorizarea atentă a funcției hepatice este esențială, având în vedere **hepatotoxicitatea Pyrazinamidum** administrat prelungit.
 - ✓ Este recomandată testarea **AST lunar** la pacienții cu risc ridicat (ex: hepatită virală, consum de alcool).

Tabelul 19

Monitorizarea microbiologică a Tuberculozei rezistente la Isoniazidum* (Hr-TB)

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04	Luna 05	Luna 06
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDR ^{plus} ¹	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
TSA RZELfx ⁴	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁵	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x

¹ se efectuează MTBDR plus din specimen, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+) sau cultura

² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă sau dacă cultura de la vizita precedentă a fost pozitivă;

³ se congelează dacă cultura este pozitivă;

⁴ se efectuează TSA RZELfx dacă cultura este pozitivă;

⁵ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv).

Notă. Recoltarea probelor cu scop de monitorizare microbiologică a tratamentului se efectuează lunar cu referire la **data inițierii tratamentului**.

C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 37. Risc major pentru TB DR/MDR

Scop: Identificarea rapidă a persoanelor cu risc sporit de TB DR/MDR pentru a ghida deciziile clinice.

Pacienți TB cu risc major pentru TB DR	Persoane cu risc major pentru TB DR
<ul style="list-style-type: none">• Eșec din tratament anterior cu medicamente antituberculoase de primă linie;• Caz nou de tuberculoză provenind din contact cu TB MDR;• Eșec din caz nou la tratament cu medicamente de primă linie;• Pacienți cu spută BAAR pozitivă la luna a II-a sau a III-a de tratament;• Recidive de tuberculoză;• Pacienți pierduți din supraveghere în timpul tratamentului;• Tratament anterior cu întreruperi repetate;• Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.	<ul style="list-style-type: none">• Contactii cu pacienți TB DR/MDR;• Persoane care trăiesc cu HIV;• Comorbidități care favorizează malabsorbția sau tranzitul intestinal rapid;• Rezidenți și angajați în instituții cu prevalență ridicată de TB DR (ex. penitenciare, aziluri, instituții medicale cu risc crescut).

Notă. În cazul pacienților cu probabilitate înaltă de TB MDR, inițierea imediată a unui regim empiric pentru TB MDR este recomandată, fără a aștepta confirmarea laboratorului.

Caseta 38. Opțiuni de regim în tratamentul TB DR [18, 19]

La pacienții cu TB MDR/RR se utilizează regimuri de tratament conform recomandărilor actuale ale OMS.

Factori determinanți în alegerea regimului terapeutic:

- profilul de rezistență la medicamente;
- expunerea anterioară la medicamente antituberculoase;
- istoricul medical al pacientului;
- profilul de rezistență al contactilor apropiați;
- vârsta și preferințele pacientului;
- statutul de sarcină;
- extensia și localizarea bolii (pulmonară, extrapulmonară, inclusiv afectarea SNC sau forme diseminate).

Recomandări generale:

- Se recomandă utilizarea regimurilor scurte de tratament, datorită profilului superior de siguranță, tolerabilitate și eficacitate.
- Regimurile de 6 luni sunt preferate celor de 9 luni sau 18–20 luni.
- Regimurile de 9 luni sunt preferate celor de 18–20 luni.
- Pentru copii, adolescenți sub 14 ani, femeii însărcinate și care alăptează, regimul **BDL-Lfx-C** este singura opțiune disponibilă pentru tratamentul de 6 luni și trebuie prioritizat pentru aceste categorii.
- În cazul pacienților cu TB MDR/RR care nu prezintă rezistență la fluoroquinolone și nu sunt eligibili pentru regimurile de 6 luni, se recomandă luarea în considerare a regimurilor de 9 luni, conform evaluării clinice și testelor de sensibilitate la medicamente.
- **Regimul BPaLM de 6 luni (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx)** – care include Bedaquilinum*, Pretomanidum, Linezolidum și Moxifloxacinum – este un regim preferat pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste și este recomandat pacienților cu TB MDR/RR sau TB pre-XDR.
 - ✓ Pacienții cu status necunoscut al rezistenței la fluoroquinolone (FQ) pot începe tratamentul

- cu regimul BPaLM în așteptarea rezultatelor testării sensibilității la medicamente (TSM).
- ✓ În cazurile în care rezistența la FQ (TB pre-XDR) este identificată înainte sau după inițierea tratamentului, Moxifloxacinum poate fi omis, iar regimul BPaL poate fi inițiat sau continuat, deoarece, probabil, nu există un beneficiu suplimentar al utilizării unui medicament față de care s-a demonstrat rezistență și care poate avea toxicități.
- ✓ Durata regimului BPaLM este în mare parte standardizată la 6 luni (26 săptămâni), în timp ce regimul BPaL poate fi extins până la un total de 9 luni (39 săptămâni).
- ✓ Acest regim este adecvat pentru persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată și toate formele de tuberculoză extrapulmonară, cu excepția cazurilor cu afectare a sistemului nervos central (SNC), tuberculozei osteoarticulare și tuberculozei diseminate (miliare).
- ✓ Regimul este aplicabil indiferent de statutul HIV.
- ✓ Nu este recomandat în timpul sarcinii.
- **Regimul BDLLfxC de 6 luni (6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Cfz)** – care include **Bedaquilinum***, **Delamanidum**, **Linezolidum**, **Levofloxacinum** și **Clofaziminum** – reprezintă un regim alternativ pentru persoanele cu TB MDR/RR sau TB pre-XDR și poate fi utilizat la copii, adolescenți sub 14 ani, precum și la femei însărcinate sau care alăptează.
 - ✓ În funcție de disponibilitatea rezultatelor testării sensibilității la fluorochinolone (FQ), regimul poate fi administrat cu sau fără **Levofloxacinum** sau **Clofaziminum**.
 - ✓ În cazurile în care rezistența la FQ este necunoscută, regimul **BDLLfxC** poate fi inițiat fără întârziere; **BDLLfx** se utilizează în cazul tuberculozei sensibile la FQ, iar **BDLC** (Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum și Clofaziminum) în cazul tuberculozei rezistente la FQ.
 - ✓ Tratamentul este, de regulă, de 6 luni (24 săptămâni), dar poate fi prelungit cu încă 3 luni, pentru o durată totală de până la 9 luni (36 săptămâni).
 - ✓ Acest regim poate fi oferit persoanelor cu orice formă de boală pulmonară TB, precum și pentru majoritatea formelor de tuberculoză extrapulmonară, cu excepția cazurilor care implică sistemul nervos central (SNC), tuberculoza osteoarticulară sau formele diseminate cu afectare multiorganică.

La pacienții cu TB MDR/RR la care a fost exclusă rezistența la fluorochinolone (FQ), sunt disponibile regimuri modificate cu durată de **9 luni** (BLMZ, BLLfxCZ și BDLLfxZ), care sunt, în general, preferate în comparație cu regimurile lungi (de 18 luni). Aceste regimuri includ Bedaquilinum* în combinații variate cu **Levofloxacinum/Moxifloxacinum**, **Linezolidum**, **Clofaziminum**, **Delamanidum** și **Pyrazinamidum**. Regimurile pot fi utilizate la copii, adolescenți sub 14 ani, precum și la femei gravide sau care alăptează. Opțiunile disponibile includ următoarele:

- **BLMZ** este prima alegere dintre regimurile modificate de 9 luni recomandate.
 - ✓ Regimul este compus din Bedaquilinum*, **Linezolidum**, **Moxifloxacinum** și **Pyrazinamidum**.
 - ✓ Din punct de vedere al echilibrului efectelor asupra sănătății, este preferabil față de BLLfxCZ și BDLLfxZ.
 - ✓ De asemenea, la momentul evaluării, acest regim avea o sarcină medicamentoasă mai redusă, mai puține reacții adverse, o eficiență și un cost echilibrate, și s-a dovedit a fi preferabil sau echivalent în raport cu toate celelalte criterii de decizie.
- **BLLfxCZ** este a doua opțiune dacă BLMZ nu este adecvat.
 - ✓ Regimul include Bedaquilinum*, **Linezolidum**, **Levofloxacinum**, **Clofaziminum** și **Pyrazinamidum**.
 - ✓ Deși eficient, este considerat o a doua opțiune din cauza includerii **Clofaziminum**, care afectează profilul de siguranță al acestui regim.
 - ✓ Comparativ cu BDLLfxZ, BLLfxCZ are un echilibru similar, dar ușor mai favorabil al efectelor asupra sănătății, un cost semnificativ mai mic și o sarcină medicamentoasă mai redusă.

- **BDLLfxZ** este a treia opțiune pentru pacienții care nu pot utiliza BLMZ sau BLLfxCZ.
 - ✓ Acest regim conține Bedaquilinum*, **Delamanidum**, **Linezolidum**, **Levofloxacinum** și **Pyrazinamidum**.
 - ✓ Deși **Delamanidum** are un profil de siguranță favorabil, prețul actual ridicat și lipsa datelor din studii clinice de fază III fac ca acest regim să fie mai puțin favorabil.

Dacă niciunul dintre regimurile de mai sus nu poate fi utilizat, o opțiune alternativă este regimul de 9 luni recomandat anterior, care include variații cu **Ethionamidum*** sau **Linezolidum**.

- **Regim peroral de 9 luni (4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd_(2 m) / 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* (utilizat 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 - administrat 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.
 - ✓ Schema de tratament care include Linezolidum poate fi utilizată la femeile însărcinate și cele care alăptează.
 - ✓ 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 utilizat 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*.

Regimuri de durată lungă, individualizate (≥18 luni): 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.

- Regimurile sunt individualizate în funcție de: profilul de rezistență la medicamente; clasificarea ierarhică a medicamentelor antituberculoase de linia a doua; istoricul tratamentului; particularitățile clinice ale pacientului.
- Aceste regimuri implică de obicei o durată de tratament de cel puțin 18 luni și sunt considerate

opțiuni de ultimă linie în cazul în care nu pot fi utilizate regimurile standard mai scurte.

Notă: Pentru detalii suplimentare privind schema regimurilor, dozele și durata tratamentului, vedeți Tabelul 20 și Figura 1.

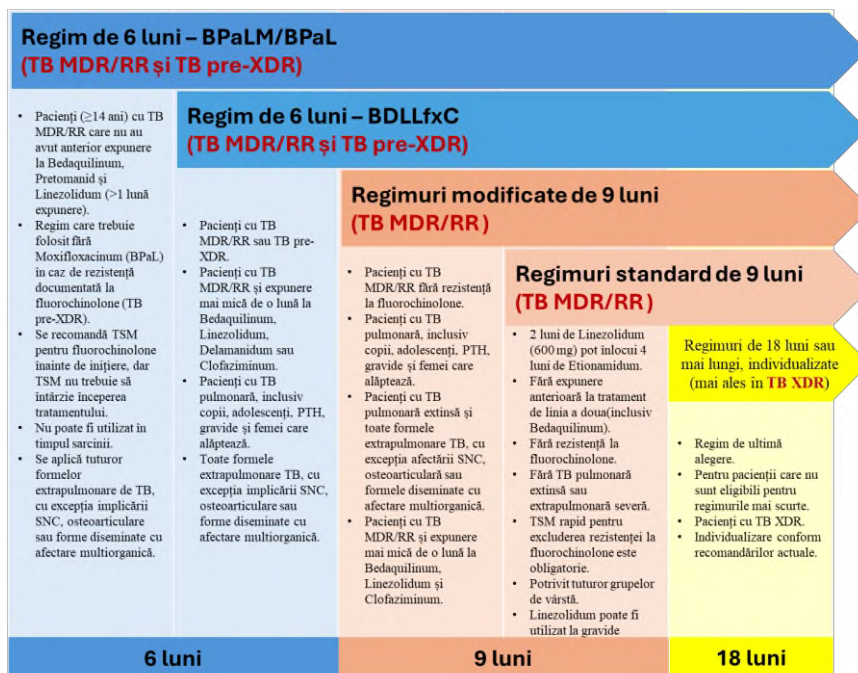


Figura 1. Opțiuni de regimuri pentru tratamentul TB MDR/RR [18, 19]

Tabelul 20

Regimuri terapeutice și criterii de selecție pentru pacienții cu TB MDR/RR [18, 19]

Regim	TB MDR/RR sensibilă la FQ	TB MDR/RR cu sensibilitate necunoscută la FQ	TB pre-XDR	TB XDR	Boală pulmonară extinsă	TB extra pulmonară	Vârsta sub 14 ani	Femei însărcinate & care alăptează
Regimuri de 6 luni								
BPaLM/BPaL	BPaLM	BPaLM	BPaL	Nu	Da	Da ¹	Nu	Nu
BDLLfxC/BDLLfx/LC	BDLLfx	BDLLfxC	BDLC				Da	Da
Regimuri de 9 luni								
BLMZ	Da	Nu	Nu	Nu	Da	Da ¹	Da	Da
BLLfxCZ								
BDLLfxZ								
4-6 Bdq(6 luni)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto sau Lzd(2 luni) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Da ¹	Da	Da ³
Regimuri lungi								
Regim individualizat de 18 luni	Nu ²	Nu ²	Nu ²	Da	Nu ²	Nu ²	Nu ²	Nu ²

Factori suplimentari de luat în considerare dacă sunt posibile mai multe regimuri	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta și preferințele pacientului • Extensia bolii și localizarea acesteia • Intoleranță la medicamente sau evenimente adverse • Istoric de tratament, expunerea anterioară la medicamentele din regim sau probabilitatea eficacității • Accesul și prețul medicamentelor din regim • Volumul zilnic de comprimate
<p>Notă:</p> <p>¹Cu excepția cazurilor de TB a sistemului nervos central, TB osteoarticulară și TB diseminată cu afectare multiorganică.</p> <p>²Nu trebuie utilizat decât dacă regimurile scurte nu sunt disponibile.</p> <p>³Doar variația cu Lzd: 4–6 Bdq (6 luni)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Lzd (2 luni) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E</p>	

Caseta 39. Regimul de 6 luni Bedaquilinum*, Pretomanidum, Linezolidum și Moxifloxacinum (BPaLM)

Acest regim trebuie să fie alegerea inițială pentru toți pacienții eligibili diagnosticați cu TB MDR/RR. **Se recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum*, Pretomanidum, 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, Pretomanidum 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 Pretomanidum.
4. Doza recomandată de Linezolidum este de 600 mg o dată pe zi, atât pentru regimul BPaLM, cât și pentru regimul BPaL.

Eligibilitate

Regimul BPaLM/BPaL poate fi oferit pacienților cu TB MDR/RR dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:

- TB pulmonară sau extrapulmonară (cu excepția TB SNC, TB osteoarticulare și TB miliare);
- Vârsta ≥ 14 ani;
- Absența alergiilor la componentele regimului;
- Absența dovezilor de rezistență la Bedaquilinum*, Linezolidum, Delamanidum sau Pretomanidum;
- Expunere anterioară <4 săptămâni la Bedaquilinum*, Linezolidum, Pretomanidum sau Delamanidum;
- Statut HIV indiferent;
- Fără TB XDR (definiția OMS, 2021);
- Femeile de vârstă fertilă nu trebuie să fie însărcinate sau să alăpteze; în caz contrar, trebuie

utilizate metode contraceptive eficiente.

Condiții speciale

- **TSM pentru fluorochinolone** trebuie efectuat pentru toate persoanele cu TB MDR/RR.
 - ✓ Regimul poate fi inițiat imediat, fără a aștepta rezultatele.
 - ✓ Dacă există rezistență documentată la fluorochinolone → se utilizează **BPaL** (fără Moxifloxacinum).
- În cazuri de expunere anterioară >4 săptămâni la medicamentele componente, regimul poate fi utilizat doar dacă este exclusă rezistența.
- Nu se aplică femeilor însărcinate și care alăptează (din cauza lipsei de dovezi privind siguranța Pretomanidum).

Considerații clinice și de siguranță

1. Linezolidum

- ✓ Doza recomandată: 600 mg o dată/zi.
- ✓ Asociat cu: anemie, trombocitopenie, neuropatie periferică.
- ✓ Prudență la: Hb < 8 g/dL, trombocite < 75 000/mm³, neuropatie severă preexistentă.

2. Bedaquilinum și Moxifloxacinum

- ✓ Pot prelungi intervalul QTc.
- ✓ Prudență la pacienți cu antecedente de aritmii, QTcF > 450 ms sau cardiopatii.

3. Hepatotoxicitate

- ✓ Bedaquilinum* și Pretomanidum pot crește enzimele hepatice.
- ✓ Monitorizare la pacienți cu valori >3x LSN.

4. IMC scăzut (<17 kg/m²)

- ✓ Nu reprezintă contraindicație, dar necesită monitorizare atentă.

Interacțiuni medicamentoase

- **TARV:** Efavirenzum* reduce eficacitatea Bedaquilinum* → se recomandă TAR alternativ.
- **Medicamente serotonergice:** risc de sindrom serotoninergic cu Linezolidum.
- **Medicamente care prelungesc QTc:** 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 hydrochloridum* și medicamente antiaritmice (de exemplu, Chinidinum, Procainamidum*, Encainidum, Disopyramidum, Amiodaronum, Flecainidum* și Sotalolum);
- **Inhibitori CYP3A4** includ antifungice azolice (Voriconazolum și Itraconazolum), ketolide 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 Fluconazolum ar putea fi utilizat pentru mai mult de 2 săptămâni; → cresc concentrația de Bedaquilinum*.
- **Inductori CYP3A4** includ Phenytoinum, Carbamazepinum, Phenobarbitalum, Hypericum perforatum*, rifamicinele și glucocorticoizii; și → reduc concentrația de Bedaquilinum*.
- **Medicamente mielosupresive** (ex. Azathioprinum*, agenți citotoxici) → risc crescut de efecte hematologice (mielosupresia).

Alte recomandări

- Dacă după inițiere se descoperă rezistență la Bedaquilinum*, Pretomanidum sau Linezolidum → regimul BPaLM/BPaL se întrerupe și se trece la un regim lung, individualizat.
- Dacă rezultatele TSM pentru fluorochinolone nu sunt disponibile, se continuă cu BPaLM pe toată durata tratamentului.

- Alegerea finală a regimului trebuie să țină cont de: eficacitate, siguranță, preferințele pacientului, rezultatele TSM, istoricul terapeutic, vârsta și localizarea bolii.

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*, Pretomanidum, Linezolidum și Moxifloxacinum. Bedaquilinum*, Linezolidum 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, Pretomanidum 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, Pretomanidum 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 21

Dozarea medicamentelor componente ale regimului BPaLM la adulți și adolescenți (>14 ani)

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
Pretomanidum (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 Pretomanidum 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 Pretomanidum, 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 ineficient care ar putea avea toxicități.
- Dacă rezistența la Bedaquilinum*, Linezolidum sau Pretomanidum este confirmată sau suspectată, se consideră că tratamentul a eșuat și persoanele trebuie referite către regimul individualizat lung.

Durata tratamentului

- **Pacienți sensibili la fluorochinolone:**
→ Regimul **BPaLM** se administrează timp de **6 luni (26 săptămâni)**.
- **Rezistență la fluorochinolone identificată după inițiere:**
→ Se întrerupe Moxifloxacinum și regimul continuă ca **BPaL**;
→ **Persoanele care trec de la BPaLM la BPaL trebuie să mențină ca dată de început a tratamentului data inițială de inițiere a BPaLM**, deoarece pacientul a rămas sub tratament cu trei medicamente eficiente pe toată perioada.
- **Regim BPaL (inițial sau după schimbarea din BPaLM):**
→ Durata poate fi prelungită la **9 luni (39 săptămâni)**, începând de la inițierea terapiei;
→ Prelungirea este justificată în lipsa conversiei culturii sau a răspunsului clinic între lunile 4 și 6, conform aprecierii medicului curant.
- **Întreruperea tratamentului:**
→ Pauze de până la **1 lună** pot fi compensate prin adăugarea dozelor omise la durata totală;
→ Întreruperea temporară a regimului complet este permisă în caz de suspiciune de toxicitate medicamentoasă;
→ Reintroducerea regimului complet se recomandă dacă întreruperea nu depășește **14 zile consecutive** sau **4 săptămâni cumulate neconsecutive**;
→ Toate dozele pierdute trebuie recuperate prin prelungirea duratei tratamentului.

Dozarea Linezolidum în regimul BPaLM/BPaL

Linezolidum necesită o monitorizare atentă și, uneori, o strategie de ajustare pentru a reduce efectele adverse. Deși este de preferat menținerea dozei complete pe toată durata tratamentului, **doza de Linezolidum poate fi redusă la 300 mg/zi sau întreruptă temporar** (și reluată atunci când este posibil) în cazul toxicităților semnificative.

Conduita recomandată în funcție de toxicitatea asociată cu Linezolidum:

- **Nevrită optică (orice grad):** → Întrerupere definitivă a Linezolidum.
- **Neuropatie periferică grad 2:**
→ Reducerea dozei la 300 mg/zi;
→ Poate fi necesară o întrerupere de 1–2 săptămâni înainte de reducerea dozei.
- **Neuropatie periferică grad 3–4:**
→ În majoritatea cazurilor, este necesară suspendarea permanentă a Linezolidum;
→ În situații selectate, după o întrerupere de 1–2 săptămâni și ameliorarea la grad 2, Linezolidum poate fi reluat cu prudență la 300 mg/zi, cu monitorizare atentă;
→ Există risc de neuropatie severă, dureroasă și invalidantă permanentă – această abordare trebuie cântărită cu atenție.
- **Mielosupresie (inclusiv grad 3–4):**

- De obicei reversibilă după întreruperea temporară (1–2 săptămâni);
- Reluarea terapiei cu reducerea dozei la 300 mg/zi;
- Anemia severă poate necesita transfuzii sau administrarea de eritropoietină.

Notă: Evenimentele adverse apar mai frecvent la utilizarea dozelor mari de Linezolidum (1200 mg/zi).

Modificări ale regimului BPaLM/BPaL în cursul tratamentului

Principii generale

- Reacțiile adverse severe pot necesita **reducerea dozei** sau **întreruperea componentelor regimului**.
- Întreruperea timpurie sau înlocuirea medicamentelor componente poate conduce la rezultate slabe ale tratamentului.
- **Bedaquilinum*** și **Pretomanidum** → doza nu se modifică.
- **Linezolidum** → reducerea dozei este acceptabilă după primele 9 săptămâni de tratament dacă apar evenimente adverse.

Linezolidum – ajustarea dozelor

- Doza standard: **600 mg/zi**.
- După 9 săptămâni consecutive de administrare, doza poate fi redusă la **300 mg/zi** dacă este necesar.
- Reducerea sau oprirea Linezolidum în primele 9 săptămâni trebuie evitată, dar poate fi necesară pentru prevenirea **toxicităților severe și dizabilităților permanente**.
- În unele cazuri, Linezolidum poate fi oprit definitiv, iar clinicianul trebuie să decidă: continuarea altor medicamente pentru finalizarea regimului, sau trecerea la un regim individualizat.

Monitorizarea toxicității

- **Monitorizare simptomatică:** neuropatie periferică, semne de mielosupresie.
- **Monitorizare hematologică:** hemoglobină și trombocite.
 - ✓ O scădere a Hb $\geq 10\%$ după 4 săptămâni poate indica risc de anemie severă.
- **TDM (monitorizarea terapeutică a medicamentelor)**, acolo unde disponibilă, poate fi utilizată pentru optimizarea dozelor și minimizarea toxicităților.

Întreruperea medicamentelor componente

- Dacă Bedaquilinum* sau **Pretomanidum** trebuie întrerupte definitiv → întregul regim BPaLM/BPaL se întrerupe.
- Dacă **Linezolidum** este întrerupt definitiv:
 - ✓ În primele 9 săptămâni → întregul regim se întrerupe.
 - ✓ În ultimele săptămâni, dacă durata rămasă ≤ 8 săptămâni → tratamentul poate fi considerat finalizat cu restul medicamentelor.
- Dacă **Moxifloxacinum** este întreruptă → tratamentul continuă ca regim **BPaL**.

Riscul de rezistență

- Întreruperea intermitentă a Linezolidum sau a altor medicamente din regim poate favoriza dezvoltarea **rezistenței dobândite**.
- Riscul este mai mare la pacienții cu **TB pre-XDR** tratați cu BPaL (doar 2 medicamente active rămase).

Întreruperi ale tratamentului

Se recomandă trecerea la un **regim individualizat mai lung** atunci când:

- există >2 săptămâni de întrerupere consecutivă a tuturor medicamentelor din regim; sau
- există >4 săptămâni cumulate de întreruperi neconsecutive.

Prelungirea tratamentului

- **Prelungirea BPaL la 9 luni** poate fi luată în considerare doar cu prudență, la pacienții cu

numeroase doze omise de Linezolidum.

- În astfel de cazuri, un regim **individualizat lung** este preferat.

Tabelul 22

Modificări ale regimului BPaLM/BPaL în cursul tratamentului

Modificarea completă a regimului				
BPaLM	Dacă Moxifloxacinum este întrerupt din cauza rezistenței la fluorochinolone (FQ), regimul poate fi continuat ca BPaL.			
BPaLM sau BPaL	Dacă fie Bedaquilinum* (Bdq), fie Pretomanidum (Pa) (sau ambele) trebuie întrerupte, întreg regimul BPaLM/BPaL trebuie întrerupt temporar pentru un maxim de: <ul style="list-style-type: none"> • 14 zile consecutive; sau • 4 săptămâni cumulate de zile neconsecutive. Orice întrerupere mai lungă de 7 zile trebuie compensată prin prelungirea duratei tratamentului.			
	Dacă fie Bedaquilinum* (Bdq), fie Pretomanidum (Pa) trebuie întrerupte definitiv, întreg regimul trebuie oprit, iar pacientul trebuie plasat pe un regim alternativ.			
BPaL	BPaL poate fi prelungit până la un total de 9 luni (39 săptămâni) dacă până în luna a 4-a nu apare conversia culturii sau răspuns clinic. Toate medicamentele din regim trebuie utilizate pe durata prelungirii, între săptămânile 26 și 39.			
Opțiuni de modificare a Linezolidum în regimurile BPaLM sau BPaL	1–9 săptămâni de tratament	>9–18 săptămâni de tratament	>18–26 săptămâni de tratament	>26–39 săptămâni de tratament
	600 mg zilnic, ideal continuat pe toată durata regimului. Dacă Linezolidum este întrerupt permanent în primele 9 săptămâni de tratament, întreg regimul trebuie întrerupt.	Dacă nu este tolerat, Linezolidum poate fi redus la 300 mg zilnic până la finalul tratamentului sau reluat oricând la 600 mg zilnic, în funcție de toleranță, însă ideal nu trebuie omis.	Dacă este necesar, Linezolidum poate fi omis până la finalul tratamentului, rămânând în regim Bedaquilinum*, Pretomanidum și Moxifloxacinum pentru completarea tratamentului; sau Linezolidum poate fi reluat oricând la 600 mg sau 300 mg zilnic, în funcție de toleranță.	Regimul BPaL poate fi prelungit, dacă este necesar. Regimul BPaLM se finalizează la 26 de săptămâni.
			Dacă Linezolidum este întrerupt în săptămânile finale ale regimului, iar durata totală rămasă a tratamentului nu depășește 8 săptămâni, se poate lua în considerare finalizarea tratamentului cu medicamentele componente rămase.	

Exemple de modificări ale regimului BPaLM sau BPaL

- **Caz 1.** Un pacient diagnosticat cu **TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR)** prin GeneXpert finalizează 10 săptămâni de tratament cu regimul BPaLM, când hepatotoxicitatea asociată cu Bedaquilinum* impune întreruperea administrării acesteia. Deoarece Bedaquilinum* sau **Pretomanidum** (singure sau combinate) nu pot fi întrerupte izolat, întregul regim BPaLM trebuie suspendat temporar (maximum **14 zile consecutive** sau maximum **4 săptămâni cumulate neconsecutive**). După 14 zile consecutive de întrerupere, valorile ALT rămân de cinci ori peste limita superioară normală; prin urmare, pacientul este transferat pe un **regim lung individualizat**.
- **Caz 2.** Un pacient diagnosticat cu **TB multidrogresistentă (TB MDR)** finalizează 6 săptămâni de tratament cu BPaLM, dar dezvoltă gastroenterită acută cu vomă și diaree. La control, intervalul QTcF repetat la 30 de minute distanță este de **506 ms și 509 ms**, fără simptome clinice. Regimul

BPaLM este întrerupt pentru **8 zile consecutive** din cauza prelungirii QT, cauzată de **hipokaliemie**. Se administrează suplimentare cu potasiu timp de 5 zile, iar ECG repetat arată un QTcF de **390 ms**. Tratamentul cu BPaLM este reluat și continuat până la completarea a **26 săptămâni**, compensând cele 8 zile de întrerupere.

- **Caz 3.** Un pacient diagnosticat cu **TB RR** finalizează 26 săptămâni de tratament cu BPaLM, însă are **întreruperi frecvente și neregulate**. Nicio întrerupere nu depășește 14 zile consecutive, iar totalul cumulativ al întreruperilor neconsecutive este sub **28 de zile**. Conform protocolului, orice doze lipsă ce depășesc **7 zile** trebuie recuperate la sfârșitul tratamentului, într-un interval total de maximum **7 luni**.
- **Caz 4.** Un pacient diagnosticat cu **TB MDR**, fără risc de rezistență suplimentară la **fluorochinolone (FQ)**, începe tratamentul cu BPaLM. După 6 săptămâni, **TSM** indică rezistență la FQ. În acest caz, **Moxifloxacinum** trebuie oprit, iar pacientul continuă tratamentul cu regimul **BPaL**.
- **Caz 5.** Un pacient diagnosticat cu **TB pre-XDR** este tratat cu regimul **BPaL**. Examinarea bacteriologică efectuată la **luna a 4-a** rămâne pozitivă. În această situație, tratamentul BPaL trebuie **extins până la un total de 39 săptămâni**, cu monitorizare atentă a răspunsului terapeutic și **TSM pentru toate medicamentele componente**, în cazul ultimei culturi pozitive.

Exemple de modificări ale dozei de 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 fluorochinolone, 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 Pretomanidum 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 înscriși 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 Pretomanidum; 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 Pretomanidum sau regimul

BPaLM/BPaL.

- Ritonavirum 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

Principii generale

- Monitorizarea răspunsului la tratament se bazează în principal pe **microscopia și cultura lunară a sputei** (ideal efectuate cu aceeași frecvență).
- Persoanele tratate cu regimul **BPaLM/BPaL** trebuie monitorizate atât pentru **eficacitate**, cât și pentru **siguranță**.
- Având în vedere că aceste regimuri sunt **noi, scurte și includ medicamente inovative**, este necesară și **urmărirea pacienților după finalizarea tratamentului** pentru a detecta recidive sau evenimente adverse tardive.

Definiția actualizată a eșecului terapeutic

Eșecul tratamentului se consideră atunci când regimul este întrerupt sau schimbat definitiv cu un regim individualizat, din cauza uneia dintre următoarele situații:

1. Reacții adverse severe la medicamente

- ✓ Dacă Bedaquilinum* sau **Pretomanidum** trebuie suspendate definitiv → întregul regim BPaLM/BPaL trebuie întrerupt și se va trece la un regim individualizat mai lung.
- ✓ Dacă **Moxifloxacinum** este suspendată în regimul BPaLM → tratamentul poate continua ca **regim BPaL**.
- ✓ Dacă **Linezolidum** trebuie suspendat și rămâne mai puțin de 8 săptămâni până la finalizarea regimului → tratamentul poate fi încheiat cu medicamentele rămase.

2. Răspuns bacteriologic sau clinic slab

- ✓ **Eșec bacteriologic**: cultură de spută pozitivă persistentă (fără conversie sau cu reversie) de la luna a 4-a până la finalul tratamentului (după 6 luni pentru BPaLM, după 9 luni pentru BPaL).
- ✓ Dacă pacientul nu răspunde la regim → trebuie transferat la un regim individualizat lung, cu suport suplimentar pentru aderență.
- ✓ **Testarea sensibilității la medicamente (TSM)**, acolo unde este disponibilă, are un rol crucial în proiectarea următorului regim.

3. Rezistență medicamentoasă dobândită

- ✓ Dacă apare rezistență dobândită la unul dintre medicamentele componente ale regimului (cu excepția Moxifloxacinum) → regimul BPaLM/BPaL trebuie întrerupt.
- ✓ Există dovezi tot mai multe de rezistență la Bedaquilinum* și **Linezolidum**, mai ales la pacienții expuși anterior la aceste medicamente.
- ✓ Monitorizarea apariției rezistenței prin **TSM periodic** este esențială pentru controlul, tratarea și prevenirea răspândirii tulpinilor rezistente de *M. tuberculosis*.

Monitorizarea siguranței

Principii generale

- Supravegherea activă a evenimentelor adverse este esențială pentru asigurarea siguranței și pentru reducerea morbidității pe termen scurt și lung.
- Pacienții trebuie evaluați:
 - **la inițierea tratamentului** (set de referință),

- **periodic pe durata tratamentului,**
- **după finalizarea tratamentului.**

Evaluare inițială (de referință)

- Anamneză și examen clinic complet.
- Teste de laborator: hemogramă completă, funcția hepatică (ALT, AST, bilirubină), funcția renală (uree, creatinină, electroliți).
- ECG (interval QTc).
- Evaluarea vederii și a auzului.
- Teste pentru HIV, hepatite virale B și C, diabet zaharat.

Monitorizarea pe parcursul tratamentului

- **Lunar** (pe toată durata regimului, inclusiv 9 luni în caz de prelungire):
 - ✓ hemogramă,
 - ✓ transaminaze hepatice, bilirubină,
 - ✓ uree, creatinină, electroliți,
 - ✓ ECG (pentru QTc).
- **Mai frecvent, la nevoie:**
 - ✓ în caz de tulburări electrolitice, anomalii hematologice, modificări ECG, simptome de neuropatie sau tulburări de vedere.

Grupuri cu risc crescut – necesită monitorizare mai frecventă

- Persoane vârstnice.
- Persoane cu HIV.
- Pacienți cu hepatită virală B sau C.
- Pacienți cu diabet zaharat.
- Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală moderată-severă.
- Pacienți cu anemie inițială sau alte tulburări hematologice.
- Pacienți cu tulburări de vedere (glaucom, cataractă, daltonism).

Monitorizarea după tratament

- Evaluare clinică și de laborator pentru detectarea tardivă a toxicităților reziduale (ex.: neuropatie, tulburări vizuale sau auditive, sechele hematologice).
- Reevaluare periodică la 3–6 luni post-tratament, în special la pacienții din grupurile cu risc crescut.

Tabelul 23

Program de monitorizare inițială, de rutină și post-tratament pentru pacienții tratați cu BPaLM/BPaL

Examinare	Prima vizită	2 săptămâni	La fiecare 3 luni	Lunar	Finele tratamentului	6 și 12 luni posttratament
Investigații clinice						
Evaluarea clinică ^a	+	+		+	+	+
Evaluarea psihosocială ^b	+	+		+	+	+
Greutate /IMC	+	+		+	+	+
Evaluarea stării de performanță	+					
Screening pentru neuropatia periferică	+	+		+	+	

Screening pentru acuitatea vizuală și percepția culorii	+	+		+	+	
Monitorizarea și evaluarea reacțiilor adverse	+	+		+	+	+
Consultația la finele tratamentului					+	+
Investigații bacteriologice						
Microscopia	+			+	+	+
Cultura	+			+	+	+
TSM ^c				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)	+	+		+	+	
Electroliti serici	+					
Ureea, creatinina	+					
Test de sarcină	+					
Teste HIV/HVB/HVC	+					
Glicemia/HbA1c	+					
<p>^a 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.</p> <p>^b 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.</p> <p>^c 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.</p>						

Caseta 40. Regimul de 6 luni care include Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum, Levofloxacinum și Clofaziminum (BDLLfxC) [18, 19]
Se recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum*,

Delamanidum, Linezolidum (600 mg), Levofloxacinum și Clofaziminum (BDLLfxC) la pacienții cu TB MDR/RR, cu sau fără rezistență la fluorochinolone. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Notă:

1. Se încurajează ferm efectuarea testării sensibilității la medicamente (TSM) pentru fluorochinolone la persoanele cu TB MDR/RR. Deși nu trebuie să întârzie inițierea regimului BDLLfxC, rezultatele testului trebuie să ghideze decizia privind menținerea Levofloxacinum sau Clofaziminum în schemă.
2. Când rezistența la fluorochinolone este necunoscută, tratamentul trebuie inițiat cu BDLLfxC, iar apoi ajustat în funcție de rezultatele TSM. În caz de sensibilitate la fluorochinolone, Clofaziminum se exclude, iar regimul devine Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum și Levofloxacinum (BDLLfx); În caz de rezistență la fluorochinolone, se exclude Levofloxacinum, iar regimul devine Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum și Clofaziminum (BDLC).

Eligibilitate

Regimul de 6 luni **BDLLfxC** (Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum, Levofloxacinum și Clofaziminum) poate fi oferit în următoarele situații:

- Persoanelor cu **TB MDR/RR** sau **TB pre-XDR**;
- Persoanelor cu **TB MDR/RR** care au avut o expunere anterioară mai mică de o lună la Bedaquilinum*, Linezolidum, Delamanidum sau Clofaziminum; în caz de expunere mai mare de o lună, regimul poate fi administrat dacă s-a exclus rezistența la medicamentele respective;
- Persoanelor cu tuberculoză pulmonară diagnosticată, inclusiv copiilor, adolescenților, persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH), femeilor gravide și celor care alăptează;
- Persoanelor cu majoritatea formelor de TB extrapulmonară, cu excepția celor cu afectare a sistemului nervos central (SNC), TB osteoarticulară sau forme diseminate cu afectare multiorganică;
- Copiilor și adolescenților fără confirmare bacteriologică a TB sau a modelelor de rezistență, dar care au o probabilitate înaltă de TB MDR/RR (bazată pe semne clinice și simptome TB, corelate cu un istoric de contact cu un pacient cu TB MDR/RR confirmat).

Important: Copiii, adolescenții și adulții, indiferent de extinderea sau severitatea bolii pulmonare TB, sunt eligibili pentru acest regim de 6 luni. De asemenea, regimul este adecvat și pentru forme extrapulmonare **non-severe**, cum ar fi efuziunile pleurale necomplicate sau TB ganglionilor limfatici periferici.

Regimul de 6 luni BDLLfxC poate fi oferit și adulților (care altfel ar fi fost eligibili pentru regimul **BPaL** sau **BPaLM**) în situațiile în care Pretomanidum este restricționat, indisponibil sau contraindicat (de ex., în timpul sarcinii sau alăptării), sau în cazurile în care pacienții nu tolerează acest medicament.

Regimul de 6 luni BDLLfxC NU este adecvat în următoarele cazuri:

- Pacienți cu TB MDR/RR cu rezistență documentată la Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum sau Clofaziminum;
- Persoane la care ultimul episod de tratament pentru TB MDR/RR a eșuat;
- Persoane cu forme severe de TB extrapulmonară.

Compoziția și durata regimului de tratament

Diagnosticul inițial al tuberculozei multidrorezistente sau rezistente la Rifampicinum* (TB MDR/RR) se bazează, de obicei, pe rezultatele testelor moleculare rapide (mWRDs). Testarea sensibilității la fluorochinolone (TSM pentru FQ) este **puternic recomandată** la persoanele cu TB MDR/RR, deoarece rezultatele acesteia ghidează decizia privind păstrarea sau excluderea Levofloxacinum sau Clofaziminum din regim.

Totuși, rezultatele TSM pentru FQ nu sunt întotdeauna disponibile imediat la momentul diagnosticării. Pentru persoanele eligibile pentru acest regim de 6 luni, **lipsa rezultatului TSM pentru FQ nu trebuie să întârzie inițierea tratamentului** cu un regim care conține toate cele cinci medicamente:

Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum, Levofloxacinum, Clofaziminum.

Ulterior, regimul poate fi ajustat prin **excluderea fie a Levofloxacinum, fie a Clofaziminum** (sau niciuna), în funcție de disponibilitatea rezultatului TSM pentru FQ și de prezența sau absența rezistenței la fluorochinolone.

Astfel, pacienții tratați prin acest regim de 6 luni pot primi una dintre următoarele variante:

- **BDLLfxC** (toate cele 5 medicamente),
- **BDLLfx** (fără Clofaziminum),
- **BDLC** (fără Levofloxacinum).

Aceste variante de regim trebuie administrate pentru o **durată totală de minimum 24 de săptămâni (adică 6 luni)**. În unele situații – de exemplu, în absența unui răspuns bacteriologic sau clinic până în luna a 4-a – tratamentul poate fi **prelungit până la 9 luni**.

Dacă rezultatele culturilor din lunile 5 și 6 rămân pozitiv persistente, trebuie suspectat **eșec terapeutic**, în special în cazurile de aderență scăzută la tratament sau în prezența altor semne clinice sau radiologice de răspuns insuficient la tratament.

Ideal ar fi ca toate medicamentele componente ale fiecărei variante de regim să fie utilizate **pe toată durata tratamentului**, dar în anumite situații, **Linezolidum** poate fi necesar să fie întrerupt prematur.

Regimul BDLLfxC

- Persoanele cu TB MDR/RR care întrunesc criteriile de eligibilitate pot începe tratamentul cu regimul BDLLfxC, iar ulterior, în funcție de rezultatele testării susceptibilității la fluorochinolone (TSM pentru FQ), regimul poate fi modificat în BDLLfx sau BDLC, după cum urmează.
- În cazurile în care TSM pentru FQ nu este cunoscut sau nu poate fi efectuat la momentul inițial, tratamentul se va iniția cu toate cele cinci medicamente – Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum, Levofloxacinum și Clofaziminum – pe întreaga durată a tratamentului.
- Dacă TSM poate fi repetat pe un eșantion clinic recoltat după inițierea tratamentului, regimul poate fi ajustat ulterior în funcție de rezultate.

Regimul BDLLfx

- În cazurile în care tulpina TB MDR/RR este demonstrată ca fiind sensibilă la FQ, regimul va include patru medicamente: Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum și Levofloxacinum (adică BDLLfx).
- Dacă rezultatul TSM este disponibil înainte de inițierea tratamentului și confirmă sensibilitatea la FQ, tratamentul poate începe direct cu regimul BDLLfx (fără Clofaziminum).
- Dacă rezultatul TSM întârzie, tratamentul va fi inițiat cu BDLLfxC, iar după confirmarea sensibilității la FQ, Clofaziminum va fi întrerupt, continuându-se cu BDLLfx.
- Este posibil ca un pacient cu TB MDR/RR sensibilă la FQ, aflat sub tratament cu BDLLfx, să fie trecut la BDLC, dacă este necesar – de exemplu, în caz de intoleranță la Levofloxacinum, disponibilitate limitată a acestuia, sau preferința pacientului/furnizorului.

Regimul BDLC

- În cazurile în care tulpina TB MDR/RR este demonstrată ca fiind rezistentă la FQ, regimul va include patru medicamente: Bedaquilinum*, Delamanidum, Linezolidum și Clofaziminum (adică BDLC).
- Dacă rezultatul TSM este disponibil înainte de inițierea tratamentului și confirmă rezistența la FQ, tratamentul poate începe direct cu BDLC.
- Dacă rezultatul DST este întârziat, tratamentul va fi inițiat cu BDLLfxC; iar după confirmarea rezistenței la FQ, Levofloxacinum va fi exclus și se va continua cu regimul BDLC.
- Pentru tulpinile TB pre-XDR, există un risc crescut de dezvoltare a rezistenței suplimentare. Prin urmare, în aceste cazuri trebuie depuse toate eforturile pentru a efectua TSM cât mai rapid posibil

pentru toate medicamentele componente ale regimului.

Detectarea rezistenței la oricare dintre medicamentele din acest regim impune trecerea rapidă la un alt regim terapeutic adecvat.

Dozarea medicamentelor în regimul BDLLfxC

Dozarea medicamentelor incluse în regim, atât pentru adulți cât și pentru copii, trebuie să respecte cele mai recente **tabele de dozare OMS bazate pe greutate corporală** (a se vedea Anexa 4).

Bedaquilinum

Administrarea Bedaquilinum* în acest regim poate urma una dintre două scheme de dozare:

- Schema tradițională:
- Doză de atac: 400 mg zilnic timp de 14 zile consecutive (pentru adulți),
- Urmată de doză de întreținere: 200 mg de 3 ori pe săptămână (de regulă luni, miercuri și vineri), până la finalul tratamentului.
- Această schemă permite un interval de minimum 48 de ore între administrări, fiind utilizată pe scară largă anterior introducerii regimului BPaLM.
- Schema alternativă (introdusă în 2022 odată cu regimul BPaLM):
- 200 mg zilnic timp de 8 săptămâni (pentru adulți),
- Urmată de 100 mg zilnic, pentru restul duratei tratamentului.
- Această schemă cu administrare o dată pe zi este mai simplă și mai practică pentru unii pacienți și poate fi considerată pentru adulții tratați cu regimul BDLLfxC.

Pentru copii și adolescenți: se va utiliza dozarea în funcție de greutatea corporală, se vor folosi formulări dispersabile acolo unde sunt disponibile și accesibile.

! Ajustarea dozei de Bedaquilinum* nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată.

Delamanidum

Delamanidum se administrează peroral, de două ori pe zi, în doză de 100 mg la adulți, timp de primele 8 săptămâni, urmată de o doză unică zilnică de 200 mg pentru restul duratei tratamentului. Pentru copii și adolescenți trebuie utilizate doze mai mici, calculate în funcție de greutate, iar acolo unde este posibil și disponibil, se vor utiliza forme farmaceutice dispersabile de Delamanidum. Menționăm că administrarea o dată pe zi a Delamanidum la copii și adolescenți mai mici nu a fost încă studiată (până în 2024).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și nici la cei cu insuficiență hepatică ușoară.

Linezolidum

Linezolidum se administrează peroral, în doză de 600 mg o dată pe zi, la adulți. Pentru copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 46 kg, se recomandă dozare bazată pe greutate corporală. Copiii mai mici vor primi, unde este posibil și disponibil, forme dispersabile de Linezolidum sau suspensii perorale.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, indiferent de severitate.

Levofloxacinum

Levofloxacinum se administrează peroral, în doză de 750–1000 mg o dată pe zi, la adulți, în funcție de greutate. Pentru copii și adolescenți se recomandă dozare bazată pe greutate, cu prioritate acordată formelor dispersabile de Levofloxacinum pentru copiii mici, acolo unde acestea sunt disponibile. Este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, în cazul în care clearance-ul creatininei

este mai mic de 50 mL/min. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul bolii hepatice.

Clofaziminum

Clofaziminum se administrează peroral, în doză de 100 mg o dată pe zi, la adulți. Pentru copii și adolescenți, dozele trebuie stabilite conform celor mai recente tabele de dozare bazate pe greutate publicate de OMS (vezi Anexa 4), utilizând forme dispersabile de Clofaziminum sau capsule gelatinoase de 50 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală de orice grad sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Durata tratamentului pentru regimurile BDLLfxC, BDLLfx și BDLC

- Durata standard a regimurilor este de **6 luni (24 săptămâni)**, putând fi extinsă până la **9 luni (36 săptămâni)**, dacă este necesar.
- Rezultatele culturii sputei pot necesita până la **6 săptămâni** pentru a confirma negativarea. Conversia bacteriologică (două culturi consecutive negative la intervale de ≥ 7 zile) poate fi confirmată abia după 5–6 luni de tratament.
- În cazuri în care TSM complet nu este disponibil sau simptomele se ameliorează lent, clinicianul poate decide prelungirea tratamentului până la **9 luni**, în special la pacienții cu afectare pulmonară extinsă.
- După prelungirea tratamentului, monitorizarea culturilor sputei trebuie să continue pentru a confirma conversia cât mai curând posibil după luna a 4-a. Dacă rezultatele culturii rămân pozitive în lunile 5–6, trebuie suspectat **eșecul tratamentului**, mai ales în cazurile cu aderență suboptimală sau răspuns clinic/radiologic nesatisfăcător.
- Prolungirea tratamentului din cauza întârzierii conversiei culturii se aplică în principal pacienților cu **TB pulmonară MDR/RR confirmată bacteriologic**. La copiii mici diagnosticați clinic sau la pacienții cu **TB extrapulmonară**, prelungirea poate fi luată în considerare pe baza evaluării clinice globale.
- Lipsa îmbunătățirii clinice sau a conversiei culturii până în luna a 6-a trebuie să declanșeze o **evaluare completă a regimului terapeutic**, pentru a determina un posibil eșec al tratamentului.

Tabelul 24

Monitorizarea microbiologică a TB rezistente, regimuri de 6 luni

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04	Luna 05	Luna 06
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDRs ¹	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
TSA H, R, Z, E, Mfx, Lfx, Am, Cm, Bdq, Lzd, Dlm, Cfz, Pa, Pto/Eto, Cs, PAS ⁴	1x	-	-	-	-	-	-
TSA Bdq-Pa-Lzd-Mfx ⁵	-	1x	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁶	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x

¹ se efectuează MTBDRs/ din specimen, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+) sau din cultura izolată;

² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă;

³ se congelează dacă cultura este pozitivă;

⁴ se efectuează doar la începutul tratamentului sau la solicitarea medicului curant;

⁵ se efectuează TSA Bdq-Pa-Lzd-Mfx dacă cultura este pozitivă;

⁶ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă Microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv).

Prezentare generală a regimurilor de 9 luni

	Regim	Durata	Medicamente de bază (luni)	Medicamente variabile / suplimentare (luni)	Caracteristici-cheie
Regim modificat (4-5 medicamente)	9BLMZ	9 luni	B, L, M, Z	-	Regim complet peroral pentru TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone.
	9BLLfxCZ		B, L, Lfx, Z	C	Regim complet peroral pentru TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone.
	9BLLfxDZ		B, L, Lfx, Z	D	Regim complet oral pentru TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone.
Regim de 9 luni (7 medicamente)	Ethionamidum* (variație) 4-6 B(6m) - Lfx/M-C-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/M-C-Z-E Linezolidum (variație) 4-6 B(6m) - Lfx/M-C-Z-E-Hh-L(2m) / 5 Lfx/M-C-Z-E	9-11 luni	B (6), Lfx/M (9-11), Z (9-11), C (9-11), E (9-11), Hh (4-6)	Eto (4-6), L (2)	Regim complet peroral pentru TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone. Ethionamidum* și Linezolidum sunt administrate pe durate determinate; durata totală depinde de răspunsul la tratament în luna a 4-a.
B: Bedaquilinum*; C: Clofaziminum; D: Delamanidum; E: Ethambutolum; Et/Eto: Ethionamidum*; Hh: Isoniazidum* în doze mari; L: Linezolidum; Lfx: Levofloxacinum; M: Moxifloxacinum; Z: Pyrazinamidum.					

Caseta 41. Regimul peroral de 9 luni [18, 19]

- Se 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* (utilizat 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 neincluzerii 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_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Faza inițială: 4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

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

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_(6 m)-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Faza inițială: 4-6 Bdq_(6 m)-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh

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

Alegerea fluorochinolonei

- Pentru regimul peroral de 9 luni, Levofloxacinum și Moxifloxacinum pot fi utilizate, deoarece ambele au demonstrat eficacitate similară.
- Levofloxacinum este adesea preferată, chiar dacă presupune administrarea unui număr mai mare de comprimate, deoarece Moxifloxacinum este asociată cu un risc mai mare de prelungire a intervalului QT.
- Prolungirea severă a intervalului QT este relativ rară în regimurile perorale de 9 luni, dar trebuie monitorizată în cazul administrării concomitente a altor medicamente cu același efect (ex: Bedaquilinum*, Clofaziminum).
- Decizia asupra fluorochinolonei și regimului trebuie să țină cont de factorii individuali de risc pentru cardiotoxicitate ai pacientului.

Doza și frecvența administrării medicamentelor

Doza și frecvența administrării medicamentelor în regimul peroral de 9 luni pentru TB MDR/RR

1. Administrarea generală:

- ✓ Majoritatea medicamentelor sunt administrate **o dată pe zi, 7 zile pe săptămână**, cu excepția Bedaquilinum*.
- ✓ Dozele exacte pentru fiecare medicament sunt prezentate în anexă.

2. Bedaquilinum* – faza de încărcare:

- ✓ Administrare **zilnică** pentru primele **2 săptămâni**.
- ✓ Dacă o doză este omisă în această fază, **nu trebuie recuperată**; pacientul continuă programul zilnic.

3. Bedaquilinum* – faza de întreținere:

- ✓ Administrare **3 zile pe săptămână** (ex: luni, miercuri, vineri), cu **cel puțin 48 de ore între doze**.
- ✓ Dacă o doză este omisă:
 - Dacă a fost reținută în perioada de 48 de ore, doza se administrează cât mai curând posibil; următoarea doză se ajustează la 48 de ore mai târziu.
 - Exemplu: dacă doza de miercuri a fost omisă, se poate administra joi, următoarea doză sâmbătă, revenind apoi la programul normal luni.

4. Întreruperi ale Bedaquilinum*:

- ✓ Întrerupere **<2 săptămâni consecutive** în faza de întreținere: **nu este necesară reîncărcarea**.
- ✓ Întrerupere **>2 săptămâni și <8 săptămâni**: se efectuează o **reîncărcare zilnică timp de 7 zile** înainte de reluarea programului de 3 zile/săptămână.
- ✓ Întrerupere **>8 săptămâni consecutive**: pacientul și planul de tratament trebuie reevaluate, deoarece pacientul **nu mai este eligibil** pentru 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 Ethambutolumul 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 inh A).
- 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 inh A 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

- **Context general:**

- ✓ Pacienții cu TB prezintă frecvent **anemie asociată bolii cronice**.
- ✓ Tratamentul eficient al TB, chiar și cu Linezolidum, poate duce la ameliorarea sau rezolvarea anemiei prin controlul bolii și îmbunătățirea apetitului și nutriției pacientului.
- ✓ Anemia poate fi de asemenea rezultatul **deficienței de fier**, care se poate corecta natural pe măsură ce TB este tratată.

- **Riscuri asociate Linezolidum:**

- ✓ Utilizarea prelungită (>2 săptămâni) poate cauza **mielosupresie reversibilă**.
- ✓ **Pacienți cu hemoglobină <8 g/dL** înainte de tratament, care nu poate fi corectată rapid (de exemplu prin transfuzie), **nu sunt eligibili** pentru regimurile cu Linezolidum.
- ✓ **Neutrofile <0,75 x 10⁹/L (750/mm³)** sau **trombocite <50 x 10³/mm³** reprezintă contraindicații pentru inițierea regimului care include Linezolidum.

- **Transfuziile de sânge:**

- ✓ Pot ridica temporar hemoglobina peste 8 g/dL, permițând inițierea tratamentului cu Linezolidum.
- ✓ Este posibil ca hemoglobina să scadă din nou dacă boala TB rămâne netratată.
- ✓ Transfuziile nu rezolvă **mielosupresia indusă de Linezolidum** în cazul administrării continue.

- **Monitorizare și ajustare a tratamentului:**

- ✓ Dacă hemoglobina scade **sub 8 g/dL** în primele 2 luni de tratament, **Linezolidum trebuie întrerupt**, iar regimul TB trebuie ajustat corespunzător.
- ✓ Hemoglobina inițială <10,5 g/dL este un factor de risc pentru dezvoltarea anemiei induse de Linezolidum.

- **Suplimentarea cu fier:**

- ✓ Rolul suplimentării cu fier în timpul tratamentului TB MDR/RR necesită cercetări suplimentare.
- ✓ Suplimentarea orală cu fier poate fi **slab tolerată** și cu efect întârziat la începutul tratamentului, perioadă în care pacienții sunt deja expuși la **povara medicamentelor și riscul de efecte adverse multiple**.

Monitorizarea răspunsului la tratament și atribuirea rezultatelor

- **Monitorizarea răspunsului la tratament:**

- ✓ Se realizează prin **microscopie și cultură lunară a frotiului de spută**.
- ✓ Evaluarea clinică regulată a semnelor și simptomelor bolii TB completează monitorizarea bacteriologică.
- ✓ **Radiografia toracică** nu este obligatorie la fiecare etapă, deoarece unele anomalii pot persista pe durata și după finalizarea tratamentului fără a indica eșec.
- ✓ Totuși, **deteriorarea radiologică sau apariția de noi anomalii** comparativ cu evaluarea inițială poate semnala răspuns slab la tratament și justifică repetarea examinării radiologice.

- **Definiția eșecului tratamentului:** Eșecul tratamentului se definește prin situațiile în care regimul unui pacient a fost **întrerupt sau schimbat definitiv** datorită:

- ✓ Lipsa răspunsului clinic sau bacteriologic la tratament;

- ✓ Apariția **reacțiilor adverse severe** la medicamente;
- ✓ Dovezi de **rezistență suplimentară la medicamentele din regim.**
- **Rezultatele tratamentului pentru regimurile scurte TB MDR/RR:**
 - ✓ Cadru și definiții similare cu regimurile lungi.
 - ✓ **Eșec bacteriologic:** cultură de spută persistent pozitivă din luna 6 până la sfârșitul tratamentului.
 - ✓ **Eșec clinic anticipat:** poate fi considerat înainte de luna 6 dacă pacientul prezintă **deteriorare clinică semnificativă** corespunzătoare progresiei TB.
 - ✓ **Întreruperea definitivă** a tratamentului datorită reacțiilor adverse sau rezistenței dobândite la unul dintre medicamentele cheie (Bedaquilinum*, fluorochinolona, Ethionamidum*/Linezolidum, Clofaziminum, sau două sau mai multe medicamente rămase, inclusiv Isoniazidum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum) este considerată **eșec al tratamentului.**
- **Monitorizarea post-tratament:**
 - ✓ Toți pacienții care au primit **regimuri scurte** trebuie urmăriți **clinic pe o perioadă de 12 luni** după finalizarea tratamentului, pentru a detecta eventuale **recidive.**

Monitorizarea siguranței

- **Reacții adverse frecvente ale regimului peroral de 9 luni:**
 - ✓ **Anemie** – mai frecventă la pacienții cărora li se administrează regimul care conține **Linezolidum**;
 - ✓ **Hepatotoxicitate**;
 - ✓ **Prelungirea intervalului QT**;
 - ✓ **Greață și vărsături.**
- **aDSM (Active Drug Safety Monitoring):**
 - ✓ Implică **evaluarea clinică și de laborator activă și sistematică** a pacienților tratați cu medicamente noi TB sau cu regimuri noi TB MDR/RR;
 - ✓ Scopul este **detectarea, gestionarea și raportarea** toxicităților medicamentoase suspectate sau confirmate.
- **Raportarea reacțiilor adverse:**
 - ✓ Reacțiile adverse **grave sau severe**, precum și cele care duc la **întreruperea medicamentului**, trebuie raportate către **Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale**, în cadrul sistemului **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.

Regimurile modificate de tratament cu durată de 9 luni pentru TB MDR/RR

- **Se recomandă utilizarea regimurilor complet orale de 9 luni (BLMZ, BLLfxCZ și BDLLfxZ) în locul regimurilor lungi (>18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă. Dintre aceste regimuri: Se recomandă preferențial utilizarea regimului BLMZ în locul regimului BLLfxCZ; Regimul BLLfxCZ este preferabil față de BDLLfxZ. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**
- **Nu se recomandă utilizarea regimurilor DCLLfxZ sau DCMZ cu durată de 9 luni în comparație cu regimurile lungi (peste 18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolone. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).**

Notă:

1. Regimurile modificate recomandate, complet perorale, cu durată de 9 luni, includ Bedaquilinum*, Linezolidum și Pyrazinamidum în combinații diferite cu Levofloxacinum / Moxifloxacinum, Clofaziminum și Delamanidum.
2. Această recomandare se aplică următoarelor categorii de persoane:
 - a. Persoane cu TB MDR/RR la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă.
 - b. Persoane cu tuberculoză pulmonară diagnosticată, inclusiv copii, adolescenți, persoane care trăiesc cu HIV (PTH), femei însărcinate și femei care alăptează.
 - c. Persoane cu forme extinse de TB și toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția tuberculozei care implică sistemul nervos central (SNC), TB osteoarticulară sau formele diseminate de TB cu afectare multiorganică.
 - d. Persoane cu TB MDR/RR care au avut o expunere anterioară mai mică de 1 lună la oricare dintre medicamentele componente ale regimului (cu excepția Pyrazinamidum și fluorochinolonelelor). Dacă expunerea a depășit 1 lună, aceste persoane pot totuși primi unul dintre regimuri, cu condiția ca rezistența la medicamentele respective să fi fost exclusă.
 - e. Copii și adolescenți care nu au confirmare bacteriologică a TB sau profiluri de rezistență, dar care prezintă o probabilitate înaltă de TB MDR/RR (bazată pe semne și simptome clinice de TB, în combinație cu antecedente de contact cu un pacient cu TB MDR/RR confirmată).

Compoziția, dozele și durata regimului

Denumirea regimului	Abrevieri din trei litere	Compoziția – denumiri complete ale medicamentelor
BLMZ	9Bdq-Lzd-Mfx-PZA	Bedaquilinum* – Linezolidum – Moxifloxacinum – Pyrazinamidum
BLLfxCZ	9Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-PZA	Bedaquilinum* – Linezolidum –

		Levofloxacinum – Clofaziminum – Pyrazinamidum
BDLLfxZ	9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-PZA	Bedaquilinum* – Delamanidum – Linezolidum – Levofloxacinum – Pyrazinamidum

Dozarea și frecvența administrării medicamentelor componente:

Dozarea medicamentelor din regimurile modificate cu durată de 9 luni urmează Anexa 4 privind dozele în funcție de greutate corporală pentru medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR, atât la adulți, cât și la copii.

Dozarea pentru **Linezolidum** și **Bedaquilinum*** în aceste regimuri este următoarea:

- **Bedaquilinum*** se administrează la doza de **400 mg** (patru comprimate a câte 100 mg) zilnic, timp de **primele 2 săptămâni**, urmată de **200 mg** (două comprimate a câte 100 mg) **de trei ori pe săptămână** (de exemplu: luni, miercuri și vineri), la adulți, **pe toată durata de 9 luni**. O schemă alternativă de administrare a Bedaquilinum* constă în administrarea a **200 mg zilnic în primele 8 săptămâni**, urmată de **100 mg zilnic** pentru restul perioadei de 9 luni.
- **Linezolidum** se administrează în doză de **600 mg o dată pe zi timp de 16 săptămâni**, apoi se reduce la **300 mg o dată pe zi** sau **600 mg de trei ori pe săptămână**, până la finalul tratamentului, la adulți.

Oricare dintre cele două strategii de reducere a dozei de Linezolidum este acceptabilă. Doza de Linezolidum poate fi, de asemenea, redusă sau chiar întreruptă definitiv **mai devreme de 16 săptămâni**, în caz de toxicitate, dar **ideal nu mai devreme de 9 săptămâni**, cu condiția existenței unui răspuns clinic favorabil, demonstrat prin conversia culturilor, remiterea simptomelor sau lipsa agravării radiologice.

În toate cele trei regimuri modificate de 9 luni, **reducerea dozei de Linezolidum a fost o practică standard**, ceea ce diferă ușor de dozarea aplicată în alte regimuri de tratament.

Durata tratamentului

- În regimurile modificate cu durată de 9 luni, toate medicamentele sunt, de regulă, administrate pe întreaga perioadă de 9 luni, iar prelungirea tratamentului dincolo de această durată, în caz de răspuns clinic lent, nu este recomandată de rutină.
- Dacă regimul este suspendat din cauza reacțiilor adverse clinice sau a anomaliilor de laborator, tratamentul trebuie reluat imediat ce starea pacientului permite. Dozele omise pentru o perioadă mai mare de 7 zile, dar mai mică de o lună, trebuie recuperate, conform standardelor de gestionare a cazurilor.
- Pentru regimurile modificate de 9 luni, este rezonabil ca pacienții să finalizeze toate dozele într-un interval de maximum 11 luni, însă această evaluare trebuie făcută individual, de la caz la caz.
- Omiterea dozelor în faza incipientă a tratamentului are un impact negativ mai mare asupra rezultatelor comparativ cu dozele omise în etapele ulterioare. De exemplu, dacă pacientul omite doze în primele săptămâni de tratament, chiar dacă perioada este mai mică de 30 de zile, se poate impune repetarea imediată a testării sensibilității la medicamente (TSM) pentru toate componentele regimului, pentru a evalua riscul de rezistență și a decide necesitatea schimbării regimului terapeutic.

Întreruperea tratamentului

- **Evaluarea clinică și răspunsul bacteriologic la luna a 4-a** sunt utilizate de rutină pentru a determina dacă pacientul răspunde la tratament. **Dacă nu se observă îmbunătățiri până în luna a 4-a** (fie clinic, fie dacă cultura rămâne pozitivă în luna a 4-a sau ulterior), trebuie inițiate investigații pentru excluderea eșecului terapeutic sau a dezvoltării rezistenței dobândite la medicamente.

- Dacă lipsa de îmbunătățire persistă până în luna a 6-a sau mai mult, fie clinic, fie bacteriologic (cultură pozitivă), trebuie luată în considerare **oprirea regimului de 9 luni și trecerea la un regim alternativ, de regulă mai lung (18 luni)**. Compoziția noului regim trebuie să se bazeze pe rezultatele testării sensibilității la medicamente (TSM).
- Dacă în timpul tratamentului cu regimul modificat de 9 luni se dezvoltă rezistență la fluorochinolone (FQ) sau la orice alt medicament component (cu excepția Pyrazinamidum), tratamentul trebuie declarat ca fiind un eșec terapeutic. În astfel de cazuri, trebuie inițiat **prompt un regim nou, lung, adaptat profilului TSM al pacientului**.
- Întreruperea administrării Pyrazinamidum sau Linezolidum din cauza reacțiilor adverse poate fi luată în considerare, iar regimul poate fi continuat cu medicamentele rămase. **Totuși, dacă este necesară întreruperea a mai mult de un medicament, regimul trebuie oprit și trebuie inițiat un tratament alternativ adecvat.**

Standardul de îngrijire pentru gestionarea Pyrazinamidum în regimurile modificate de 9 luni

Următoarele sunt practici recomandate pentru gestionarea **Pirazinamidum** în cadrul regimurilor modificate cu durată de 9 luni:

- **Testarea funcției hepatice:**
 - ✓ Nivelurile **ALT** și **AST** trebuie testate la inițierea tratamentului. Testarea mai frecventă trebuie luată în considerare în prezența factorilor individuali de risc pentru toxicitate hepatică.
- **Testarea sensibilității la Pyrazinamidum (TSM):**
 - ✓ Dacă este disponibilă, **TSM pentru Pyrazinamidum** trebuie utilizată la inițiere. Totuși, regimurile pot fi inițiate **chiar și în lipsa testării rezistenței la Pyrazinamidum** sau în timpul așteptării rezultatelor.
 - ✓ Dacă izolatul este **sensibil la Pyrazinamidum**, regimul trebuie continuat, iar **Pyrazinamidum va fi întreruptă doar în caz de toxicitate**.
 - ✓ Dacă este **confirmată rezistența la Pyrazinamidum**, medicamentul poate fi întrerupt. Această recomandare, emisă de Grupul de elaborare a ghidurilor (GDG), recunoaște posibilitatea unei **activități reziduale limitate** datorită **sinergiei potențiale între Bedaquilinum* și Pirazinamidum**, chiar și în prezența rezistenței. Totuși, această sinergie este probabil **modestă** și trebuie atent evaluată **în raport cu profilul de toxicitate hepatică al Pyrazinamidum**.
 - ✓ În toate cazurile, indiferent dacă tulpina este sensibilă sau rezistentă la Pyrazinamidum, **trebuie respectate practicile standard de evaluare a rezultatului tratamentului**, inclusiv momentul în care se decide schimbarea regimului dacă pacientul nu răspunde adecvat.
- **În lipsa TSM pentru Pyrazinamidum:**
 - ✓ Atunci când **nu este disponibilă testarea sensibilității la Pyrazinamidum**, deciziile privind suspendarea temporară, întreruperea definitivă sau trecerea la regimuri fără Pyrazinamidum (regimuri de 6 luni sau regimuri mai lungi) trebuie bazate pe **severitatea hepatotoxicității induse de Pyrazinamidum**.

În concluzie, rezultatele similare ale tratamentului între tulpinile rezistente și cele sensibile la Pyrazinamidum, în toate cele trei regimuri modificate, **demonstrează robustețea acestor regimuri terapeutice**. Deși sensibilitatea la Pyrazinamidum poate oferi un avantaj, **rezistența nu compromite semnificativ succesul tratamentului**. Astfel, chiar dacă **Pirazinamidum** contribuie pozitiv la tratament, **nu este factorul determinant al succesului terapeutic** în aceste regimuri. **Utilizarea Pyrazinamidum necesită monitorizare atentă**. La pacienții cu **multipli factori de risc pentru hepatotoxicitate** sau cu **afecțiuni hepatice avansate** (cu sau fără rezistență la Pyrazinamidum), poate fi mai potrivită monitorizarea frecventă a enzimelor hepatice sau **utilizarea unui regim alternativ**. **Testele regulate ale funcției hepatice și o judecată clinică solidă** sunt esențiale pentru **optimizarea rezultatelor tratamentului**, reducând în același timp riscul de reacții adverse severe.

Monitorizarea microbiologică a TB rezistente, regimuri de 9 luni

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04	Luna 05	Luna 06	Luna 07	Luna 08	Luna 09
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDRs ¹	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
TSA H,R,Z,E,Mfx, Lfx, Am, Cm, Bdq, Lzd, Dlm, Cfz, Pa, Pto/Eto, Cs, PAS ⁴	1x	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSA Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Eto-Lzd ⁵	-	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁶	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x

¹ se efectuează MTBDRs/ din specimen, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+) sau din cultura izolată;
² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă;
³ se congelează dacă cultura este pozitivă;
⁴ se efectuează doar la începutul tratamentului sau la solicitarea medicului curant;
⁵ se efectuează TSA **Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Eto-Lzd**⁴ dacă cultura este pozitivă.
⁶ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS, dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă Microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv).

Monitorizarea pacienților cărora li se administrează regimul peroral de 9 luni TB MDR/RR				
În timpul tratamentului	Prima vizită	Lunile 0-2	Lunile 3-6	Lunile 7-9 (sau 11)
Istoricul și examenul clinic ^a	+	+ (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	+	Repetăți regulat dacă sunt indicații clinice		
Analiza generală a sângelui completă și diferențială (dacă pacientul primește Lzd)	+	+ (la 2, 4 și 8 săptămâni dacă se administrează Lzd)	Repetăți dacă sunt indicații clinice	
Teste ale funcției hepatice (cel puțin ALAT, ASAT și bilirubină)	+	Repetăți 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	+	Repetăți 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)		
Electrolizii serici		Repetăți 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)	+	Repetăți 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)	Repetăți regulat dacă sunt indicații clinice	

^a Evaluarea clinică a semnelor sau simptomelor TB și a reacțiilor adverse.

Caseta 42. Regimuri lungi

- **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).

1. Compoziția regimului:

- Toate trei medicamente din **Grupa A** și cel puțin un medicament din **Grupa B** trebuie incluse, astfel încât tratamentul să înceapă cu cel puțin **patru medicamente eficiente**.
- Dacă Bedaquilinum* este întrerupt, regimul trebuie să includă cel puțin **trei medicamente active** pentru restul tratamentului.
- Dacă se utilizează doar unul sau două medicamente din Grupa A, trebuie incluse **ambele medicamente din Grupa B**.
- Dacă regimul nu poate fi format numai cu medicamentele din Grupele A și B, se completează cu medicamente din **Grupa C**.
- Proiectarea regimurilor lungi se bazează pe gruparea medicamentelor recomandate în Tabelul 28, conform profilului de rezistență la medicamente.

2. Indicații pentru regimuri lungi:

- Pacienți care nu pot beneficia de regimuri de 6 sau regimuri de 9 luni.
- Motive pentru evitarea regimurilor scurte: vârstă, rezistență suplimentară (inclusiv TB XDR), intoleranță la medicamente cheie, severitatea bolii, sarcină, TB extrapulmonară sau alte complicații ce necesită abordare individualizată.

3. Caracteristici și riscuri:

- Medicamente mai puțin puternice și mai toxice.
- Expunere îndelungată → risc crescut de toxicitate, efecte adverse și interacțiuni medicament-medicament.
- Povară mai mare a comprimatelor → tratament mai dificil.
- Riscuri posibile: eșec terapeutic, pierderea din supraveghere, deces.

4. Management centrat pe pacient:

- Monitorizare activă a reacțiilor adverse (aDSM).
- Sprijin pentru aderență și depășirea provocărilor zilnice: reacții adverse, costuri indirecte, stigmatizare.
- Activități de suport esențiale în regimurile lungi, mai ales la pacienții cu condiții clinice complexe.

Notă: Tabelul 28 detaliază medicamentele din Grupele A, B și C, dozajul recomandat și combinațiile posibile pentru regimurile lungi.

Eligibilitate

- **Indicații principale:** Un regim lung de tratament se propune în principal atunci când **nu se pot utiliza regimuri scurte de 6 luni sau regimuri de 9 luni**.
- **Situații specifice pentru utilizarea regimurilor lungi:**
 - ✓ TB extrapulmonară severă.
 - ✓ Rezistență suplimentară la medicamentele cheie ale regimurilor de 6 luni sau de 9 luni.
 - ✓ Lipsa răspunsului la regimurile scurte (eșec terapeutic, lipsă de conversie bacteriologică, rezistență emergentă, pierderea din supraveghere).
 - ✓ Intoleranță la medicamentele componente ale regimurilor scurte.
 - ✓ Femei însărcinate sau care alăptează care nu pot beneficia de regimul peroral de 9 luni din

motive clinice.

- ✓ Copii <14 ani care nu pot fi tratați cu BPaLM/BPaL sau regimuri de 9 luni.

- **Alte situații speciale:**

- ✓ Pacienți cu IMC <17 kg/m², enzime hepatice de 3 ori peste limita superioară, anemie severă (Hb <8 g/dL), trombocitopenie (<150 000/mm³) sau neuropatie periferică preexistentă gradul 3–4.

Notă: Dovezile privind utilizarea BPaLM/BPaL în aceste grupuri sunt limitate sau inexistente.

- **Evaluarea pre-tratament:**

- ✓ Toți pacienții eligibili trebuie să fie supuși unei evaluări complete pentru a optimiza selecția medicamentelor și a reduce riscul de evenimente adverse:
- ✓ Istoric clinic detaliat (comorbidități, medicamente utilizate, intoleranțe), examen fizic, teste de sânge, radiografie toracică sau alte investigații imagistice și bacteriologice.
- ✓ Stabilirea medicamentelor disponibile și eficiente pentru pacient, ghidată de istoricul tratamentelor anterioare și de rezultatele TSM sau secvențierii celei mai recente probe.

- **Considerații suplimentare pentru Comitetul de management TB DR și medicul curant:**

- ✓ Dezvoltarea unui plan de tratament **personalizat, centrat pe pacient**, cu monitorizare atentă.
- ✓ Suport nutrițional, pentru a crește biodisponibilitatea medicamentelor și a facilita aderența.
- ✓ Consiliere privind contracepția la femeile aflate la vârsta fertilă.
- ✓ Asigurarea medicamentelor auxiliare și a intervențiilor necesare: glucocorticoizi pentru TB diseminată, meningită sau pericardită, transfuzie de sânge pentru anemie severă, suport nutrițional și/sau medicație intravenoasă pentru malnutriție sau malabsorbție, intervenții chirurgicale sau proceduri speciale dacă opțiunile medicamentoase sunt restricționate.
- ✓ Consiliere și management al comorbidităților relevante (HIV, diabet etc.) pentru optimizarea rezultatelor tratamentului TB.

Alegerea componentelor pentru regimurile lungi de tratament al TB MDR

Abordarea pas cu pas ghidează conceperea regimurilor lungi de tratament al TB MDR (Tabelul 28). Selecția medicamentelor urmează o ordine de prioritate bazată pe clasificarea revizuită a componentelor de regim, iar regimurile complet perorale sunt preferate.

- **Componenta minimă:** trebuie selectate cel puțin 4 medicamente, începând cu **Grupa A**, apoi din **Grupa B**.
- **Utilizarea medicamentelor din Grupa C:** acestea se includ în regimurile lungi doar dacă regimul nu poate fi constituit exclusiv din medicamente din Grupele A și B. Alegerea medicamentelor din Grupa C se face, de regulă, conform ordinii ierarhice stabilite, ținând cont de circumstanțele individuale ale pacientului și de contextul național/local.

O analiză recentă a datelor observaționale nu a identificat probleme suplimentare de siguranță la utilizarea Bedaquilinum* pentru o durată mai mare de 6 luni. Totuși, nu există dovezi clare privind creșterea eficacității prin utilizare extinsă. Clinicienii pot lua în considerare **continuarea Bedaquilinum* peste 6 luni**, pentru a permite flexibilitate în designul regimului și asigurarea unui număr suficient de medicamente active.

Considerații pentru individualizarea regimurilor lungi de tratament

În cazul regimurilor lungi, este necesară o **abordare individualizată**. Alegerea medicamentelor trebuie optimizată în funcție de:

- istoricul de utilizare anterioară a medicamentelor antituberculoase (de către pacient sau cazul-index), precum și epidemiologia locală/regională a rezistenței;
- rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente (TSM) – utilizarea TSM fenotipic sau genotipic este esențială; pentru pacienții cu rezistență extinsă se recomandă, atunci când este posibil, efectuarea secvențierii genomice complete;
- caracteristicile specifice ale medicamentelor și ale pacientului (eficacitate probabilă, penetrarea

în SNC, profilul de interacțiuni medicamentoase, toleranța, preferința pacientului, absorbția și biodisponibilitatea perorală).

Recomandări privind administrarea și monitorizarea

- Majoritatea medicamentelor antituberculoase se administrează **o dată pe zi**, pentru a obține concentrații serice maxime, ce cresc efectul bactericid și sterilizant și facilitează aderența.
- Dozele medicamentelor antituberculoase conform categoriilor de greutate sunt descrise în **Anexa 4**.

Managementul pacientului și măsuri suplimentare

- Mulți pacienți pot prezenta comorbidități și reacții adverse (RA) care necesită abordare separată.
- În anumite situații pot fi necesare **spitalizare, intervenții chirurgicale sau tratamente adjuvante**.
- **Monitorizarea comprehensivă și suportul pentru aderență** sunt cruciale pentru obținerea unui rezultat favorabil.
- În unele cazuri, este necesar acces la **servicii paliative și de îngrijiri la sfârșitul vieții**, centrate pe pacient, pentru ameliorarea suferinței cauzate de boală și de tratament.
- Se vor implementa **măsuri de control al infecției respiratorii** în instituțiile unde pacientul este tratat.
- **Identificarea și consilierea contactilor** rămân componente importante ale îngrijirii clinice și sănătății publice.

Situații speciale

- Tabelul 30 rezumă situații clinice frecvente și opțiunile de ajustare a regimurilor.
- Regimurile propuse pot varia în funcție de circumstanțele clinice individuale și de disponibilitatea medicamentelor.
- Deși inițial se recomandă utilizarea a **cel puțin 4 medicamente active**, regimurile care includ medicamente din Grupa C pot conține **mai mult de 4 medicamente**, pentru a compensa incertitudinea privind eficacitatea unora dintre acestea.
- În asemenea cazuri, se recomandă consultarea unui **specialist în TB rezistentă la medicamente**, pentru a asigura regimul cel mai sigur și eficient.

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 includ o fază intensivă distinctă**.
- **Durata de utilizare a fiecărui medicament** este stabilită în funcție de:
 - ✓ **indicația clinică;**
 - ✓ **tolerabilitatea pacientului** (ex. *Linezolidum* se administrează până la apariția unui

- ✓ eveniment advers sever sau pe durata planificată, dacă medicamentul este bine tolerat);
- ✓ **răspunsul individual la tratament** (ex. conversia culturii).

Tratamentul se continuă până la atingerea duratei totale estimate sau pentru o perioadă determinată după conversia culturii.

- **Durata totală a tratamentului** se recomandă să fie de aproximativ **18–20 luni** pentru majoritatea pacienților, cu posibilitatea de **ajustare individuală** în funcție de particularitățile clinice și de răspunsul la tratament.

Caseta 43. Medicamente utilizate în regimuri lungi de tratament pentru TB MDR [18, 19]

Clasificarea medicamentelor utilizate în tratamentul TB MDR/RR a fost revizuită în urma actualizării ghidurilor OMS pentru tratamentul TB rezistente la medicamente (2018).

Principii generale:

- Medicamentele utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR sunt grupate în **Grupele A, B și C** (vezi **Tabelul 2.6.1**).
- Clasificarea are la bază: clasa farmacologică a medicamentului și nivelul certitudinii privind eficacitatea și siguranța (raportul beneficiu–risc).
- Datele analizate provin în principal din studii efectuate la pacienți adulți, tratați în ultimii ani.
- OMS consideră că, în condiții programatice, **numai medicamentele din Grupele A–C au un rol în regimurile lungi pentru TB MDR**.
- **Grupa A** – Bedaquilinum*, Linezolidum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum.
- **Grupa B** – Clofaziminum, Cycloserinum/Terizidonum*.
- **Grupa C** – Delamanidum, Pyrazinamidum, Ethambutolum, Imipenemum*/Cilastatinum/Meropenem (cu Acidum clavulanicum*), Amikacinum (în situații limitate), Ethionamidum*/Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum.

Diferențe principale față de clasificarea anterioară (pre-2018):

- **Promovate în prioritate:** Bedaquilinum*, Linezolidum, Clofaziminum și Cycloserinum/Terizidonum*.
- Delamanidum a fost plasat în **Grupa C**.
- **Retrograde** ca prioritate (comparativ cu alte opțiuni): Pyrazinamidum, Amikacinum, Streptomycinum*, Ethionamidum*/Protionamidum* și Acidum para-aminosalicylicum au prioritate redusă.
- **Eliminate din recomandări:** Ofloxacinum, Capreomycinum* și Kanamycinum*.
- **Altele:** Isoniazidum* în doze mari și Acidum clavulanicum* sunt utilizate doar în situații speciale.

Utilitatea clasificării: Această clasificare are rolul de a **ghida elaborarea regimurilor lungi de tratament** pentru pacienții cu TB DR care **nu sunt eligibili** pentru regimurile **BPaLM/BPaL** sau pentru alte regimuri peroral de **6 luni** sau **9 luni**.

Tabelul 28 prezintă pașii generali pentru selectarea medicamentelor în regimurile lungi TB MDR, conform celor mai recente recomandări OMS, inclusiv detalii pentru situații clinice frecvent întâlnite și pentru anumite subgrupuri de pacienți.

Tabelul 28

Gruparea medicamentelor recomandate pentru utilizare în regimuri lungi de TB MDR^a

Grupuri și pași	Medicament	Abrevieri
Grupul A: Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum SAU Moxifloxacinum	Lfx Mfx
	Bedaquilinum ^{b,c}	Bdq
	Linezolidum ^d	Lzd

Grupul B: Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofaziminum	Cfz
	Cycloserinum Terizidonum*	SAU Cs Trd
Grupul C: Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum ^{c,e}	Dlm
	Pyrazinamidum ^f	Z
	Imipenemum+ Cilastatinum în combinație cu Acidum clavulanicum* ^g	Ipm-Cln
	Meropenemum în combinație cu Acidum clavulanicum*	Mpm
	Amikacinum (SAU Streptomycinum*) ^h	Am (S)
	Ethionamidum* Protionamidum* ⁱ	SAU Eto Pto
	Acidum aminosalicylicum ⁱ	para- PAS

^aAcest 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 Thioacetazonum* 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.

^bBedaquilinum* 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.

^cDovezile 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.

^dSa 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).

^eDovezile 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.

^fPyrazinamidum este considerată un agent eficient doar atunci când rezultatele TSM confirmă sensibilitatea

^gFiecare doză de Imipenemum+ 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 Imipenemum+ Cilastatinum sau Meropenemum.

^hAmikacinum 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 luată 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.

ⁱAcești 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.

Recomandări pentru utilizarea medicamentelor antituberculoase în regimurile lungi de tratament pentru TB MDR

Medicamentul	Recomandări
Kanamycinum* și Capreomycinum*	<ul style="list-style-type: none"> • Nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).
Levofloxacinum sau Moxifloxacinum	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor</i>).
Bedaquilinum*	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult. (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor</i>); • Poate fi, de asemenea, inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>); • 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>).
Linezolidum	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR /RR. (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor</i>).
Clofaziminum și Cycloserinum sau Terizidonum*	<ul style="list-style-type: none"> • Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).
Ethambutolum	<ul style="list-style-type: none"> • Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).
Delamanidum	<ul style="list-style-type: none"> • 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 a dovezilor</i>). • 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>).
Pyrazinamidum	<p>Poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).</p>
Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum	<ul style="list-style-type: none"> • Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>); <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>
Amikacinum	<ul style="list-style-type: none"> • 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. (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>). • Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și se poate asigura

	<p>monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streptomycinum* trebuie luat 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).
Ethionamidum* sau Protionamidum*	<ul style="list-style-type: none"> • 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 a dovezilor).
Acidum para-aminosalicylicum	<ul style="list-style-type: none"> • 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 a dovezilor).
Acidum clavulanicum*	<ul style="list-style-type: none"> • Nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR. (Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor).

Caseta 44. Tratamentul TB DR în situații speciale

1. TB DR extinsă

- Definiție: boală cavitara bilaterală sau leziuni parenchimotoase extinse pe radiografia toracică.
- Semnificație clinică:
 - ✓ asociată cu povară bacteriană mare și distrucție pulmonară (colaps lobar, benzi/tracte fibroase, atelectazie);
 - ✓ risc de concentrație scăzută a medicamentelor în zonele cu perfuzie redusă;
 - ✓ risc crescut de eșec terapeutic, recidivă, complicații (suprainfecții bacteriene/fungice/micobacteriene, bronșiectazii, insuficiență respiratorie);
 - ✓ invaliditatea post-vindecare este frecventă.
- Conduită: preferință pentru regimuri **lungi**, monitorizare clinică și radiologică atentă pe durata și după tratament.

2. TB extrapulmonară severă

- Definiție: forme cu diseminare hematogenă și afectare multiorganică, cu risc de insuficiență de organ.
- Grupe cu risc crescut: pacienți cu imunosupresie (HIV, copii, gravide, vârstnici, oncologici, post-transplant, sub tratament imunosupresor, diabet necontrolat).
- Conduită:
 - ✓ preferință pentru regimuri **lungi**;
 - ✓ identificarea și corectarea cauzelor de imunosupresie;
 - ✓ managementul complicațiilor asociate;
 - ✓ glucocorticoizi adjuvanți **indicați** în meningita TB și TB pericardică; pot fi luați în considerare și în alte forme, individualizat.

Algoritm consolidat pentru proiectarea unui regim de tratament lung pentru TB MDR în situații comune de rezistență sau contraindicații^a

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 ^b	
1	Două medicamente din grupa A	Medicamentul rămas	Ambele medicamente	Cel puțin 1 medicament	18 Bdq _(6 luni sau mai mult) -Cfz-Cs-Dlm _(6 luni sau mai mult) -(Z or E) 18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm _(6 luni sau mai mult) - (Z or E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm _(6 luni sau mai mult) - (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 _(6 luni sau mai mult) -(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 _(6 luni sau mai mult) -(Lfx or Mfx)- Lzd - D ^{lm} _(6 luni sau mai mult) -(Z or E) 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 _(6 luni sau mai mult) -(Lfx or Mfx)- D ^{lm} _(6 luni sau mai mult) -(Z or E)
					18 (Lfx or Mfx)-Lzd- D ^{lm} _(6 luni sau mai mult) -(Z or E)
					18 Bdq (6 luni sau mai mult)-Lzd- D ^{lm} (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 ^c	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

^aSituațiile 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 minimumul 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.

^bAlegerea 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.

^cMoxifloxacinum, o fluorochinolonă 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 45. Monitorizarea regimurilor lungi de tratament pentru TB MDR

- **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 a dovezilor*).

Cultura sputei sa fie repetată la intervale lunare.

Monitorizarea răspunsului la tratament și aprecierea rezultatelor

- **Monitorizare bacteriologică:**
 - ✓ Se recomandă **microscopia lunară a frotiului de spută și cultura lunară** pe toată durata tratamentului.
 - ✓ Cultura are sensibilitate superioară microscopiei și reduce riscul de rezultate fals negative.
 - ✓ Utilizarea concomitentă a microscopiei și culturii permite identificarea precoce a pacienților care: rămân pozitivi; revin la pozitiv după conversie negativă inițială.
 - ✓ Aceasta permite recunoașterea timpurie a posibilelor eșecuri terapeutice, ajustarea regimului și instituirea măsurilor de control al infecției.
- **Importanță:**
 - ✓ Monitorizarea regulată prin microscopie și cultură contribuie la reducerea transmiterii, prevenirea dezvoltării rezistenței și detectarea eșecului de tratament.
 - ✓ Frecvența recoltărilor este similară cu cea pentru regimul de **9 luni** și pentru regimurile **BPaLM/BPaL**.
- **Definiții ale rezultatelor tratamentului:**
 - ✓ Se aplică aceleași definiții ca pentru toate regimurile TB MDR.
 - ✓ **Eșecul tratamentului** – schimbarea definitivă a regimului sau întreruperea acestuia din cauza:
 - lipsei de răspuns clinic/bacteriologic;
 - reacțiilor adverse severe la medicamente;
 - apariției rezistenței suplimentare la medicamente.
 - ✓ **Eșec bacteriologic** – lipsa conversiei la negativ sau re-pozitivizare după conversie.
 - ✓ **Eșec prin reacții adverse/rezistență** – atunci când regimul trebuie întrerupt din cauza unui eveniment advers sever sau a apariției rezistenței suplimentare.

Monitorizarea siguranței

- **Principii generale**
 - ✓ Toți pacienții aflați sub tratament TB DR trebuie monitorizați conform cadrului **aDSM** (active Drug Safety Monitoring).
 - ✓ Monitorizarea este orientată de profilul medicamentelor din regim.
 - ✓ Obiective: detectarea și gestionarea precoce a reacțiilor adverse, prevenirea interacțiunilor medicamentoase și reducerea riscului de complicații.

- **Evaluări recomandate**

- ✓ **Clinice:** neuropatie optică și periferică, tulburări psihice.
- ✓ **Clinice + biochimice:** în special la utilizarea îndelungată a **Linezolidum** – monitorizarea pentru pancitopenie, acidoză lactică, nevrită periferică; evaluări oftalmologice periodice; supravegherea potențialelor interacțiuni medicamentoase (ex. sindrom serotoninergic).
- ✓ **ECG și electroliți:** obligatoriu la regimuri cu medicamente care prelungesc QT (Bedaquilinum*, Delamanidum, Moxifloxacinum, Clofaziminum).
 - În caz de tulburări electrolitice sau anomalii ECG → monitorizare mai frecventă.

- **Situații ce necesită monitorizare intensificată**

- ✓ pacienți vârstnici;
- ✓ HIV pozitivi;
- ✓ hepatită virală B/C;
- ✓ diabet zaharat;
- ✓ insuficiență hepatică sau renală moderată/severă.

- **Conduită în reacții adverse**

- ✓ reacțiile adverse trebuie recunoscute și gestionate prompt;
- ✓ scopul este ameliorarea suferinței, prevenirea întreruperii tratamentului, reducerea riscului de morbiditate și mortalitate.

C.2.5.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR

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

Tabelul 31

Calendar recomandat pentru investigațiile inițiale, de monitorizare de rutină și post-tratament la pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente (TB DR) [18, 19]

Investigație	Inițial (la includere în tratament)	Săptămâna a 2-a (pentru regimuri cu Lzd)	Lunar	Sfârșitul tratamentului	6 și 12 luni post-tratament
Evaluare clinică de către medic, inclusiv greutate/IMC	✓	✓	✓	✓	✓
Investigații bacteriologice					
Microscopie a frotiului	✓		✓	✓	✓
Cultură TB	✓		✓	✓	✓
TSM: Xpert MTB/XDR sau LPA de linia I și II	✓		Dacă cultura rămâne pozitivă la luna a 4-a de tratament, în cazurile de re-apariție a culturii pozitive sau de cultură pozitivă în perioada de urmărire post-tratament		
TSM fenotipic	✓				
Teste de diagnostic					
Radiografie toracică (la fiecare 6 luni în timpul tratamentului)	✓			✓	✓

ECG (dacă regimul conține Bdq, Dlm, Pa, Mfx, Lfx sau Cfz)	✓		La pacienți cu afecțiuni cardiace sau simptome	✓	
Test acuitate vizuală și percepție cromatică (Lzd/E)	✓	✓	✓	✓	
Screening neuropatie periferică (Lzd, H, Cs, Trd, Lfx, Mfx, Am)	✓	✓	✓	✓	
Evaluarea sănătății mintale (chestionarul PHQ-9)	✓		✓ (dacă schema conține Cs sau Hh)	✓	
Teste de biochimie sanguină, hematologice și imunologice					
Alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) (în cazul în care schema de tratament conține Z, H, Pa, Bdq, Eto/Pto, Cs/Trd și PAS)	✓		✓	✓	
Analiza generală a sângelui completă + trombocitele (în cazul în care schema de tratament conține Lzd, Mpm, H și Pa)	✓	✓	✓	✓	
Glicemia a jeun și/sau hemoglobina glicozilată (HbA1C)	✓				
Potasiu seric	✓				
Creatinina	✓		✓ (în cazul în care schema conține Am sau S)		
Hormon de stimulare tiroidiană (TSH)	✓ în cazul în care schema conține Pto/Eto sau PAS și se monitorizează trimestrial				
Albumină (în cazul în	✓				

care schema de tratament conține Dlm)					
Test de sarcină (pentru femeile aflate la vârsta reproductivă)	✓				
Testare HIV	✓				
Numărul de celule CD4 (ultimul test, dacă persoana trăiește cu HIV)	✓				
HBsAg și anti-HCV	✓				

Notă. Acest calendar se aplică tuturor regimurilor de tratament recomandate pentru tuberculoza TB MDR/RR.

Monitorizare electrocardiogramă (ECG) în tratamentul TB MDR/RR

- Pacienții care primesc medicamente cu potențial de prelungire a intervalului **QT** (ex. *Clofaziminum*, *Bedaquilinum**, *Delamanidum*, fluorochinolone) necesită monitorizare periodică ECG. Având în vedere regimurile actuale, majoritatea pacienților tratați pentru TB MDR/RR vor primi unul sau mai multe dintre aceste medicamente.
- Fluorochinolonele pot prelungi intervalul QT:
 - ✓ **Levofloxacinum** – efect relativ redus, monitorizarea nu este critică.
 - ✓ **Moxifloxacinum** – efect semnificativ mai mare, monitorizarea ECG este obligatorie mai ales în combinație cu alte medicamente care prelungesc QT.

Frecvența recomandată a monitorizării ECG:

- inițial (înainte de inițierea tratamentului);
- la 2 săptămâni și la 4 săptămâni după inițiere;
- ulterior, la fiecare 4 săptămâni sau conform indicațiilor clinice.

Managementul prelungirii QTcF la adulți:

1. Evaluarea simptomelor și repetarea ECG;
2. Corectarea dezechilibrelor electrolitice (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+});
3. Evaluarea nutrițională și funcției tiroidiene (*Ethionamidum*, *Acidum para-aminosalicylicum* pot afecta tiroida);
4. Revizuirea altor medicamente și comorbidități;
5. Praguri de risc:
 - ✓ $QTcF > 450$ ms → considerat prelungit;
 - ✓ $QTcF \geq 500$ ms → risc crescut de aritmii amenințătoare de viață.

Acțiuni recomandate la $QTcF \geq 500$ ms:

- întreruperea temporară a medicamentelor suspecte;
- reevaluare ECG până la normalizare;
- retragerea definitivă a medicamentului incriminat, dacă este necesar.

Analiza generală a sângelui completă și monitorizarea mielotoxicității la pacienții tratați cu Linezolidum

1. Risc de mielotoxicitate

- Linezolidum poate determina **anemie, trombocitopenie și neutropenie**.
- Efectul este **dependent de doză și de durată**: riscul crește la expuneri mai mari și tratamente mai lungi.
- Citopenia poate progresa rapid și poate fi severă, necesitând monitorizare atentă.

2. Monitorizare recomandată

- **Analiza generală a sângelui completă cu diferențiere:**
 - ✓ Înainte de inițierea tratamentului;
 - ✓ La fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni;
 - ✓ La fiecare 4 săptămâni pe durata tratamentului.
- Dacă există **scădere semnificativă a hemoglobinei, trombocitelor sau neutrofilelor** (de exemplu, ≥ 1 grad), analiza generală a sângelui trebuie repetată **săptămânal**.

3. Managementul citopeniei

- Întrerupere temporară a Linezolidum dacă citopenia se agravează, pentru **evaluarea cauzelor și prevenirea complicațiilor**.
- Citopenia este **de obicei reversibilă** la oprirea temporară a medicamentului.
- În cazuri de citopenie severă, poate fi necesară **oprirea definitivă**, cu posibilitate de reintroducere la **doză redusă** dacă Linezolidum este un medicament cheie în regim.

4. Monitorizarea altor toxicități asociate

- **Neuropatie periferică și nevrită optică:**
 - ✓ Evaluarea reflexelor la momentul inițial și periodic;
 - ✓ Testarea acuității vizuale la momentul inițial și pe parcursul tratamentului.

5. Recomandare generală

- Monitorizarea regulată permite **identificarea timpurie a reacțiilor adverse** și ajustarea tratamentului pentru a reduce riscul de complicații severe.

Testarea funcției tiroidiene la adulți în tratamentul TB

1. Medicamente asociate cu hipotiroidism

- Hipotiroidismul poate apărea în tratamentul cu: *Ethionamidum**, *Protionamidum**, *Acidum para-aminosalicylicum*
- Riscul crește dacă *Acidum para-aminosalicylicum* este combinat cu *Ethionamidum** sau *Protionamidum**.

2. Manifestări clinice

- Semnele și simptomele hipotiroidismului la adulți sunt **nespecifice**: oboseală, creștere în greutate, constipație, frisoane, edeme periferice.
- Deși la adulți impactul asupra neurodezvoltării nu există, hipotiroidismul netratat poate afecta **starea generală, capacitatea de muncă și răspunsul la tratament**.

3. Monitorizare recomandată

- **Testarea funcției tiroidiene** (TSH, FT4) la adulți care primesc aceste medicamente:
 - ✓ la **inițierea tratamentului**;
 - ✓ apoi **la fiecare 2–3 luni** sau mai frecvent dacă apar simptome clinice sugestive.

4. Management

- Administrarea de **Levothyroxinum** dacă testele de laborator indică hipotiroidism sau dacă apar manifestări clinice semnificative.
- Ajustarea dozei se face conform ghidurilor standard și monitorizării TSH/FT4.

5. Recomandare generală

- Monitorizarea regulată permite **identificarea timpurie a hipotiroidismului**, prevenind complicațiile și menținând aderența și eficacitatea tratamentului TB.

Evaluarea și monitorizarea hepatotoxicității în tratamentul TB

1. Evaluare inițială:

- **ALT ± AST**
- **Bilirubina totală și directă**

2. Monitorizare recomandată:

- **ALT:**
 - ✓ la **fiecare 4 săptămâni (lunar)** în primele 6 luni;
 - ✓ ulterior, la **fiecare 8 săptămâni**;
 - ✓ suplimentar, conform indicațiilor clinice.
- **Indicații clinice pentru testarea suplimentară:**
 - ✓ Vome de debut, chiar dacă ocazionale;
 - ✓ Durere abdominală sau sensibilitate la palpare;

✓ Apariția icterului.

3. Praguri pentru întreruperea medicamentelor hepatotoxice:

- **ALT $\geq 3 \times$ limita superioară normală** cu simptome clinice (durere abdominală, icter, greață persistentă).
- **ALT $\geq 5 \times$ limita superioară normală** la pacienți **asimptomatici**.
- Nivelurile crescute de bilirubină asociate cu ALT crescut.

4. Măsurile:

- Întreruperea **imediată** a tuturor medicamentelor hepatotoxice.
- Excluderea altor cauze ale hepatitei (ex. hepatita A, B, C).
- Așteptarea **normalizării enzimelor hepatice** înainte de reluarea tratamentului.
- Reintroducerea medicamentelor hepatotoxice **treptat, unul câte unul**, dacă este indicat clinic.
- În caz de imposibilitate de reintroducere, se pot folosi **medicamente alternative** pentru TB pentru a înlocui cele hepatotoxice.

5. Recomandare generală:

- Monitorizarea regulată și respectarea pragurilor critice ajută la **prevenirea complicațiilor hepatice severe** și la menținerea eficacității tratamentului TB.

Tabelul 32

Monitorizarea microbiologică a TB rezistente, regimuri lungi

Vizita	Luna 00	Luna 01	Luna 02	Luna 03	Luna 04	Luna 05	Luna 06	Luna 07	Luna 08	Luna 09	Lunar până la sfârșitul tratamentului
Specimene de spută	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Microscopia	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
MTBDRs ¹	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
Cultura lichidă MGIT ²	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Cultura solidă LJ	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x
Congelarea culturii izolate ³	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
TSA- H,R,Z,E,Mfx,Lfx,Am,Cm, Bdq, Lzd, Dlm, Cfz, Pa,Eto, Cs, PAS ⁴	1x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSA Linia 2 si preparate noi ⁵	-	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x
GenoType Mycobacterium CM/AS ⁶	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	

¹ se efectuează MTBDRs1, dacă microscopia este pozitivă (cu gradarea minim 1+)

² se efectuează MGIT, dacă microscopia este pozitivă;

³ se congelează dacă cultura este pozitivă;

⁴ se efectuează doar la începutul tratamentului sau la solicitarea medicului curant;

⁵ se montează testul la sensibilitate la preparatele care au fost sensibile la vizitele anterioare;

⁶ se efectuează Testul GenoType Mycobacterium CM/AS, dacă se suspecta NTM (direct din specimen, dacă Microscopia pozitivă și MTBDR negativ sau din cultură, dacă ZN pozitiv atipic și Testul MPT64 Ag este pozitiv).

Caseta 46. 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 inițierea 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 inițierea 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 inițiat 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 iniția 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.
- 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.

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 33

Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II

(în ordine alfabetică)

Preparatul medicamentos	Testul de monitorizare (cu frecvența ca în tabelul precedent)	Comentarii
Amikacinum	Electrolitii serici, funcția renală (creatinină serică, uree, rata filtrării glomerulare; ecografie renală la necesitate), funcția auditivă	Trebuie efectuată testarea auditivă formală, inclusiv audiometria tonurilor pure și/sau emisiile otoacustice. Dacă monitorizarea funcției auditive nu poate fi asigurată, Amikacinum nu trebuie utilizată.
Bedaquilinum*	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF	ECG cu interval QTcF se efectuează la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni până la finalizarea administrării preparatului și, în unele cazuri, și după finalizarea lui; la pacienții cu afecțiuni cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice – mai frecvent.
Clofaziminum	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	Pacientul și familia trebuie consiliați privind modificarea culorii pielii.
Cycloserinum	Consiliere psihosocială	
Delamanidum	Electrolitii, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	
Ethambutolum	Acuitatea vizuală, perceperea	

	culorilor	
Ethionamidum*/Protionamidum*	Funcția hepatică, TSH, T4	
Isoniazidum*	Funcția hepatică, semne de neuropatie periferică	Administrarea concomitentă de Pyridoxinum (vitamina B6) este obligatorie.
Levofloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
Linezolidum	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor, formula hemoleucocitară completă, semne de neuropatie periferică.	
Moxifloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțată decât la Levofloxacinum).
PAS (Acidum para-aminosalycilicum)	Funcția hepatică, electrolitii serici, TSH, T4	
Pyrazinamidum	Funcția hepatică	

Tabelul 34

Medicamente auxiliare frecvent utilizate pentru tratamentul reacțiilor adverse asociate medicamentelor antituberculoase.

Managementul clinic al persoanelor aflate sub tratament pentru TB MDR necesită adesea utilizarea medicamentelor auxiliare pentru a preveni, reduce sau elimina reacțiile adverse asociate medicamentelor antituberculoase. Tabelul 34 prezintă o listă a celor mai frecvent utilizate medicamente auxiliare și indicațiile acestora.

Indicație	Medicament	Note
Anemie	Acidum folicum, Methylcobalaminum, compuși feroși și antihelmintice (Mebendazolum, Albendazolum)	Medicamentele pentru deparazitare pot contribui la reducerea anemiei, în special la copii. Suplimentele cu fier trebuie administrate numai în caz de anemie prin deficit de fier. Pacientul trebuie avertizat asupra utilizării necorespunzătoare, deoarece aceasta poate duce la supraîncărcare cu fier (depuneri în organe majore, de ex. ciroză hepatică).
Bronhospasm	Beta-adrenomimetice inhalatori (de exemplu, Salbutamol), glucocorticoizi inhalatori (de exemplu, Beclometasonum), steroizi perorali (de exemplu, Prednisonum și Prednisolonum) și steroizi injectabili (de exemplu, Dexametazonum și Methylprednisolonum)	Dispozitivele tip spacer sunt utile pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentelor inhalatorii la copii și la unii adulți.
Candidoza (orală, genitală, cutanată)	Miconazolum local, suspensie de Nystatinum (apă de gură), pastile de Clotrimazolum, Fluconazolum peroral; creme și supozitoare cu	Antifungicele azolice inhibă calea CYP3A4 și cresc expunerea la Bedaquilinum*; administrarea concomitentă trebuie limitată la <2

	Nystatinum, Miconazolum sau Clotrimazolum .	săptămâni. Fluconazolum, inhibitor mai slab, poate fi utilizat >2 săptămâni cu monitorizarea reacțiilor adverse.
Reacții cutanate, prurit	Crema cu Hydrocortisonum, Calaminum și loțiuni Caladryl, antihistaminice, Prednisonum peroral, protecție solară, loțiuni pentru hidratare și peroxid de benzoil local	Unele antihistaminice (de ex. Diphenhydraminum; nu Levocetirizinum/Cetirizinum) sunt asociate cu prelungirea QT.
Depresie	ISRS (de ex. Fluoxetinum, Sertralinum), antidepressive triciclice (de ex. Amitriptylinum)	Risc de sindrom serotoninergic cu ISRS și Linezolidum; antidepressivele triciclice pot prelungi QT.
Diaree	Loperamidum, suplimente de zinc	Nu utilizați Loperamidum la copii cu vârsta <2 ani.
Pierderea electroliților	Potassium, Magnesium, Calcium (peroral/IV), vitamina D, Amiloridum, Spironolactonum	Potassium și Magnesium peroral pot provoca greață, vomă și diaree. Vitamina D sprijină absorbția calciului.
Gastrită	H2-histaminoblocante (de ex. Cimetidinum), IPP (de ex. Omeprazolum, Lansoprazolum), antiacide	IPP pot fi asociate cu QT prelungit; antiacidele reduc absorbția fluorochinolonei.
Hipotiroidism	Levothyroxinum	Monitorizați lunar TSH și ajustați doza până la normalizare.
Insomnie	Sedative antidepressive (de exemplu, Amitriptylinum în doză mică), H1-antihistaminice (Diphenhydraminum, Chloropyraminum, Promethazinum, Clemastinum), Agoniștii receptorilor melatoninici (Melatoninum)	Antidepressivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
Greață și vomă	Metoclopramidum, Ondansetronum, Dimenhydrinatum, Prochlorperazinum, Promethazinum, benzodiazepine (de ex. Diazepamum, Lorazepamum)	Unele antihistaminice pot prelungi QT.
Durere (musculo-scheletică, artralgie, cefalee)	Paracetamol/Paracetamolul, AINS (de ex. Indometacinum, Ibuprofenum), Codeinum	-
Neuropatie periferică	AINS, Paracetamol/Paracetamolul, Amitriptylinum, Pregabalinum, Gabapentinum, Carbamazepinum	Antidepressivele triciclice sunt asociate cu prelungirea QT. Carbamazepinum induce metabolismul Bedaquilinum*.
Profilaxia complicațiilor neuropatice	Pyridoxinum (vitamina B6)	Doze uzuale: 50 mg/zi la adulți; 25 mg/zi la copii ≥5 ani; 12,5 mg/zi la copii <5 ani. Nu depășiți de două ori aceste doze,

produse de Isoniazidum* și Terizidonum*/ Cycloserinum		deoarece paradoxal pot agrava simptomele.
Psihoză	Haloperidolum, Risperidonum	Haloperidolum și Risperidonum pot prelungi intervalul QT.
Reacții de hipersensibilitate sistemică	Antihistaminice (de ex. Diphenhydraminum, Chlorpheniraminum*, Dimenhydrinatum), glucocorticoizi (de ex. Prednisonum, Prednisolonum, Dexametazonum)	Unele antihistaminice (de ex. Dimenhydrinatum) sunt asociate cu prelungirea QT.
Simptome vestibulare	Antihistaminice (de ex. Meclizinum, Dimenhydrinatum, Promethazinum)	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
<p>Notă. QT – interval QT (pe electrocardiogramă), QTc – interval QT corectat pentru frecvența cardiacă (cel mai frecvent după formula Fridericia – QTcF). ISRS – Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei IPP – Inhibitori ai pompei de protoni. TSH – Hormon de stimulare tiroidiană, T4 – Tiroxină liberă. AINS – Anti-inflamatoare nesteroidiene.</p>		

Tabelul 35

Noi definiții ale rezultatelor tratamentului TB atât pentru TB DR, cât și pentru TB sensibilă

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacientul cu TB pulmonară confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform PCN, cu dovezi de răspuns bacteriologic ^b și fără dovezi de eșec.
Tratament încheiat	Pacientul care a finalizat tratamentul conform PCN, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.
Eșec terapeutic	Pacientul al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv ^a la un nou regim sau strategie de tratament.
Pierdut din supraveghere	Pacientul care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult.
Deces	Pacientul care a decedat ^c înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului.
Neevaluat	Pacientul căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului
Succesul tratamentului	Suma vindecat și tratament încheiat.
<i>O definiție opțională propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională</i>	
Succes susținut al tratamentului	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.

^a Motivele schimbării includ:

- nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic (vezi nota „b”);
- reacții adverse la medicamente; sau
- dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

^b „Răspunsul bacteriologic” se referă la conversia bacteriologică fără reversie.

- „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.
- „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.

^c Pacientul a decedat din orice motiv.

^d 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.

Notă.

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.

C.2.5.3.1. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului [20, 21]

Caseta 47. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului
Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos, se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.

Tuberculoza sensibilă

- Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului.
- Periodicitatea – o dată la 6 luni.
- Criterii de supraveghere activă:
 - ✓ examen clinic (la fiecare vizită);
 - ✓ microscopic (6, 12 luni);
 - ✓ radiologic (6, 12 luni).

Monitorizarea post-tratament a pacienților cu TB DR

Pacienții care au finalizat un regim de tratament pentru **tuberculoză rezistentă la medicamente (TB DR)** cu rezultat terapeutic favorabil trebuie să fie **monitorizați pentru recidivă pe o perioadă de minimum 12 luni și până la 24 de luni** de la finalizarea tratamentului.

Această monitorizare are drept scop **identificarea precoce a eventualelor recidive și asigurarea continuității supravegherii clinice și bacteriologice** a fostului pacient cu TB DR.

După această perioadă de urmărire post-tratament (12–24 luni), persoanele respective **se încadrează în grupa cu risc sporit pentru TB** și vor fi **incluse în activitățile de supraveghere continuă**, fiind examinate conform **algoritmului de examinare al grupelor cu risc sporit pentru tuberculoză**, stabilit în cadrul PCN.

Un pacient care dezvoltă TB după finalizarea tratamentului poate prezenta:

- **o recidivă** cu aceeași tulpină de *Mycobacterium tuberculosis*, sau
- **o reinfecție** cu o tulpină nouă.

Pentru diferențierea între recidivă și reinfecție, se recomandă utilizarea **amprentării genetice (genotipare moleculară)** pentru compararea tulpinii inițiale *Mycobacterium tuberculosis* cu cea recurentă.

Acces la amprentare genetică, documentarea recidivii versus reinfecția poate furniza **informații esențiale pentru elaborarea regimului de retratament.**

Recomandare importantă: se recomandă **congelarea probei biologice inițiale (izolatul de la diagnostic)**, pentru a permite **compararea ulterioară** în cazul unei recidive sau dezvoltării unei rezistențe suplimentare.

Situații speciale:

Pacienții la care regimul pentru TB DR **nu a avut succes terapeutic** reprezintă o **provocare majoră**, deoarece **următorul regim ar putea reprezenta ultima șansă reală de vindecare**.

Calendar recomandat de monitorizare post-tratament (conform Tabelului 36):

- Se recomandă recoltarea de **culturi bacteriologice** la:
 - ✓ **Luna 6** post-tratament
 - ✓ **Luna 12** post-tratament (*indiferent dacă pacientul prezintă sau nu simptome de TB*)
- Pacientul trebuie **informat și instruit**:
 - ✓ Să contacteze imediat serviciul de fiziopneumologie sau AMP dacă apar **simptome sugestive de tuberculoză**,
 - ✓ Sau dacă **membrii familiei sau contactii apropiați** dezvoltă semne sau simptome de TB.

Rezultatul post-tratament la 12 – 24 luni:

La finalul celor 12 luni - 24 de monitorizare post-tratament, se atribuie **rezultatul final post-terapeutic**, astfel:

- **Tratament susținut cu succes** (fără semne de recidivă),
- **Recidivă**,
- **Deces**,
- **Pierdut din supraveghere**.

Tabelul 36

Calendar de monitorizare post-tratament

Activitate	3 luni post-tratament	6 luni post-tratament	9 luni post-tratament	12 luni post-tratament	18 luni post-tratament	24 luni post-tratament
Examen clinic (la fiecare vizită)	X	X	X	X	X	X
Monitorizare a frotiului și culturii (efectuată indiferent de prezența simptomelor de recidivă)	Dacă este indicat	X	Dacă este indicat	X	Dacă este indicat	Dacă este indicat
Radiografie toracică	Dacă este indicat	X	Dacă este indicat	X	Dacă este indicat	X
Orice cultură pozitivă în perioada post-tratament	Se va efectua testarea rezistenței la toate medicamentele.					

Notă.

- *Examenul clinic* trebuie să includă: evaluarea greutateii corporale, calculul indicelui de masă corporală (IMC), screening-ul rapid pentru neuropatie periferică, și orice alte investigații clinice și de laborator necesare în funcție de simptome.
- În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.

C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 48. Managementul pacienților cu risc de eșec

Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

Evaluarea datelor bacteriologice în contextul monitorizării răspunsului la tratament:

1. Interpretarea rezultatelor pozitive:

- Frotiurile și culturile pozitive reprezintă cele mai concludente dovezi bacteriologice ale unei posibile lipse de răspuns la tratamentul antituberculos.

2. Analiza culturilor izolate pozitive:

- O cultură pozitivă unică, în contextul unui răspuns clinic și radiologic favorabil, poate fi rezultatul unei contaminări de laborator sau al unei erori tehnice.
- Confirmarea diagnosticului în acest caz se va face prin evaluarea culturilor ulterioare, care, dacă sunt negative sau prezintă un număr descrescător de colonii, susțin lipsa unui eșec real de tratament.

3. Discrepanța frotiu/cultură:

- Prezența frotiurilor pozitive în asociere cu culturi negative poate fi explicată prin eliminarea bacililor morți în timpul tratamentului eficient. Această situație **nu trebuie interpretată automat ca eșec terapeutic.**

4. Rezultate negative persistente cu deteriorare clinică:

- Repetarea rezultatelor negative la frotiu și cultură, însoțite de deteriorare clinică și/sau radiologică, impune excluderea altor patologii concomitente, care pot imita sau coexista cu TB MDR.

Evaluati atent aderența:

1. Evaluarea comunicării cu pacientul:

- Se recomandă discutarea eventualelor bariere în calea aderenței la tratament într-un mod empatic și non-conflictual, cu respectarea principiilor comunicării centrate pe pacient.

2. Evaluarea suportului comunitar:

- În situațiile în care pacientul beneficiază de îngrijire la nivel comunitar, este necesară o discuție individuală cu supporterul tratamentului pentru TB drogrezistentă (DOT/VST).
- Se va evalua calitatea realizării DOT/VST. În cazul în care administrarea tratamentului nu se efectuează corespunzător, indiferent de motiv, se va lua în considerare înlocuirea supporterului.

3. Reorganizarea modului de administrare a tratamentului:

- Dacă există suspiciuni privind aderența scăzută la tratament, se recomandă reevaluarea modului în care este asigurat DOT/VST.
- În cazul pacienților care primesc tratament într-o instituție medicală, se poate lua în considerare transferul către o altă instituție medicală cu capacitate sporită de monitorizare.
- În situațiile în care alte opțiuni nu sunt eficiente, se recomandă evaluarea necesității de internare temporară a pacientului în vederea asigurării unei supravegheri stricte a tratamentului.

Evaluarea clinică în contextul suspiciunii de eșec terapeutic la TB MDR/RR:

1. Evaluare clinică detaliată:

- Se efectuează o evaluare clinică completă a pacientului pentru identificarea semnelor de eșec terapeutic sau a complicațiilor asociate.

2. Investigații privind comorbiditățile relevante:

- Se vor investiga condițiile care pot afecta absorbția medicamentelor (ex. diaree cronică, tulburări gastrointestinale).
- Se va evalua statusul imunologic al pacientului, inclusiv testarea pentru HIV și alte stări de imunosupresie.

3. **Excluderea altor diagnostice diferențiale:**
 - Se va lua în considerare prezența unor infecții cronice cu micobacterii non-tuberculoase, care pot mima eșecul tratamentului antituberculos.
4. **Revizuirea regimului terapeutic:**
 - Se va analiza istoricul medical complet, inclusiv tratamentele anterioare, contactele relevante și toate rezultatele disponibile ale testelor de sensibilitate la medicamente (TSM).
 - Dacă nu a fost efectuat deja, se recomandă realizarea TSM pentru medicamentele de linia a II-a.
5. **Modificarea regimului de tratament:**
 - Modificările terapeutice pot fi justificate înainte de intervalul de 4–6 luni în cazul lipsei conversiei culturilor și/sau apariției deteriorării clinice evidente.
 - Nu se recomandă adăugarea a doar unu sau două medicamente la un regim terapeutic eșuat. La inițierea unui nou regim din cauza eșecului, acesta trebuie considerat un nou episod de tratament.
6. **Intervenția chirurgicală:**
 - Se va evalua oportunitatea efectuării unei **intervenții chirurgicale adjuvante**, în funcție de localizarea bolii, răspunsul la tratament și starea generală a pacientului.

C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR

Caseta 49. Considerente privind suspendarea tratamentului antituberculos și inițierea îngrijirii paliative la pacientul cu TB MDR

1. **Evaluarea eficacității tratamentului modificat:**
 - Este necesară o perioadă de 6–8 luni pentru a evalua răspunsul la un nou regim de tratament sau la o modificare a planului terapeutic.
 - Dacă în acest interval persistă deteriorarea stării clinice, în ciuda intervențiilor terapeutice corespunzătoare, se consideră probabil **eșecul terapeutic**.
2. **Tratamentul TB MDR este limitat la un singur ciclu terapeutic:**
 - În lipsa unui răspuns terapeutic documentat, este obligatorie **reevaluarea regimului**, a **istoricului de tratament** și **formularea unui plan alternativ de acțiune**, acolo unde este posibil.
3. **Criterii pentru suspendarea tratamentului medicamentos:**
 - Se recomandă suspendarea tratamentului antituberculos în cazul în care:
 - ✓ Echipa medicală confirmă că toate medicamentele prescrise au fost administrate/ingerate corespunzător;
 - ✓ Nu mai există opțiuni terapeutice viabile, inclusiv imposibilitatea introducerii unor medicamente noi sau efectuării unei intervenții chirurgicale curative.
4. **Trei considerente esențiale în luarea deciziei de tranziție către îngrijirea paliativă:**
 - a) **Calitatea vieții pacientului:**
 - ✓ Medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR sunt asociate frecvent cu reacții adverse severe. Continuarea tratamentului în contextul unui eșec terapeutic poate cauza suferințe inutile pacientului, fără beneficii clinice.
 - b) **Sănătatea publică:**
 - ✓ Persistența tratamentului inefficient poate duce la amplificarea rezistenței în tulpina bacilară.
 - ✓ Pacienții cu eșec terapeutic sunt adesea infectați cu tulpini extrem de rezistente, iar continuarea tratamentului poate contribui la apariția unei tulpini complet rezistente, cu risc crescut de transmitere comunitară.
 - c) **Îngrijiri paliative și controlul infecției:**
 - ✓ Pacienții fără opțiuni terapeutice active trebuie integrați într-un model de îngrijiri paliative, cu aplicarea strictă a măsurilor de **control al infecției TB**, având în vedere riscul de transmisie continuă.

5. Luarea deciziei:

- ✓ Decizia de **suspendare a tratamentului antituberculos** și de **inițiere a îngrijirilor paliative** va fi luată exclusiv de către **Comitetul de Management al TB drogrezistente**, pe baza unei evaluări multidisciplinare documentate.

Caseta 50. Indicații pentru suspendarea tratamentului antituberculos la pacienții cu TB MDR/XDR

În cazul în care starea clinică a pacientului continuă să se deterioreze în pofida tuturor măsurilor terapeutice aplicate, se impune evaluarea atentă a posibilității unui **eșec terapeutic ireversibil**.

Notă: Nu există un set universal de parametri care să stabilească cu certitudine dacă vindecarea este (im)posibilă, iar perioada de timp necesară pentru a concluziona că un regim a eșuat poate varia. Totuși, în anumite cazuri, devine evident din punct de vedere clinic și bacteriologic că starea pacientului **nu se va îmbunătăți**, în ciuda tratamentului administrat.

Criterii orientative care sugerează eșecul terapeutic fără opțiuni suplimentare de vindecare, în special când se asociază mai multe dintre următoarele:

1. **Persistența frotiurilor sau culturilor pozitive** în ultimele **8–10 luni de tratament**, în lipsa unei tendințe clare spre conversie bacteriologică;
2. **Boală pulmonară extinsă, bilaterală și progresivă** pe radiografia toracică, în contextul **imposibilității efectuării unei intervenții chirurgicale** ca opțiune adjuvantă;
3. **Rezistență avansată la medicamente** (de exemplu, TB XDR sau tulpini cu rezistență suplimentară), fără posibilitatea de a adăuga **cel puțin două medicamente eficiente suplimentare**;
4. **Intoleranță severă la medicamente**, care nu răspunde la intervențiile standard de prevenire sau atenuare a toxicităților;
5. **Deteriorarea stării clinice generale**, manifestată frecvent prin **pierdere ponderală progresivă, slăbiciune marcată, insuficiență respiratorie** sau alte semne de declin sistemic ireversibil.

Caseta 51. Abordarea procesului de suspendare a tratamentului în TB MDR

1. Coordonarea deciziei în cadrul echipei multidisciplinare:

- Inițierea procesului de suspendare a tratamentului trebuie să fie precedată de **consultări riguroase între membrii echipei de îngrijire**, inclusiv **medici, asistenți medicali și furnizorii de DOT/VST** implicați în managementul pacientului.
- Este esențial ca decizia să fie fundamentată pe o evaluare clinică și bacteriologică completă și să fie agreată în mod unanim în cadrul echipei.

2. Planificarea comunicării cu pacientul și familia:

- După luarea deciziei medicale privind suspendarea tratamentului, se va elabora **un plan structurat de comunicare** cu pacientul și familia acestuia.
- Procesul presupune **interacțiuni repetate**, desfășurate pe parcursul a câteva **zile sau săptămâni**, în funcție de nivelul de înțelegere și acceptare al pacientului.
- **Vizitele la domiciliu** reprezintă o componentă valoroasă a acestui proces, oferind cadrul necesar pentru **discuții empatică și individualizate**, în prezența familiei, într-un mediu familiar pacientului.

3. Consimțământul informat și acceptarea deciziei:

- Nu se recomandă suspendarea tratamentului până când pacientul:
 - ✓ a fost **informat clar și complet** asupra motivelor medicale care justifică această decizie;
 - ✓ a **înțeles implicațiile** deciziei și a fost **de acord cu tranziția către îngrijirea paliativă**;
 - ✓ a fost **inclus într-un plan individualizat de tratament de susținere și îngrijire paliativă**, cu accent pe calitatea vieții și controlul simptomelor.

Caseta 52. Îngrijirea paliativă în contextul tuberculozei

Îngrijirea paliativă reprezintă **prevenirea și alinarea suferinței fizice, psihologice, sociale și spirituale** a adulților și copiilor care suferă de boli grave, precum și **sprijinul psiho-social acordat familiilor acestora**.

Îngrijirea paliativă constă în **prevenirea și alinarea suferinței fizice, psihologice, sociale și spirituale** a persoanelor afectate de tuberculoză, **pe durata tratamentului, după tratament și în stadiile terminale ale bolii**.

Majoritatea pacienților cu TB, în special cei cu TB drogrezistentă (TB DR), se confruntă cu suferință **multidimensională**, care poate include: **simptome fizice** (ex. durere, dispnee), **simptome psihologice** (ex. anxietate, depresie), **probleme sociale** (ex. discriminare, lipsa locuinței, sărăcie extremă).

Suferința poate fi cauzată de: boala însăși, efectele adverse ale tratamentului, comorbidități fizice și psihice (ex. HIV/SIDA, diabet, tulburări mintale sau consum de substanțe), stigmatizare și excluziune socială.

De asemenea, familia pacientului poate suferi din cauza stresului îngrijirii, dificultăților financiare, stigmatizării și pierderii celor dragi.

Îngrijirea paliativă este o **componentă fundamentală** a unei îngrijiri complete și umane, fiind esențială:

- **pentru alinarea suferinței pacientului**, indiferent dacă tratamentul curativ are șanse de reușită sau a eșuat,
- **pentru susținerea aderenței la tratament**,
- **pentru protejarea sănătății publice** (prin prevenirea transmiterii și controlul infecției),
- **pentru respectarea dreptului la sănătate și demnitate umană**.

Evaluarea suferinței pacientului trebuie efectuată de la momentul diagnosticului. Îngrijirea paliativă trebuie:

- **inițiată imediat**, dacă este necesar,
- **combinată cu tratamentul antituberculos**, pentru a atenua suferințele cauzate de boală, tratament, comorbidități sau probleme sociale,
- **adaptată nevoilor individuale ale pacientului și continuată pe tot parcursul îngrijirii**, indiferent de prognostic.

Nevoia de îngrijire după tratamentul TB:

Chiar și după vindecare, mulți pacienți pot rămâne cu **sechele de lungă durată**:

- TB pulmonară poate duce la: dispnee cronică, tuse persistentă, reducerea funcției pulmonare, bronșiectazii, pneumonii recurente, **insuficiență cardiacă secundară** afectării pulmonare.
- TB osoasă sau a sistemului nervos poate cauza dureri cronice și dizabilități neurologice.

O parte semnificativă a pacienților continuă să prezinte simptome sau chiar să se agraveze în timp. Ei pot beneficia de:

- consultații de specialitate (pneumologie, cardiologie),
- îngrijire paliativă pentru: controlul dispneei, durerii, edemelor, sprijin psihiatric.

Îngrijirea la finalul vieții (end-of-life care)

Îngrijirea la finalul vieții este o formă de îngrijire paliativă oferită atunci când **toate opțiunile curative au fost epuizate**. În astfel de situații, este esențială:

- **suspendarea tratamentelor antituberculoase fără beneficii**,
- **inițierea planificată a îngrijirii paliative terminale**, însoțită de măsuri adecvate de **control al infecției**.

Scopul este de a:

- **maximiza confortul și calitatea vieții pacientului**,
- **reduce suferința inutilă**,

- **minimiza riscurile de transmitere a infecției,**
- **proteja sănătatea publică.**

Tabelul 37

Intervenții de îngrijire paliativă necesare pentru persoanele cu tuberculoză

Tip de suferință	Intervenții generale	Exemple specifice
Alinarea suferinței fizice	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea și tratamentul durerii, dispneei și altor simptome fizice cauzate de TB. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul durerii, tusei persistente, dificultăților respiratorii și slăbiciunii generale. • Managementul reacțiilor adverse medicamentoase sau comorbidităților.
Alinarea suferinței psihologice/Suport psihologic	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea și tratamentul simptomelor psihologice sau tulburărilor psihice. • Consiliere psihologică individuală. 	<ul style="list-style-type: none"> • Managementul anxietății, depresiei, delirului sau halucinațiilor. • Tratamentul tulburărilor legate de consumul de substanțe (ex. alcool). • Consiliere pentru aderență. • Consiliere pentru pregătirea pentru moarte, când este cazul. • Suport de doliu pentru membrii familiei.
Alinarea suferinței sociale / Suport social	<ul style="list-style-type: none"> • Consiliere pentru combaterea stigmatizării și discriminării. • Sprijin pentru nevoile sociale esențiale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suport specific pentru pacienți sau îngrijători care trăiesc în sărăcie extremă • Referire către consiliere juridică, după necesitate.
Alinarea suferinței spirituale / Suport spiritual	Facilitarea accesului la suport spiritual în comunitate.	Acces la voluntari sau lideri spirituali locali pentru sprijinul moral și spiritual al pacientului.

Pachetul esențial de îngrijire paliativă pentru persoanele afectate de tuberculoză

Pachetul esențial de îngrijire paliativă pentru persoanele afectate de tuberculoză constă într-un set de medicamente, echipamente simple, suporturi sociale și resurse umane, prezentate mai jos. Acest pachet este adaptat din pachetul esențial de îngrijire paliativă pentru asistența primară elaborat de OMS și este conceput pentru a fi sigur și eficient în prevenirea și ameliorarea tuturor tipurilor de suferință asociate cu tuberculoza.

Pachetul include doar medicamente și echipamente ieftine și ușor disponibile și necesită doar instruire de bază în îngrijirea paliativă (30–40 de ore).

1. Medicamente (denumiri internaționale comune în latină):

- Paracetamolum
- Ibuprofenum (*sau: Naproxenum, Diclofenacum, Meloxicamum*)
- Morphinum
- Lactulosum (*sau: Sorbitolum, Polyethylenglycolum**)
- Bisacodylum (*sau: Sennae extractum siccum*)
- Loperamidum
- Diazepamum

- Amitriptylinum
- Fluoxetinum, Sertralinum, Citalopramum*
- Diphenhydraminum, Chlorpheniraminum*, Cyclizinum*, Dimenhydrinatum
- Haloperidolum
- Metoclopramidum
- Salbutamololum (*inhalator – Albuterolum*)
- Guaifenesinum*
- Dexamethasonum
- Fluconazololum
- Metronidazololum (*peroral*)
- Hyoscini butylbromidum
- Furosemidum
- Omeprazololum
- Naloxonum
- Petrolatum album

2. Echipamente:

- Măști respiratorii N95
- Măști chirurgicale
- Soluții antimicrobiene pentru igiena mâinilor
- Spacere pentru inhalatoare
- Saltele cu presiune redusă
- Tuburi pentru alimentație și drenaj nazogastric
- Catetere urinare
- Cutii de siguranță pentru opioide (în spitale/clinici)
- Lanternă cu baterii reîncărcabile (în lipsa electricității)
- Scutece pentru adulți / vată și folii impermeabile

3. Suporturi sociale (*pentru persoanele eligibile conform evaluării socio-economice*):

- Plăți lunare în numerar pentru cazare sau taxe de școlarizare
- Pachet alimentar lunar
- Suport în natură (o singură dată): pătură, saltea, încălțăminte, săpun, periuță și pastă de dinți
- Acoperirea costurilor de transport către instituții medicale
- Cheltuieli funerare (o singură dată) – doar în cazuri de sărăcie extremă

4. Resurse umane necesare:

- Medic (specialist sau medic de familie) cu formare de bază în îngrijire paliativă
- Asistent medical (specialist sau generalist) instruit în îngrijiri paliative
- Asistent social, psiholog sau consilier
- Farmacist
- Lucrători comunitari în sănătate / susținători pentru tratamentul TB

Oxygenoterapia pentru ameliorarea dispneei ușoare:

Oxygenoterapia poate oferi ameliorare în cazurile de dispnee ușoară și, uneori, cel puțin o ușurare parțială a dispneei moderate. Aceasta trebuie să fie disponibilă în spitalele și secțiile de tuberculoză. Oxigenul trebuie să fie accesibil și în îngrijirea la domiciliu.

Morfina pentru ameliorarea sigură a dispneei cronice sau refractare:

- Opioidul puternic, precum morfina, s-au dovedit a fi sigure și eficiente nu doar pentru controlul durerii, ci și pentru ameliorarea dispneei refractare la oxigenoterapie și la tratamentul cauzei subiacente.
- Morfina este cel mai studiat și cel mai puțin costisitor opioid puternic, fiind disponibilă pe scară largă la nivel global. Astfel, morfina, atât în formă perorală cu acțiune rapidă, cât și injectabilă,

reprezintă unul dintre cele mai esențiale medicamente paliative pentru persoanele afectate de TB.

Managementul tulburărilor legate de consumul de substanțe și al comorbidităților:

- Persoanele afectate de TB se confruntă adesea și cu alte afecțiuni medicale, precum HIV/SIDA, diabet zaharat, hepatite virale, boli pulmonare cronice, boli neurologice, tulburări legate de consumul de substanțe sau alte probleme de sănătate mintală. Multe dintre aceste boli sau dizabilități pot contribui independent la un risc crescut de deces în timpul tratamentului pentru TB sau după încheierea acestuia.
- Tulburările mintale se pot agrava în momentul în care pacienții află despre un prognostic rezervat. Prin urmare, toți pacienții cu TB care necesită îngrijire paliativă trebuie să fie evaluați și pentru tulburări de sănătate mintală.
- Tulburarea legată de consumul de alcool și utilizarea de droguri injectabile sunt factori de risc importanți pentru rezultate nefavorabile ale tratamentului pentru TB sensibilă și rezistentă la medicamente, precum și pentru numeroase alte complicații. Tratamentul pentru tulburările legate de alcool și opioide poate și trebuie integrat în îngrijirea comprehensivă a pacienților cu TB.

C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR

Caseta 53. 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 secțiile 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.

Urgente:

- 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 cavitară 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:

- 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 (drenajul spațiului pleural);
- Pneumotorax artificial și pneumoperitoneu;
- Operații la ambii plămâni.

Pregătirea preoperatorie

Criterii majore pentru eligibilitatea la intervenția chirurgicală:

- boală localizată, care poate fi îndepărtată chirurgical, cu **rezervă respiratorie adecvată**;
- rezistență la medicamente cu **probabilitate mare de eșec terapeutic sau recidivă**;
- disponibilitate suficientă a medicamentelor de linia a II-a pentru asigurarea vindecării postoperatorii.

Investigații recomandate:

- **HRCT toracic** – evaluarea detaliată a gradului de afectare a parenchimului pulmonar;
- **Testarea funcției pulmonare (FEV1)** – aprecierea rezervei respiratorii pentru supraviețuirea post-rezecție;
- **Evaluări de laborator și instrumentale** (după indicații): electroliți serici, funcție renală și hepatică, hemogramă completă, ECG.

Contraindicații pentru intervenția chirurgicală în tuberculoză:

- Leziuni cavitare extinse, bilaterale.
- Funcția pulmonară compromisă: volumul expirator forțat într-o secundă (FEV₁) < 1,5 L în caz de

lobectomie sau < 2,0 L în caz de pneumonectomie.

- Insuficiență cardio-pulmonară gradul III–IV.
- Indicele de masă corporală (IMC) sub 40–50% din limitele normale.
- Comorbidități severe (de ex. diabet zaharat decompensat, ulcer gastro-duodenal în exacerbări, insuficiență hepatică sau renală).
- Tuberculoză bronșică activă.

Momentul intervențiilor chirurgicale:

- Intervenția chirurgicală rezectivă se efectuează, în mod ideal, în primele luni de tratament, după conversia frotiului sau a culturii.
- Dacă conversia nu este posibilă, intervenția este recomandată după cel puțin 3 luni de tratament antituberculos.
- Rezecția chirurgicală trebuie planificată în momentul în care pacientul are cea mai bună șansă de vindecare. Intervenția este preferabilă în stadiile precoce ale bolii, când riscul de morbiditate și mortalitate este mai redus, de exemplu atunci când procesul este limitat la un singur plămân sau la un lob pulmonar.

Abordarea multidisciplinară este esențială; deciziile se iau în comun de către ftiziopneumolog, chirurg toracic, anesteziștii și alți specialiști implicați.

Managementul postoperator:

- Asigurarea unei analgezii adecvate, inclusiv prin utilizarea opiaceelor.
- Reabilitare respiratorie printr-un program individualizat de exerciții.
- Radiografie toracică zilnică în primele 2–3 zile postoperator.
- Bronhoscopie la indicații.
- Drenajul eficient al cavității pleurale până la încetarea producției de lichid după rezecția pulmonară.
- Monitorizarea atentă a pacientului, cu accent pe prevenirea complicațiilor postoperatorii (fistule bronșice, spațiu pleural rezidual, empiem).
- Transferul pacientului din unitatea de terapie intensivă se efectuează după stabilizarea hemodinamică.
- Reluarea terapiei antituberculoase pe cale perorală imediat postoperator, cu ajustarea regimului în funcție de rezultatele examenului bacteriologic al materialului chirurgical (țesut pulmonar excizat examinat microscopic și prin cultură).

Durata tratamentului antituberculos după intervenția chirurgicală:

Toți pacienții cu TB, în special cei cu TB MDR/XDR, trebuie să continue terapia antituberculoasă suficient timp pentru asanarea completă a leziunilor rămase.

Durata tratamentului depinde de statutul bacteriologic la momentul intervenției:

- **Pacienți cu cultură pozitivă la momentul intervenției:**
 - ✓ TB sensibilă: 4–6 luni după conversia culturii.
 - ✓ TB MDR: cel puțin 18 luni după conversia culturii.
 - ✓ TB XDR: cel puțin 24 de luni după conversia culturii.
- **Pacienți cu culturi negative la momentul intervenției:**
 - ✓ TB sensibilă: minimum 4 luni după intervenția chirurgicală.
 - ✓ TB MDR/XDR: 6–8 luni după intervenția chirurgicală (în funcție de recuperarea postoperatorie).

Durata chimioterapiei postoperatorii se stabilește individual, în funcție de starea clinică a pacientului, comorbidități, particularitățile evoluției TB și amploarea intervenției chirurgicale.

C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV [2, 20, 21, 22, 23, 24, 25]

Caseta 54. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate.

- **Simptome atipice și modificări radiologice nespecifice:** PTH pot să nu prezinte simptomele clasice de TB sau modificările caracteristice pe radiografia toracică (de exemplu, cavități în lobii superiori), ceea ce îngreunează diagnosticul.
- **Tuberculoză extrapulmonară:** TB se poate manifesta în afara plămânilor, afectând ganglionii limfatici, pleura, sistemul nervos central sau alte localizări. Aceste forme necesită investigații diagnostice specifice (biopsii, puncții, analize de lichid cefalorahidian etc.).
- **Tuberculoză diseminată:** În stadiile avansate ale infecției HIV, TB se poate răspândi la mai multe organe, determinând forme clinice severe, adesea cu prognostic rezervat.
- **Imunosupresie severă (niveluri scăzute ale CD4):** Riscul de TB extrapulmonară și diseminată crește odată cu scăderea numărului de limfocite CD4.
- **Boală cu frotiu negativ:** Microscopia sputei are sensibilitate redusă la PTH, necesitând utilizarea altor metode diagnostice (ex. testul GeneXpert MTB/RIF, culturi, imagistică, teste histopatologice).
- **TB subclinică sau asimptomatică:** La unii pacienți aflați sub tratament ARV, TB poate fi prezentă fără simptome evidente, ceea ce impune vigilență sporită și screening sistematic.
- **Evoluție rapidă și mortalitate crescută:** În stadiile avansate ale infecției HIV, evoluția TB este rapidă, cu risc crescut de deces în absența diagnosticării și tratamentului precoce.
- **Afectarea predominantă a zonelor pulmonare inferioare:** Infiltrațiile pulmonare pot apărea mai frecvent în zonele inferioare ale plămânilor, spre deosebire de localizările clasice în lobii superiori.
- **Limfadenopatie:** Adenopatia (în special cervicală sau mediastinală) poate constitui un semn sugestiv pentru TB la PTH.
- **Revărsate pleurale:** Acumularea de lichid în cavitatea pleurală este o altă manifestare posibilă a TB la PTH și poate fi identificată radiologic.

Tuberculoza extrapulmonară și tuberculoza diseminată

Definiție:

Tuberculoza extrapulmonară (TB EP) este orice formă de tuberculoză confirmată bacteriologic sau diagnosticată clinic care afectează organe și țesuturi în afara plămânilor, precum: pleura, ganglionii limfatici, cavitatea abdominală, aparatul genito-urinar, pielea, oasele și articulațiile, meningele.

Tuberculoza diseminată reprezintă răspândirea hematogenă a *Mycobacterium tuberculosis* cu afectarea a două sau mai multe organe/sisteme, frecvent asociată cu imunodepresie severă.

Riscul la persoanele care trăiesc cu HIV:

- Riscul de TB extrapulmonară este crescut la persoanele HIV-pozitive, mai ales la cele cu un număr redus de limfocite CD4.
- Incidența TB EP poate ajunge la: până la 70% la pacienți HIV-pozitivi cu TB și $CD4 < 100$ celule/mm³; aproximativ 30% la pacienți cu $CD4 > 300$ celule/mm³.
- TB extrapulmonară la pacienții HIV-pozitivi se asociază frecvent cu forme diseminate, caracterizate prin evoluție rapidă și risc crescut de deces.

Diagnostic:

- Diagnosticul TB EP este adesea dificil, din cauza:
 - ✓ prelevării complexe a probelor din anumite localizări,
 - ✓ caracterului paucibacilar al multor forme extrapulmonare.
- La persoanele HIV-pozitive, lipsesc frecvent modificările radiografice tipice TB pulmonare.
- Tuberculoza diseminată poate debuta nespecific, prin febră prelungită.
- Semne și simptome sugestive pentru localizări specifice:
 - ✓ dispnee (efuziune pleurală, pericardită),

- ✓ adenopatii periferice (cervicale, axilare),
- ✓ cefalee cronică, tulburări de conștiință (meningită).

Recomandări pentru diagnostic:

- Recoltarea de probe extrapulmonare, ori de câte ori este posibil și indicat.
- Utilizarea testului **LF-LAM în urină** la persoanele HIV-pozitive cu semne/simptome de TB pulmonară și/sau extrapulmonară.
- Aplicarea testelor moleculare rapide (mWRDs) pe diverse probe biologice:
 - ✓ urină,
 - ✓ aspirat sau biopsie ganglionară,
 - ✓ lichid pleural, peritoneal, pericardic, sinovial.
- La persoanele HIV-pozitive cu suspiciune de TB diseminată: utilizarea testului **Xpert MTB/RIF pe sânge** ca test diagnostic inițial.

Caseta 55. 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, certitudine scăzută a dovezilor*).
 - ✓ Consilierea și testarea voluntară la HIV se va recomanda 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 informat. 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 sau se va efectua la prima vizită la medicul fiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

Caseta 56. Screening-ul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV

- **Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate sistematic pentru boala TB la fiecare vizită în cadrul unei instituții medicale.** (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- **La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, screening-ul sistematic pentru boala TB trebuie realizat utilizând algoritmul OMS bazat pe patru simptome: tuse actuală, febră, scădere în greutate sau transpirații nocturne. Persoanele care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie investigate pentru TB și alte afecțiuni.** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- **La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, proteina C reactivă (PCR) cu un prag de >5 mg/L poate fi utilizată pentru screening-ul TB.** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- **La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, radiografia toracică poate fi utilizată pentru screening-ul TB.** (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*).
- **La persoanele cu vârsta ≥ 15 ani din populațiile în care se recomandă screening-ul TB, programele software de detectare asistată de computer pot fi utilizate în locul interpretării umane pentru evaluarea radiografiilor toracice digitale în scopul screeningul-ui și triajului pentru TB.** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- **La adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV, testele moleculare rapide recomandate de OMS pot fi utilizate pentru screening-ul bolii TB.** (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*).
- **La adulții și adolescenții HIV-pozitivi internați în secții medicale în care prevalența TB este >10%, se recomandă testarea sistematică pentru boala TB prin utilizarea unui test molecular rapid recomandat de OMS.** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a*

dovezilor).

Frecvența screening-ului

- Toate persoanele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate pentru boala tuberculoasă la **fiecare contact cu sistemul medical**, inclusiv:
 - ✓ la diagnosticarea infecției HIV,
 - ✓ la prima vizită prenatală a femeilor gravide HIV-pozitive,
 - ✓ anual, pentru toate persoanele care trăiesc cu HIV,
 - ✓ de fiecare dată când se prezintă la cabinetele raionale/regionale de diagnostic și tratament HIV/SIDA sau la orice contact cu un lucrător medical.

Instrumente de screening recomandate

1. Chestionarul cu patru simptome (W4SS – WHO 4 Symptom Screen):

- ✓ tuse,
- ✓ febră,
- ✓ transpirații nocturne,
- ✓ scădere în greutate.

→ reprezintă **minimumul necesar** pentru screening la fiecare vizită.

2. Proteina C reactivă (CRP):

- ✓ test rapid de sânge (rezultat în 3–5 minute),
- ✓ considerat pozitiv la valori > 5 mg/L,
- ✓ recomandat în special pentru persoanele care nu se află sub TARV,
- ✓ util pentru excluderea bolii TB înainte de inițierea TPT,
- ✓ poate semnala și alte boli infecțioase sau neinfecțioase.

3. Radiografia toracică:

- ✓ recomandată în paralel cu W4SS,
- ✓ un rezultat anormal la radiografie sau un W4SS pozitiv → necesită evaluare diagnostică suplimentară,
- ✓ utilizată și pentru excluderea TB activă înainte de inițierea TPT.

4. Teste moleculare rapide (mWRDs) recomandate de OMS:

- ✓ aplicabile pe probe respiratorii și extrapulmonare,
- ✓ utilizate individual sau în combinație cu W4SS și alte instrumente.

Recomandări practice

- Screening-ul are ca scop identificarea persoanelor HIV-pozitive cu probabilitate crescută de boală TB.
- Persoanele cu rezultate pozitive la screening trebuie direcționate pentru **evaluare diagnostică completă**.
- Dacă TB activă este exclusă, pacientul trebuie evaluat pentru inițierea **tratamentului preventiv al tuberculozei (TPT)**.

În cazul în care persoana HIV-pozitivă prezintă semne clinice sugestive pentru TB pulmonară sau extrapulmonară ori a fost în contact recent cu un bolnav de TB, se impune investigație imediată pentru diagnosticul TB activă.

Caseta 57. Diagnosticul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV

Toate persoanele cu suspiciune de tuberculoză trebuie să aibă acces la un test molecular rapid recomandat de OMS (WRD) ca prim test de diagnostic. În toate instituțiile medicale, se va utiliza un test molecular rapid recomandat de OMS (WRD) ca test inițial pentru toți pacienții cu TB prezumtivă, inclusiv: copii, persoane care trăiesc cu HIV (în combinație cu testul LF-LAM –

lipoarabinomanan cu flux lateral), tuberculoza extrapulmonară.

Utilizarea testelor moleculare rapide recomandate de OMS în sânge pentru diagnosticul tuberculozei diseminate:

- **La adulții și copiii HIV-pozitivi cu semne și simptome sugestive de tuberculoză diseminată, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat în sânge ca test diagnostic inițial pentru TB diseminată.** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Utilizarea testului LF-LAM în diagnosticul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV:

În condiții de staționar:

Se recomandă cu fermitate utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- **cu semne și simptome de tuberculoză (pulmonară și/sau extrapulmonară)** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*); sau
- **cu boală HIV avansată sau care sunt grav bolnavi** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*); sau
- **indiferent de prezența semnelor și simptomelor de TB și cu un număr de celule CD4 < 200 celule/mm³** (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).

În condiții de ambulator:

Se recomandă utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- **cu semne și simptome de tuberculoză (pulmonară și/sau extrapulmonară) sau care sunt grav bolnavi** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*); și
- **indiferent de prezența semnelor și simptomelor de TB și cu un număr de celule CD4 < 100 celule/mm³** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

În condiții de ambulator:

Nu se recomandă utilizarea testului LF-LAM pentru a susține diagnosticul tuberculozei active la adulții, adolescenții și copiii HIV-pozitivi:

- **fără evaluarea simptomelor TB** (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*);
- **fără simptome TB și cu un număr necunoscut de celule CD4 sau fără simptome TB și cu un număr de celule CD4 \geq 200 celule/mm³** (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*); și
- **fără simptome TB și cu un număr de celule CD4 între 100–200 celule/mm³** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Notă:

1. Dovezile și recomandările analizate se aplică **doar testului AlereLAM**, deoarece alte teste bazate pe LAM realizate intern nu au fost validate suficient și nu sunt utilizate în afara unor contexte de cercetare limitate. Orice test nou sau generic bazat pe LAM trebuie să fie supus unei validări adecvate în contextul utilizării intenționate.
2. Toți pacienții cu semne și simptome de tuberculoză pulmonară, care pot produce spută, trebuie să preleveze cel puțin o probă de spută pentru testarea Xpert MTB/RIF (Ultra) ca test inițial de diagnostic. Aceasta include și copiii și adolescenții HIV-pozitivi care pot furniza probă de spută.
3. Aceste recomandări se aplică și adolescenților și copiilor HIV-pozitivi, pe baza generalizării datelor obținute de la adulți, deși se recunoaște că există date foarte limitate pentru aceste grupe de vârstă.
4. Testul LF-LAM trebuie utilizat ca un **test complementar** în sprijinul judecății clinice, împreună cu alte investigații; **nu trebuie utilizat ca test de înlocuire sau ca test de triaj**.

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 LF-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).

Diagnosticul clinic al tuberculozei

Decizia de inițiere a tratamentului pe baza diagnosticului clinic al TB, denumit și **tratament prezumtiv sau empiric**, este relevantă la persoanele HIV-pozitive grav bolnave, cu risc înalt de mortalitate, la care stabilirea diagnosticului bacteriologic este dificilă.

Justificare:

Scopul tratamentului empiric este prevenirea decesului persoanelor HIV-pozitive în situațiile în care diagnosticarea rapidă a TB nu este posibilă sau fezabilă din cauza stării clinice grave a pacientului și a accesului limitat la servicii de diagnostic.

Se recomandă:

- Inițierea tratamentului TB pe baza **judecății clinice** a medicului.
- Dacă testele **LF-LAM** și **mWRD** sunt negative, se recomandă:
 - ✓ Evaluarea factorilor de risc (malnutriție, condiții precare de trai).
 - ✓ Evaluarea simptomelor clinice.
 - ✓ Radiografie toracică.
 - ✓ Trimiterea pentru testare mWRD sau cultură.

Management asociat:

În conformitate cu pachetul de îngrijiri recomandat de OMS pentru **boala HIV avansată**, trebuie luată în considerare inițierea tratamentului empiric pentru **infecția pulmonară cauzată de *Pneumocystis jirovecii* sau pneumonie bacteriană** la pacienții cu detresă respiratorie severă.

Algoritm decizional:

- Dacă după **3–5 zile de tratament antibiotic** există agravare clinică sau lipsă de ameliorare, iar pacientul prezintă **semne de gravitate**, se recomandă **inițierea tratamentului empiric pentru TB**.

Important:

- După inițierea tratamentului empiric, trebuie depuse toate eforturile pentru **confirmarea diagnosticului de TB**.
- Tratamentul TB va fi întrerupt doar dacă există dovezi bacteriologice, histologice sau clinice solide care indică un **diagnostic alternativ**.

Caseta 58. Tratamentul tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV

- **Pacienții cu TB care trăiesc cu HIV trebuie să primească aceeași durată de tratament zilnic ca și pacienții HIV-negativi.** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- **Persoanele care trăiesc cu HIV și au co-infecție TB și histoplasmoză trebuie să primească tratament pentru TB conform ghidurilor OMS** .(*Recomandare condiționată, certitudine*

foarte scăzută a dovezilor).

Tabelul 38

Regimuri OMS pentru tratamentul TB sensibilă la medicamente (TB DS) la adulți

Caracteristică	Regimul clasic	Regimul scurt (4 luni)
Cod OMS	2HRZE/4HR	2HPMZ/2HPM
Durată	6 luni	4 luni
Faza intensivă	2 luni: Isoniazidum* (H) + Rifampicinum (R) + Pyrazinamidum (Z) + Ethambutolum (E)	8 săpt.: Isoniazidum* (H) + Rifapentinum (P) + Moxifloxacinum (M) + Pyrazinamidum (Z)
Faza de continuare	4 luni: Isoniazidum* (H) + Rifampicinum (R)	9 săpt.: Isoniazidum* (H) + Rifapentinum (P) + Moxifloxacinum (M)
Indicații	Toți pacienții adulți și adolescenți cu TB DS; inclusiv PTN; extrapulmonară (cu excepția SNC și osteoarticular)	Adulți și adolescenți cu TB pulmonară TB DS; PTH cu CD4 >100 cel/mm ³ pe TARV cu Efavirenzum
Avantaje	Disponibilitate largă; FDC disponibile → sarcină redusă de comprimate	Durată mai scurtă; potențial îmbunătățire aderență
Limitări	Durată lungă → risc neaderență	Lipsa FDC; doze mari Rifapentinum (1200 mg); necesită TSM la fluorochinolone
Interacțiuni cu TARV	Rifampicinum ↓ concentrația TARV; Dolutegravirum → ajustare la 50 mg 2x/zi; compatibil cu Efavirenzum*; Rifabutinum* utilizabil la PI/Nevirapinum*	Studii TARV bazat pe Efavirenzum*; date limitate pentru alte regimuri; nu recomandat dacă CD4 <100
Utilizare la PTH	Da, la toate categoriile	Da, cu precauții (CD4 >100, TARV adecvat)
Formele extrapulmonare	Da, cu excepția SNC și osteoarticular (se recomandă tratament mai lung)	Nu este recomandat pentru formele extrapulmonare
FDC disponibil	Da	Nu (în prezent)

Notă. Regimul de 4 luni este recomandat pentru persoanele care trăiesc cu HIV, cu excepția următoarelor categorii (din cauza dovezilor limitate): PTH care urmează scheme TARV non-efavirenz-based, PTH cu CD4 <100 cel/mm³, Persoane cu greutate <40 kg, Pacienți cu meningită TB, TB diseminată, TB osteoarticulară, TB abdominală, Adolescenți și copii <12 ani, Femei gravide, care alăptează sau în perioada postpartum.

- 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/mm³.
- 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/mm³; prin urmare, valoarea numărului de CD4 sub 100 celule/mm³ este utilizată în prezent pentru excluderea PTH din regimul scurt.
- Pentru persoanele care trăiesc cu HIV cu un număr de CD4 peste 100 celule/mm³, pot fi utilizate ambele regimuri de tratament TB sensibile.

Regimuri terapeutice recomandate de OMS pentru TB rezistentă la medicamente:

- Persoanele care trăiesc cu HIV și au tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR) se confruntă cu: management clinic complex, mai puține opțiuni terapeutice, rezultate mai slabe ale tratamentului.
- Persoanele care trăiesc cu HIV și TB rezistentă la medicamente sunt, în general, eligibile pentru toate regimurile OMS disponibile pentru TB DR, însă: trebuie monitorizate atent evenimentele adverse; trebuie evaluate și prevenite interacțiunile medicamentoase cu tratament antiretroviral.
- 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*).

Tratamentul TB la persoanele cu HIV și coinfecție cu histoplasmoză

- Persoanele care trăiesc cu HIV și au TB asociată și histoplasmoză trebuie să primească **tratament prompt, imediat după diagnostic**, conform **ghidurilor OMS**.

Aspecte cheie în managementul combinat TB/HIV/histoplasmoză:

- Tratamentul simultan este complex din cauza **interacțiunilor medicamentoase**.
- **Rifampicinum** reduce semnificativ nivelurile **Itraconazolum**, ceea ce poate duce la tratament ineficient al histoplasmozei.
- **Soluție recomandată:** Clinicienii pot lua în considerare înlocuirea **Rifampicinum*** cu **Rifabutinum***, care are un efect mai redus asupra metabolismului Itraconazolum.

Când este necesară spitalizarea?

Spitalizarea se recomandă doar când este absolut necesar din punct de vedere medical, de exemplu:

- Stare gravă HIV/TB, inclusiv **sindrom IRIS sever**;
- TB cu forme severe (TB DS sau TB DR):
 - ✓ **Meningită TB**
 - ✓ **TB vertebrală**
 - ✓ **Pericardită TB**
 - ✓ **TB diseminată (miliară)**
 - ✓ **Forme pulmonare severe cu insuficiență respiratorie sau sepsis**;
- Comorbidități grave (malnutriție severă, diabet necontrolat);
- Pacienți **foarte tineri sau vârstnici**;
- Reacții adverse severe la medicamente.

Nota:

- Spitalizarea îndelungată nu este necesară pentru majoritatea pacienților cu TB DR dacă pot primi un **regim complet peroral** în condiții de ambulator.
- Izolarea se aplică doar atunci când nu există alte opțiuni.

Educația și consilierea cu privire la TB și tratamentul acesteia sunt obligatorii pentru toți pacienții.

Caseta 59. Tratamentul preventiv al TB tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV
 Eligibilitatea pentru TPT, Excluderea TB active înainte de TPT, Testarea pentru infecția TB (ITB)
 Regimuri recomandate pentru TPT - vezi C.2.2.2. 1. **Tratamentul preventiv al tuberculozei**

Tabelul 39

Considerații cheie pentru evaluarea eligibilității la TPT la persoanele care trăiesc cu HIV

Criteriu	Detalii
Screening clinic bazat pe simptome (W4SS)	Se evaluează prezența oricărui dintre următoarele simptome: tuse prezentă, febră, scădere ponderală, transpirații nocturne
Frecvența screening-ului	La fiecare vizită la instituția medicală sau contact cu un lucrător medical
Radiografie toracică	Se recomandă
Test diagnostic dacă screening-ul este pozitiv	OMS recomandă teste rapide, cum ar fi Xpert® MTB/RIF, LF-LAM (la PTH grav bolnavi)
Testare pentru infecția TB latentă (TST, IGRA, TBST)	Nu este necesară pentru PTH; lipsa testelor nu trebuie să fie o barieră pentru TPT
Contraindicații pentru TPT	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatită acută • Consumul regulat și excesiv de alcool • Simptome de neuropatie periferică • Administrarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice (ex.: Nevirapinum*) • Istoric de hipersensibilitate la medicamentele TPT
Consiliere	Informarea pacientului despre: <ul style="list-style-type: none"> • Infecția TB și necesitatea TPT • Programul de administrare a medicamentelor • Sprijin pentru aderență și vizite de monitorizare • Beneficiile completării tratamentului • Evenimente adverse posibile și măsurile de luat în caz de apariție a simptomelor TB sau reacțiilor adverse

Interacțiuni între regimurile TPT și tratamentul antiretroviral (TARV):

- Regimul **3HP** (Isoniazidum* + Rifapentinum*, o dată pe săptămână, 12 săptămâni) poate fi administrat persoanelor care primesc **tratament antiretroviral pe bază de Efavirenzum*** fără ajustarea dozei.
- Regimurile **1HP** (Isoniazidum* + Rifapentinum* zilnic, 1 lună) și **3HP nu sunt recomandate** la persoanele care utilizează **inhibitori de protează (PI)**, din cauza riscului de eșec virologic HIV.
- Administrarea **Rifapentinum*** împreună cu **Raltegravirum** este considerată sigură și bine tolerată.
- Studiile clinice arată că regimul **3HP** combinat cu **Dolutegravirum** este bine tolerat, nu necesită ajustarea dozei și nu afectează supresia virală, inclusiv atunci când TPT este inițiat concomitent cu TARV.

Caseta 60. Servicii de testare HIV pentru persoanele cu TB prezumtivă sau diagnosticată

- Serviciile de testare HIV trebuie oferite tuturor persoanelor cu TB prezumtivă sau diagnosticată. (Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor).
- Toți contactii din gospodărie ai unei persoane cu TB asociată HIV trebuie să beneficieze de testare HIV. (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).

Principiile de bază pentru serviciile de testare HIV:

1. Consimțământ:

- Persoanele care primesc servicii de testare HIV trebuie să își dea **consimțământul informat** pentru testare și consiliere (consimțământul verbal este suficient; **nu se solicită consimțământ scris**).
- Persoana trebuie informată despre procedura de testare și dreptul de a refuza testarea.
- Consimțământul nu se presupune în cazul autotestării; testarea forțată sau obligatorie este interzisă.
- Referirea asistată și abordările bazate pe rețele sociale sunt **voluntare** și se aplică doar cu acordul persoanei și al contactilor.

2. Confidențialitate:

- HTS trebuie să fie confidențial, discuțiile dintre persoana testată și furnizor **nu pot fi divulgate fără acordul explicit** al persoanei.
- Confidențialitatea nu trebuie să încurajeze stigma sau secretul excesiv; consilierul va discuta opțiuni privind informarea partenerului/familiei și cum să fie realizată.

3. Consiliere:

- Informațiile pre-test pot fi oferite în grup, dar fiecare persoană trebuie să aibă **posibilitatea de întrebări în privat**.
- Toate testele HIV trebuie să fie însoțite de **consiliere post-test adaptată rezultatului**.
- Se recomandă implementarea mecanismelor de **asigurare a calității** și supervizare pentru o consiliere corectă.

4. Conexiune (Linkage):

- Persoanele testate trebuie conectate la **servicii de prevenire, îngrijire și tratament**.
- Linkajul este responsabilitatea furnizorilor HTS. Testarea fără acces la tratament și prevenție are beneficii limitate.

Caseta 61. Tratamentul și îngrijirea HIV la persoanele cu TB

- Se va oferi tuturor persoanelor care se prezintă cu boală HIV avansată un pachet de intervenții care include: screening, tratament și/sau profilaxie pentru principalele infecții oportuniste; inițiere rapidă a tratamentului antiretroviral (TARV); intervenții intensificate pentru susținerea aderenței la tratament. (Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
- **Tratamentul antiretroviral (TARV) se va începe cât mai curând posibil, în termen de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4, la persoanele care trăiesc cu HIV.^a**

Adulți și adolescenți (Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor până la moderată)

^aExceptând cazurile cu semne și simptome de meningită.

- **Tratamentul antiretroviral (TARV) este recomandat tuturor pacienților cu HIV și**

tuberculoză rezistentă la medicamente care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme posibil (în primele 8 săptămâni) de la inițierea tratamentului antituberculos. (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).

- Profilaxia de rutină cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum se va administra tuturor persoanelor care trăiesc cu HIV și au tuberculoză activă, indiferent de numărul de celule CD4. (Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor).

Decizia de inițiere a tratamentului antiretroviral (TARV) și de modificare a regimului terapeutic aparține exclusiv medicului infecționist.

Inițierea TARV la persoanele cu semne și simptome de meningită:

- 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.
- De asemenea, inițierea precoce a TARV este asociată cu creșterea mortalității la persoanele cu meningită criptococică.

Recomandări (bazate pe opinia experților):

- TARV trebuie amânat cel puțin 4 săptămâni (și inițiată în termen de 8 săptămâni) de la inițierea tratamentului TB pentru meningita tuberculoasă, din motive de siguranță. (Dovezi: opinia experților)
- Glucocorticoizii trebuie luați în considerare ca tratament adjuvant în meningita TB.
- În caz de meningita criptococică, TARV trebuie amânat 4–6 săptămâni după inițierea tratamentului antifungic. Utilizarea glucocorticoizilor nu este recomandată.

Tabelul 40

Regimuri TARV de primă linie pentru adulți și adolescenți (PCN, 2022)

Populație	Regim preferat	Regim alternativ
Adulți și adolescenți	TDF + 3TC (sau FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg b

^aConsultați ghidurile OMS (2021) pentru detalii privind toxicitatea și alegerea regimurilor TARV la gravide și femei care alăptează.

Tabelul 41

Regimuri TARV de linia a doua pentru adulți și adolescenți (PCN, 2022)

Populație	Regim de primă linie eșuat	Regim de linia a doua – preferat
Adulți și adolescenți	TDF + 3TC (sau FTC) + DTG	ABC + 3TC + DRV/r
	TDF + 3TC (sau FTC) + EFV	ABC + 3TC + DTG c

Note:

^aDacă în prima linie a fost utilizat un PI, se recomandă schimbarea cu AZT + 3TC + DTG.

^bConsultați ghidul OMS pentru considerente privind rezistența la medicamente atunci când se utilizează TDF + 3TC + DTG în linia a doua.

^cTAF (tenofovir alafenamidă) poate fi utilizat ca alternativă pentru NRTI în anumite situații speciale.

Caseta 62. Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS)

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) reprezintă un fenomen clinic caracterizat prin apariția sau agravarea manifestărilor inflamatorii ale unei infecții oportuniste, ca urmare a restabilirii răspunsului imun după inițierea tratamentului antiretroviral (TARV), la persoane cu imunodepresie severă.

Tipuri de IRIS:

- **IRIS „paradoxal”:** agravarea clinică sau radiologică a unei infecții deja diagnosticate și aflate sub tratament (ex.: TB tratată, dar cu agravarea leziunilor după TARV).
- **IRIS „dezvăluitor” (unmasking):** apariția manifestărilor clinice ale unei infecții oportuniste nediate anterior inițierii TARV (ex.: diagnostic nou de TB după TARV, cu inflamație severă).

Factori de risc:

- Număr scăzut de CD4 (<100 celule/mm³) la inițierea TARV.
- Încărcătură virală HIV foarte mare.
- Interval scurt între inițierea tratamentului pentru TB și TARV.

Manifestările clinice ale IRIS la pacienții TB/HIV:

IRIS apare, de obicei, **în primele 2–8 săptămâni după inițierea tratamentului antiretroviral (TARV)** și se caracterizează prin:

- **Simptome generale** Febră persistentă sau recurentă, adesea înaltă.
- **Ganglionare:** apariția sau creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici periferici sau mediastinali, uneori cu fistulizare.
- **Respiratorii:** agravarea simptomelor pulmonare (tuse, dispnee), progresia sau apariția de leziuni noi pe imagistica toracică.
- **Sistem nervos central (SNC):** extinderea leziunilor preexistente sau apariția de noi leziuni la nivel cerebral (detectate prin imagistică).

Diagnostic:

- Clinic și prin excludere: simptomele apar după inițierea TARV și nu pot fi explicate prin eșec terapeutic, reinfecție sau rezistență la medicamente.
- Nu există teste de laborator specifice.

Management:

- Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului și a organului și de gradul de implicare.
- Nu se întrerupe TARV (cu excepția formelor care amenință viața).
- Se continuă tratamentul pentru TB și TARV.
- Se administrează tratament simptomatic și suportiv.
- Glucocorticoizi (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) în forme moderate-severe (ex.: afectare SNC, obstrucție traheală, IRIS sever ganglionar sau pulmonar).
- Monitorizare clinică atentă.

Situații speciale:

- **IRIS SNC (meningită TB):** risc crescut de complicații severe → tratament corticosteroid obligatoriu și monitorizare intensivă.

Caseta 63. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.

- Interacțiuni medicamentoase pot apărea la persoanele cu TB asociată HIV sau la cele care primesc TPT (profilaxia TB), în special în cazul utilizării regimurilor ce conțin Rifampicinum*.
- 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 Rifampicinum* și preparatele antiretrovirale.

- Regimurile care conțin Rifampicinum* și Rifapentinum* nu trebuie administrate persoanelor care primesc inhibitori de protează.
- S-a constatat că administrarea Rifapentinum* cu Raltegravirum* este sigură și bine tolerată.
- Rifampicinum* reduce concentrațiile plasmatice ale Dolutegravirumum (DTG), un medicament TARV de primă linie.
- În cazul administrării concomitente de Rifampicinum*, doza de Dolutegravirumum se ajustează la: 50 mg de două ori pe zi (în locul dozei standard de 50 mg o dată pe zi).

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 64. Profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este o combinație în doză fixă a două substanțe antimicrobiene: **Sulfamethoxazolum și Trimethoprimum**.

Este utilizat pentru **tratamentul și prevenirea** mai multor infecții bacteriene, fungice și protozoare, inclusiv:

- **Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*,**
- **Toxoplasmoza,**
- **Malaria.**

Rolul în îngrijirea pacienților HIV și TB:

- Profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este o **intervenție eficientă, bine tolerată și cu cost redus**, care reduce semnificativ **morbiditatea și mortalitatea asociate HIV**.
- Poate fi administrată **concomitent cu tratamentul antiretroviral (TARV) și tratamentul TB**.

Siguranță și reacții adverse:

- Toxicitatea Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum este în general scăzută, dar pot apărea:
 - ✓ **Erupții cutanate** (inclusiv **sindrom Stevens-Johnson**)
 - ✓ **Tulburări hematologice** (anemii, leucopenii)
 - ✓ **Hepatotoxicitate**

Se recomandă:

- Pentru pacienții cu **TB asociată HIV**, profilaxia cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum trebuie administrată **obligatoriu**, indiferent de nivelul CD4, ca **parte integrantă a pachetului de servicii pentru HIV**.
- 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.
- 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 200 celule/mm³ mai mult de trei luni de la inițierea TARV.

Tabelul 42

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		
Anamnesticul 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	X	
Testele de laborator de rutină: ✓ nivelul de hemoglobină; ✓ analiza generală a sângelui 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 [20, 21, 22, 23, 24, 25]

Tratamentul tuberculozei poate prezenta provocări specifice în anumite subgrupuri de pacienți, din cauza comorbidităților, riscului crescut de reacții adverse sau interacțiunilor medicamentoase. Printre aceste subgrupuri se numără pacienții cu diabet zaharat, femeile însărcinate, persoanele cu vârsta peste 65 de ani și cei cu boli cronice renale sau hepatice. Pentru fiecare categorie sunt necesare măsuri suplimentare de monitorizare și adaptare a regimului terapeutic.

Caseta 65. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii

Riscuri materne și obstetricale:

- TB în timpul sarcinii este asociată cu: pre-eclampsie și eclampsie, sângerare vaginală, risc crescut de spitalizare, avort spontan.

Riscuri perinatale:

- Crește de două ori riscul de: naștere prematură, greutate mică la naștere, întârziere a creșterii intrauterine.
- Crește de șase ori riscul de deces perinatal.
- TB maternă dublează riscul de transmitere verticală a HIV și crește mortalitatea la nou-născut și la copiii mici din aceeași gospodărie.

Diagnostic și particularități clinice:

- Simptomele sunt similare cu cele la femeile negravidе.
- Sarcina poate **masca pierderea în greutate** – lipsa creșterii ponderale este un semn de alarmă.
- **TB pulmonară** este cea mai frecventă formă.
- **TB diseminată** apare la 5–10% dintre gravidele cu TB și reprezintă un risc major pentru **TB congenitală**.
- Toate femeile însărcinate din regiuni endemice TB/HIV trebuie testate pentru simptome TB.
- Femeile gravide cu TB prezumtivă trebuie testate și pentru **HIV**.

Tratament:

- Tratamentul TB sensibil la femeile însărcinate este **identic** cu cel al femeilor negravidе.
- **Ethionamidum** este contraindicată în sarcină (efecte teratogene demonstrate la animale, lipsă de date la om).
- **Linezolidum** poate fi utilizat ca alternativă în regimul oral de 9 luni (în loc de Ethionamidum), dar necesită **monitorizare atentă** pentru efecte adverse (anemie, neuropatie periferică).
- **Amikacinum** și **Streptomycinum** sunt considerate teratogene și trebuie evitate. Se administrează doar dacă nu există altă opțiune și viața mamei și a fătului este în pericol.

Co-infecția TB/HIV în sarcină:

- Toate gravidele cu coinfecție TB/HIV sunt **eligibile pentru TARV**, conform recomandărilor OMS.
- Gravidele HIV-pozitive constituie **populație prioritară** pentru screening TB.
- Screeningul TB trebuie integrat cu prevenirea transmiterii verticale a HIV și cu îngrijirea prenatală.

Organizarea serviciilor:

- Creșterea incidenței TB postpartum este determinată de **întârzierea depistării** în sarcină (din cauza modificărilor fiziologice și imunologice).
- Managementul TB la gravide necesită **abordare multidisciplinară** (ftiziopneumolog, obstetrician, infecționist, medic de familie).
- **Consiliul TB** poate fi util în cazurile dificile.
- Este esențială **coordonarea serviciului ftiziopneumologic** cu clinicile prenatale și cu serviciile HIV pentru: diagnostic precoce, inițiere promptă a tratamentului, monitorizare eficientă a mamei și fătului.

Caseta 66. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei.

• Evaluarea înainte de inițierea tratamentului:

- ✓ La femeile de vârstă fertilă, **prezența sarcinii trebuie exclusă** înaintea inițierii tratamentului anti-TB.
- ✓ Se recomandă efectuarea unui **test de sarcină** și, după caz, **consultația medicului ginecolog**.

- ✓ **Examenul radiologic OCT** se efectuează la femeile de vârstă fertilă între **ziua a 5-a și a 10-a a ciclului menstrual**.

- **Contracepția în timpul tratamentului:**

- ✓ **Rifampicinum*** reduce eficacitatea contraceptivelor orale.
- ✓ Opțiuni recomandate pentru pacientele aflate sub tratament:
 - contraceptive orale cu doză mare de estrogen ($\geq 50 \mu\text{g}$),
 - Medroxyprogesterone administrat intramuscular,
 - metode de barieră (diafragmă, prezervativ),
 - dispozitiv intrauterin (DIU/sterilet).

- **Consilierea pacientelor:**

- ✓ Femeile de vârstă fertilă diagnosticate cu tuberculoză trebuie **informate** despre:
 - posibile complicații ale sarcinii pe parcursul tratamentului anti-TB,
 - necesitatea utilizării unei metode contraceptive sigure,
 - importanța monitorizării multidisciplinare (ftiziopneumolog, ginecolog, medic de familie).

Caseta 67. 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 **Pretomanidum** nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării.
 - ✓ Rezultatele tratamentului și evoluția sarcinii, precum și supravegherea post-partum pentru anomaliile 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 68. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii

Tratamentul tuberculozei la pacienții cu boală renală cronică (BRC)

Clasificarea severității insuficienței renale (după clearance-ul creatininei):

- **Ușoară:** 60–120 ml/min
- **Moderată:** 30–59 ml/min
- **Severă:** 10–29 ml/min
- **Foarte severă:** < 10 ml/min

Recomandări terapeutice în TB sensibilă la pacienții cu BRC:

- La pacienții aflați în dializă, **Pyrazinamidum** și **Ethambutolum** se administrează **de trei ori pe săptămână după ședința de dializă**.
- **Doze ajustate pentru clearance < 30 ml/min:**
 - ✓ **Pyrazinamidum:** 25–35 mg/kg per doză, 3×/săptămână după dializă.
 - ✓ **Ethambutolum:** 15–25 mg/kg per doză, 3×/săptămână după dializă.
- **Rifapentinum*** și **Moxifloxacinum** nu necesită ajustare a dozei în insuficiența renală.

Monitorizare în timpul tratamentului:

- **Creatinina serică:** săptămânal sau la 2 săptămâni.
- **Electroliți (Na, K, Mg):** săptămânal.
- **Hidratare adecvată** recomandată.
- **ECG** periodic, având în vedere riscul de prelungire a QTc (în special la utilizarea Moxifloxacinum și în contextul tulburărilor electrolitice).

Managementul tulburărilor electrolitice:

- **Hipokaliemie severă:** tratament cu **KCl intravenos** (10 mEq/oră; 10 mEq KCl ↑ potasiul seric cu 0,1 mEq/L).
- În hipokaliemie persistentă → verificarea nivelului de magneziu.
 - ✓ Dacă testarea nu este posibilă: tratament empiric cu **Magnesium gluconat 1000 mg peroral, de 2 ori/zi**.
- În cazuri refractare: poate fi utilizat **Spironolactonum 25 mg/zi**.

Tratamentul TB MDR/RR la pacienți cu BRC:

- **Regimul peroral scurt (9 luni)** poate fi utilizat, cu ajustarea dozelor medicamentelor excretate renal:
 - ✓ **Levofloxacinum** (necesită ajustare; **Moxifloxacinum** nu se ajustează),
 - ✓ **Ethambutolum**,
 - ✓ **Pyrazinamidum**.
- Ajustarea se face în funcție de clearance-ul creatininei (< 30 ml/min).
- Durata tratamentului nu se prelungeste, decât dacă nu se obține conversia frotiului la 4 luni.

Organizarea îngrijirii:

- Managementul pacienților cu TB și BRC necesită **colaborare multidisciplinară** (ftiziopneumolog, infecționist, nefrolog).

Consiliul TB poate fi solicitat în cazurile cu dificultăți de tratament.

Tratamentul tuberculozei la pacienții cu boli hepatice

Evaluare inițială:

- Testele funcției hepatice (ALT, AST, bilirubină, factori de coagulare) se efectuează înainte de inițierea tratamentului.
- Toți pacienții trebuie investigați pentru markeri de hepatite virale (HVB, HVC).
- Ecografie abdominală recomandată pentru evaluarea ficatului și a organelor asociate.

Riscul de hepatotoxicitate:

- Medicamente cu risc major: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Pyrazinamidum.
- Medicamente considerate mai sigure: Ethambutolum, fluoroquinolone.
- Factori de risc suplimentari: vârsta înaintată, consumul de alcool, co-infecția virală (HVB/HVC), status de acetilator lent (↑ risc de toxicitate la Isoniazidum*).

Monitorizarea tratamentului:

- ALT și AST:
 - ✓ săptămânal în faza inițială,
 - ✓ apoi o dată la 2 săptămâni după a doua lună de tratament.
- Oprirea imediată a tratamentului dacă:
 - ✓ $ALT/AST \geq 5 \times$ limita superioară normală (LSN), indiferent de simptome;
 - ✓ $ALT/AST \geq 3 \times$ LSN + simptome clinice sau icter (bilirubină > 3 mg/dl).

Reintroducerea secvențială a medicamentelor:

- După normalizarea enzimelor hepatice ($< 2 \times$ LSN):
 1. Se reia **Rifampicinum* + Ethambutolum**.
 2. După 3–7 zile, cu verificarea transaminazelor → se poate adăuga Isoniazidum*.
 3. Dacă apar simptome sau creșteri enzimatice → ultimul medicament introdus se întrerupe.
- În caz de **colestază clinică**, **Rifampicinum*** poate fi responsabil.
- Dacă hepatotoxicitatea este severă sau prelungită, reintroducerea **Pyrazinamidum** nu este sigură → se exclude definitiv, iar tratamentul se prelungeste la **9 luni**.

Adaptarea regimului în funcție de severitatea bolii hepatice

- **Boală hepatică cronică stabilă (CTP < 7):**
 - ✓ Se poate utiliza schema clasică **Isoniazidum* + Rifampicinum* + Ethambutolum**, dar **fără Pyrazinamidum**.
 - ✓ Faza de continuare (INH + RIF) → prelungită la **7 luni** după 2 luni de fază intensivă.
- **Boală hepatică moderat-severă (CTP 8–10):**
 - ✓ Se recomandă utilizarea unui singur medicament hepatotoxic, de preferat **Rifampicinum***.
 - ✓ Restul regimului → medicamente cu risc scăzut de hepatotoxicitate (Ethambutolum, fluoroquinolone).
- **Boală hepatică avansată (CTP > 11):**
 - ✓ Evitarea completă a medicamentelor hepatotoxice.
 - ✓ În unele cazuri → regim temporar de protecție hepatică, pentru reducerea încărcăturii bacilare și riscului de transmitere, până la ameliorarea funcției hepatice.

Particularități de dozaj:

- **Isoniazidum*:**
 - ✓ acetilatori lenți → risc crescut de hepatotoxicitate → 2,5–5 mg/kg/zi;
 - ✓ acetilatori rapizi → doza poate fi crescută la 7,5 mg/kg/zi.

Alte recomandări:

- În hepatită acută → tratamentul antituberculos se întrerupe până la remiterea simptomelor.
- La pacienții cu **boală hepatică avansată**, monitorizarea factorilor de coagulare este obligatorie.
- Regimul oral de 9 luni pentru TB MDR/RR (care include mai multe medicamente hepatotoxice: Pyrazinamidum, Isoniazidum*, Ethionamidum) → poate fi riscant, necesitând monitorizare strictă sau alternative terapeutice cu medicamente mai puțin hepatotoxice.

Notă. Scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP) poate fi utilizat ca un predictor al toleranței la medicamentele antituberculoase și al rezultatului tratamentului.

Gastrita și boala ulceroasă la pacienții cu tuberculoză

Evaluare inițială:

- **Anamneză și examen clinic** pentru simptome dispeptice (durere epigastrică, greață, vărsături, arsură retrosternală).
- **Fibrogastroduodenoscopie (FGDS)** – pentru confirmarea diagnosticului și excluderea complicațiilor (sângerare, perforație).
- **Examen ecografic abdominal** – pentru evaluarea organelor interne și a eventualelor patologii asociate.
- Testarea pentru **Helicobacter pylori** – deoarece infecția poate agrava gastrita/ulcerul și poate influența toleranța la medicamente.

Principii terapeutice:

- **Asocierea obligatorie a tratamentului pentru boala gastrică** la schema antituberculoasă.
- Utilizarea de:
 - ✓ **inhibitori ai pompei de protoni (IPP)** (Omeprazolum, Pantoprazolum) pentru reducerea secreției acide și protecția mucoasei gastrice,
 - ✓ **antiacide sau agenți citoprotectori** (Sucralfatum*, Săruri de bismut),
 - ✓ **blocanți H2** (Famotidinum) ca alternativă dacă IPP nu sunt disponibili/tolerați.
- Evitarea utilizării prelungite a AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), care pot agrava leziunile mucoasei gastrice.

Monitorizarea și ajustarea tratamentului antituberculos:

- Unele medicamente antituberculoase (ex. **Isoniazidum***, **Rifampicinum***, **Pyrazinamidum**) pot agrava simptomele digestive.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se face, pe cât posibil, **după mese** pentru reducerea iritației gastrice.
- Dacă simptomele persistă sau se agravează, poate fi necesară **reevaluarea schemei de tratament** și/sau ajustarea terapiei gastroprotectoare.

Recomandări suplimentare:

- Consiliere pentru **dieta hipoacidă și non-irritantă**: evitarea alcoolului, cafelei, ceaiului concentrat, alimentelor picante sau prăjite.
- Menținerea unei **scheme regulate de mese** pentru reducerea secreției acide.
- În caz de **sângerare digestivă activă**, tratamentul antituberculos se ajustează individual, cu implicarea echipei multidisciplinare (ftiziopneumolog, gastroenterolog, chirurg).

Diabetul zaharat și tuberculoza:

- Regimul de tratament antituberculos recomandat persoanelor care trăiesc cu diabet zaharat este același ca pentru persoanele fără diabet, inclusiv regimurile terapeutice de durată scurtă pentru tuberculoza sensibilă la medicamente și cea rezistentă la medicamente.
- Persoanele cu diabet zaharat pot prezenta multiple factori de risc pentru complicații clinice, evenimente adverse severe și toxicitate medicamentoasă, cum ar fi hepatotoxicitatea și interacțiunile medicamentoase, care pot influența negativ rezultatele tratamentului TB. Prin urmare, este esențială monitorizarea atentă a efectelor adverse posibile și a interacțiunilor medicamentoase, precum și oferirea de suport pentru asigurarea aderenței la tratament.
- Controlul glicemic adecvat în timpul tratamentului antituberculos crește șansele de vindecare și este asociat cu un risc mai scăzut de recidivă. Menținerea unui echilibru glicemic stabil necesită monitorizare regulată și ajustări ale regimului de tratament al diabetului, inclusiv, în unele cazuri, inițierea tratamentului cu Insulinum.
- 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.
- Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.
- Se recomandă consilierea persoanelor cu diabet zaharat aflate în tratament antituberculos, pentru a încuraja recunoașterea precoce și raportarea simptomelor posibilelor reacții adverse (de exemplu, neuropatie periferică), unele dintre acestea putând necesita modificarea regimului terapeutic.

Efecte adverse ale tratamentului antituberculos la persoanele care trăiesc cu diabet zaharat:

- Se recomandă efectuarea unui examen oftalmologic înainte de inițierea și pe parcursul tratamentului antituberculos.
- Administrarea medicamentului **Ethambutolum** poate crește riscul de neuropatie oculară, iar prezența inițială a neuropatiei optice, retinopatiei sau maculopatiei poate fi agravată de utilizarea medicamentului **Linezolidum**.
- Persoanele care trăiesc cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de nevrită optică și neuropatie periferică, care pot fi agravate suplimentar prin expunerea la **Linezolidum**, **Isoniazidum*** sau **Cycloserinum**.
- Administrarea profilactică de **Pyridoxinum** poate preveni majoritatea cazurilor de neuropatie, cu excepția celor induse de **Linezolidum**.
- La persoanele cu diabet zaharat și funcție renală afectată, este esențială ajustarea atentă a dozelor medicamentelor și monitorizarea funcției renale, pentru a asigura un tratament eficient și sigur, reducând riscul complicațiilor medicamentoase. Se va utiliza cu prudență **Streptomycinum**, **Amikacinum** și alte aminoglicozide, deși acestea sunt utilizate în prezent doar în scheme individualizate pentru tratamentul TB MDR/RR, atunci când alte regimuri nu pot fi administrate.
- Utilizarea concomitentă a **Metforminum** în doze mari și a **Linezolidum** poate crește riscul de acidoză lactică.

Interacțiuni medicamentoase în tratamentul concomitent al tuberculozei și diabetului zaharat:

- Unele medicamente antidiabetice pot influența farmacocinetica anumitor medicamente antituberculoase (de exemplu, **Rifampicinum***), ceea ce poate crește riscul de apariție a rezistenței medicamentoase dobândite.
- **Rifampicinum*** este un inductor enzimatic hepatic potent, care accelerează metabolismul hepatic al derivaților de sulfoniluree, reducând concentrațiile plasmatice ale acestora și, implicit, eficiența lor hipoglicemiantă.
- **Rifampicinum*** nu influențează semnificativ expunerea la agoniștii receptorului GLP-1 (glucagon-like peptide-1) și are un efect minim asupra inhibitorilor de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4).
- Efectul hipoglicemiant al **Metforminum** poate fi potențat de **Rifampicinum***, necesitând monitorizare atentă și eventual ajustarea dozei.
- Date provenite din cazuri clinice și din studii experimentale indică faptul că **Linezolidum** poate intensifica efectele hipoglicemiante ale terapiei antidiabetice orale.
- Studiile arată că anumite fluorochinolone, precum **Gatifloxacinum*** și **Levofloxacinum**, pot influența metabolismul glucozei, determinând inițial hipoglicemie și ulterior, în cursul tratamentului, hiperglicemie.
- Utilizarea glucocorticoizilor poate afecta semnificativ controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat, astfel încât este necesară ajustarea dozelor medicamentelor hipoglicemiante în cazul gestionării concomitente a meningitei tuberculoase și a diabetului.
- La persoanele care urmează tratament concomitent pentru tuberculoză, diabet zaharat și infecție HIV:

- ✓ **Metforminum** nu interacționează cu inhibitorii de protează,
- ✓ dar expunerea sa crește în asociere cu **Dolutegravirum**. În aceste cazuri, se recomandă ajustarea dozei de **Metforminum** la inițierea sau oprirea tratamentului cu **Dolutegravirum** pentru a menține controlul glicemic.
- ✓ Dozele mari de **Metforminum** trebuie evitate, în special la persoanele cu insuficiență renală moderată, care necesită o monitorizare atentă a funcției renale și a statusului metabolic.

Screening-ul și diagnosticul diabetului zaharat:

- **Persoanele cu tuberculoză trebuie supuse screening-ului pentru diabet zaharat la inițierea tratamentului antituberculos, în condițiile în care există resurse disponibile pentru diagnostic.** *(Recomandare puternică, certitudine scăzută a dovezilor)*

Se recomandă efectuarea testelor biochimice pentru depistarea diabetului zaharat la:

- adulții care prezintă semne și simptome sugestive pentru diabet;
- adulții cu vârsta ≥ 40 ani și IMC > 25 kg/m²;
- orice persoană cu IMC > 30 kg/m².

De asemenea, se recomandă ca persoanele cu tuberculoză să fie testate pentru diabet.

Strategii de screening pentru diabet zaharat la persoanele cu TB

Componentele strategiei de identificare a diabetului la persoanele cu TB:

- evaluarea statusului cunoscut de diabet sau a diagnosticului anterior;
- evaluarea semnelor și simptomelor de diabet, precum și a factorilor de risc (vârsta, IMC), pentru a decide testarea;
- **testare biochimică pentru diabet** la toate persoanele cu TB, indiferent de prezența sau absența simptomelor.
- În timpul **consultației inițiale**, persoanele nou înregistrate pentru tratamentul TB trebuie evaluate pentru:
 - ✓ diagnostic anterior de diabet;
 - ✓ tratament anterior sau actual cu medicamente hipoglicemiante.
- Specificitatea autodeclarării diagnosticului de diabet este $> 95\%$, însă sensibilitatea este de aproximativ 50% , ceea ce indică un număr semnificativ de cazuri nediagnosticate.
- Testarea biochimică pentru diabet trebuie să fie disponibilă pentru persoanele cu TB care nu își cunosc statusul glicemic.

Stări convulsive și tratamentul tuberculozei

Evaluare inițială:

- La pacienții cu **antecedente de convulsii**, este necesară evaluarea neurologică și asigurarea **controlului medicamentos al crizelor** înainte de inițierea tratamentului antituberculos.
- Se recomandă **electroencefalograma (EEG)** și, după caz, **imagistică cerebrală (CT/IRM)** pentru excluderea altor cauze ale convulsiilor.

Ajustarea regimului TB:

- **Cycloserinum (Cs)** este contraindicat la pacienții cu **crize convulsive active necontrolate medicamentos**.
- **Isoniazidum*** în doze mari crește riscul de convulsii și trebuie evitat la pacienții cu epilepsie activă.
- Regimul terapeutic trebuie individualizat în funcție de riscul convulsiv și de răspunsul la tratamentul antiepileptic.

Profilaxia cu Pyridoxinum:

- Pentru pacienții cu risc crescut de convulsii:
 - ✓ dacă primesc **Isoniazidum***: Pyridoxinum 10–15 mg/zi,

- ✓ dacă primesc **Cycloserinum**: Pyridoxinum 25 mg pentru fiecare 250 mg de Cycloserinum administrat zilnic.

Interacțiuni medicamentoase:

- **Isoniazidum*** și **Rifampicinum*** pot reduce eficacitatea unor anticonvulsivante (ex. Phenytoinum, Carbamazepinum, Acidum valproicum).
- Se recomandă monitorizarea nivelurilor plasmatice ale anticonvulsivantelor și ajustarea dozelor, dacă este necesar.

Monitorizare și colaborare interdisciplinară:

- Monitorizarea clinică regulată a frecvenței și intensității convulsiilor pe parcursul tratamentului.
- Evaluarea periodică a funcției hepatice și renale, pentru a ajusta dozele atât ale medicamentelor antituberculoase, cât și ale celor anticonvulsivante.
- Colaborare între **ftiziopneumolog, neurolog și medicul de familie** pentru asigurarea unui management integrat.

Caseta 69. Tratamentul pacienților cu TB MDR/RR co-infecțai cu hepatita virală C (HVC)

- **La pacienții diagnosticați cu TB MDR/RR și co-infecție hepatita virală C (HVC), se recomandă co-administrarea tratamentului pentru HVC și TB, în locul amânării tratamentului pentru hepatita C până la finalizarea tratamentului pentru TB MDR/RR. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)**

Notă:

- Această recomandare se aplică persoanelor cu TB MDR/RR confirmată și co-infecție cu HVC.
- Inițierea tratamentului trebuie să țină cont de posibilele interacțiuni medicamentoase și de alte comorbidități existente.

Monitorizarea răspunsului la tratament și atribuirea rezultatului terapeutic în cazul pacienților cu TB MDR/RR și hepatită virală C

Monitorizarea atentă a răspunsului terapeutic este esențială pe parcursul întregii durate a tratamentului, atât pentru tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR/RR), cât și pentru **hepatita virală C (HVC)**.

Pentru hepatita virală C:

- Evoluția tratamentului este urmărită prin **determinarea încărcăturii virale (ARN-HVC)**.
- Obținerea unui **răspuns virusologic susținut (SVR12 și/sau SVR24)** – definit ca **absența ARN-ului viral la 12, 24 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral** – reprezintă **vindecarea infecției cu HVC**.
- La pacienții cu fibroza F3 și ciroză (F4) trebuie efectuat ARN-HCV la 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral pentru a confirma lipsa recăderii virusologice și necesită monitorizare nedeterminată.
- Având în vedere potențialul impact hepatotoxic al tratamentului și posibila interacțiune cu medicamentele antituberculoase, se recomandă **monitorizarea lunară a funcției hepatice, în special la persoanele cu ciroză hepatică**, pentru a detecta precoce semnele de afectare hepatică.

Pentru TB MDR/RR:

- Răspunsul la tratament este evaluat prin **monitorizare bacteriologică** regulată, utilizând **frotiul și cultura sputei**, ideal efectuate **în fiecare lună**.
- Evaluarea clinică periodică permite ajustarea tratamentului și luarea deciziilor terapeutice în mod informat.

Rezultatul tratamentului:

- **Definirea rezultatelor terapeutice și raportarea cazurilor** la pacienții cu tratamente concomitente pentru TB MDR/RR și hepatita virală C urmează **aceleași standarde aplicate pentru TB sensibilă (TB DS) și TB rezistentă (TB DR)**.

- **După finalizarea tratamentului**, sunt necesare **evaluări de urmărire (follow-up)** pentru a monitoriza riscul de **recidive**, atât în cazul TB MDR/RR, cât și pentru HVC.

Monitorizarea siguranței tratamentului

Planurile de monitorizare a tratamentului trebuie să includă parametri clinici și de laborator relevanți, în vederea **depistării, gestionării și prevenirii prompte a reacțiilor adverse (RA) frecvente sau severe**.

Deși datele disponibile nu au identificat riscuri majore, este recomandată utilizarea **cadrelor de farmacovigilență activă (aDSM – active Drug Safety Monitoring and Management)** pentru **detectarea, gestionarea și raportarea în timp util a oricărei suspiciuni sau confirmări de toxicitate medicamentoasă**.

În prezent, există **puține date disponibile privind interacțiunile medicamentoase** între tratamentele antivirale directe utilizate pentru **hepatita virală C (HVC)** și medicamentele utilizate în tratamentul **tuberculozei multidrorezistente (TB MDR)**. Pe baza datelor publicate limitate, **dovezile actuale sugerează că aceste interacțiuni sunt minime**; cu toate acestea, **se recomandă precauție în administrarea concomitentă**.

Este important de menționat că Bedaquilinum*, un component esențial al majorității regimurilor pentru TB MDR, **poate crește riscul de hepatotoxicitate**, în special atunci când este administrat **concomitent cu unele tratamente antivirale pentru VHC**.

De asemenea, anumite medicamente utilizate în TB MDR (ex. **Ethionamidum / Prothionamidum și Clofaziminum**) pot interacționa cu unele medicamente pentru tratamentul HVC (ex. **Daclatasvirum**) prin **modificarea metabolismului acestora în organism**, deși aceste interacțiuni **nu sunt confirmate definitiv**.

Pentru a compensa lipsa dovezilor directe privind interacțiunile dintre medicamentele antituberculoase și medicamentele pentru tratamentul HVC, personalul medical se bazează în principal pe două surse-cheie de informație:

1. **Rezumatul caracteristicilor produsului** – oferă date despre interacțiunile cunoscute pentru fiecare medicament. Dintre medicamentele antituberculoase, **doar Rifampicinum*** a fost studiat extensiv, iar **datele obținute au fost extrapolate** pentru estimarea potențialelor interacțiuni cu alte medicamente TB și medicamentele pentru tratamentul VHC;
2. **Instrumentul interactiv de la University of Liverpool pentru interacțiuni în hepatologie (HEP drug interaction tool)** – această resursă online este utilă pentru **evaluarea și confirmarea interacțiunilor medicamentoase potențiale**. Totuși, anumite medicamente anti-TB (ex. **Kanamycinum, Ethionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum**) **nu sunt incluse** în această bază de date.

Prin utilizarea acestor resurse, furnizorii de servicii medicale pot **evalua riscul de interacțiuni medicamentoase** analizând diverse regimuri antivirale pentru VHC și interacțiunile estimate cu fiecare medicament anti-TB utilizat în tratamentul MDR.

Această abordare facilitează o înțelegere mai completă a interacțiunilor posibile și **susține luarea unor decizii terapeutice informate**, contribuind astfel la **creșterea siguranței pacientului**.

Pe măsură ce cercetarea în acest domeniu evoluează, este esențial ca tratamentul concomitent pentru TB și HVC să fie abordat **cu prudență**.

Furnizorii de servicii medicale trebuie să **rămână vigilenți** și să utilizeze atât **resursele disponibile**, cât și **dovezile științifice emergente**, pentru a ghida deciziile clinice, asigurând **cele mai bune rezultate posibile** pentru pacienții cu coinfecție TB MDR/RR și hepatită virală C.

Interacțiunile medicamentoase potențiale au fost analizate în funcție de **diferite regimuri antivirale pentru hepatita virală C și interacțiunile estimate cu fiecare medicament utilizat în TB MDR**, așa cum este ilustrat în Tabelul 43.




Tabelul 43

Interacțiuni medicamentoase între medicamentele pentru TB MDR/RR și medicamentele

Regimuri de tratament pentru HVC ^a	Medicamente antituberculoase						
	Lfx/Mfx	Am	Lzd	Cfz	PAS/Cs/Eto	Bdq	Dlm
Medicamente de primă linie							
Glecaprevirum*, Pibrentasvirum*							
Sofosbuvirum, Velpatasvirum*							
Elbasvirum*, Grazoprevirum*							
Ledipasvirum*, Sofosbuvirum							
Alternative							
Paritaprevirum*, Ritonavirum, Ombitasvirum*, Dasabuvir*, Ribavirinum*							
Paritaprevirum*, Ritonavirum, Ombitasvirum*, Ribavirinum*							
Simeprevirum*, Sofosbuvirum							
Daclatasvirum, Sofosbuvirum							
Elbasvirum*, Grazoprevirum*, Ribavirinum*							

pentru HVC <https://www.hep-druginteractions.org/checker>

Cod de culori:

-  **Portocaliu:** Interacțiune potențial semnificativă clinic
-  **Galben:** Interacțiune slabă potențială, este puțin probabil să fie semnificativă clinic
-  **Verde:** Nu s-a identificat nicio interacțiune clinic semnificativă

^a Așa cum este recomandat în ghidurile de tratament pentru hepatita virală C ale Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice / Societății de Boli Infecțioase din America.

Niciun medicament antituberculos nu necesită ajustarea dozelor la persoanele cu afecțiuni hepatice preexistente (Tabelul 44); cu toate acestea, este esențială monitorizarea atentă și regulată a funcției hepatice, în special la pacienții cu boli hepatice instabile sau avansate. Unele studii indică faptul că aceste persoane pot prezenta un risc crescut de leziuni hepatice induse de medicamente. Având în vedere că multe medicamente antituberculoase sunt metabolizate în ficat, este important să se țină cont de posibila influență a severității bolii hepatice asupra farmacocineticii acestora.

Tabelul 44

Caracteristicile medicamentelor antituberculoase în raport cu afectarea hepatică

Medicament	Ajustarea dozei în afecțiuni hepatice	Asociat cu hepatotoxicitate
<i>Levofloxacinum</i>	Nu se recomandă	Nu ^a
<i>Moxifloxacinum</i>	Nu se recomandă; utilizare cu precauție din cauza riscului de prelungire a intervalului QT	Nu ^a
<i>Amikacinum</i>	Nu se recomandă	Nu

<i>Ethionamidum</i> *	Nu se recomandă; utilizare cu prudență	Da
<i>Cycloserinum</i>	Nu se recomandă; se va utiliza cu prudență în hepatita asociată consumului de alcool	Nu
<i>Linezolidum</i>	Nu se recomandă; neevaluat în insuficiența hepatică severă	Nu; a fost raportat un singur caz
<i>Clofaziminum</i>	Nu a fost studiat; se utilizează cu prudență, reducerea dozei poate fi necesară	Nu
<i>Bedaquilinum</i> *	Nu se recomandă; se utilizează cu prudență în insuficiența hepatică severă (nu a fost studiat)	Da
<i>Delamanidum</i>	Nu se recomandă; nu se recomandă în insuficiența hepatică moderată și severă	Nu

(a) * Deși *Levofloxacinum* și *Moxifloxacinum* au fost asociate cu un risc crescut de leziuni hepatice acute comparativ cu *Claritromicinum*, în general nu sunt considerate medicamente hepatotoxice.

Având în vedere aceste posibile interacțiuni și caracteristicile medicamentelor antituberculoase în contextul bolilor hepatice, consultarea unui specialist este esențială. Specialistul poate evalua factorii individuali ai pacientului și poate recomanda un plan optim de tratament care să minimizeze interacțiunile medicamentoase și să maximizeze succesul tratamentului atât pentru hepatita virală C, cât și pentru tuberculoza multidrorezistentă (TB MDR).

Caseta 70. Tulburări de sănătate mintală și consum de substanțe

Context general:

Tulburările de sănătate mintală și tulburările legate de consumul de substanțe (TCS) sunt prevalente în rândul persoanelor afectate de tuberculoză (TB) și contribuie semnificativ la rezultatele slabe ale tratamentului. Aceste condiții pot: afecta capacitatea pacientului de a înțelege și respecta regimul de tratament; agrava stigmatizarea și izolarea socială; crește riscul de pierdere din tratament, eșec terapeutic și deces.

Justificare pentru integrare în îngrijirea TB:

- Peste 50% dintre pacienții cu TB pot prezenta simptome de suferință psihologică sau o tulburare mintală diagnosticabilă (ex. depresie, anxietate).
- Consumul de alcool sau droguri este asociat cu aderență redusă la tratament și transmisibilitate crescută a TB.
- TB și tulburările mintale/consumul de substanțe au factori de risc sociali comuni: sărăcie, excluziune socială, lipsa suportului familial.

Impact asupra rezultatelor tratamentului TB:

- **Depresia** este asociată cu risc crescut de abandon al tratamentului și mortalitate.
- **Consumul de alcool/droguri** interferează cu tratamentele TB și poate duce la comportamente de risc.
- **Stresul psihosocial** poate agrava suferința mentală și reduce implicarea pacientului în îngrijire.

Prezentare generală a condițiilor prioritare de sănătate mintală

Adaptat din Ghidul de intervenții mhGAP al OMS, ediția 2.0

- Prezentările clinice de mai jos necesită evaluare de către personal medical instruit în identificarea, gestionarea și monitorizarea acestor afecțiuni, cum ar fi lucrători medicali pregătiți conform ghidului mhGAP.
- Dacă pacientul prezintă simptome corespunzătoare mai multor condiții, toate trebuie evaluate corespunzător.
- Toate condițiile se aplică **pentru toate vârstele**, cu excepția cazurilor specificate altfel.
- Pentru urgențe (ex. risc iminent de suicid, comportament agitat/agresiv, intoxicație acută cu alcool), consultați pagina 18 din Ghidul mhGAP 2.0: *Prezentări de urgență în condițiile prioritare de sănătate mintală, neurologice și de consum de substanțe*.
- Pentru protocoale complete de evaluare, tratament și monitorizare, consultați Ghidul mhGAP 2.0.
- Pentru posibile interacțiuni medicamentoase între tratamentele de TB și cele psihiatrice, consultați *Ghidurile OMS pentru managementul afecțiunilor fizice la adulții cu tulburări mintale severe*.

Tabelul 45

Condiții prioritare de sănătate mintală

Prezentare comună	Condiție prioritară
<ul style="list-style-type: none"> • Simptome fizice multiple persistente, fără cauză clară • Oboseală, lipsă de energie, tulburări de somn • Tristețe persistentă, dispoziție depresivă, anxietate • Pierderea interesului sau plăcerii pentru activități obișnuite 	Depresie
<ul style="list-style-type: none"> • Simptome fizice multiple persistente, fără cauză clară • Anxietate sau îngrijorare excesivă și persistentă • Tensiune musculară • Dificultate în controlul grijilor • Probleme de concentrare și luare a deciziilor 	Tulburare de anxietate^a
<ul style="list-style-type: none"> • Schimbări comportamentale marcante; neglijarea responsabilităților personale, profesionale sau sociale • Comportament agitat/agresiv; activitate fizică crescută sau redusă • Convingeri false fixe (deliruri), care nu sunt împărtășite de cei din cultura persoanei • Halucinații auditive sau vizuale • Lipsa conștientizării propriei probleme de sănătate mintală 	Psihoză
<ul style="list-style-type: none"> • Aspect de persoană afectată de alcool sau alte substanțe (ex. miros de alcool, vorbire încețoșată, sedare, comportament imprevizibil) • Semne și simptome acute de intoxicație, sevraj sau efecte ale consumului prelungit • Deteriorarea funcționării sociale (ex. dificultăți la locul de muncă sau acasă, aspect neîngrijit) • Semne clinice de boală hepatică cronică: enzime hepatice anormale, piele și ochi îngălbeniți (icter), marginea ficatului palpabilă și dureroasă (în stadiile incipiente), ascită (abdomen distins plin cu lichid), telangiectazii vasculare („păianjeni” pe piele), tulburări mentale (encefalopatie hepatică) • Probleme de echilibru, mers, mișcări coordonate și nistagmus (mișcări involuntare ale ochilor) • Descoperiri accidentale în analize: anemie macrocitară, trombocitopenie, volum mediu celular crescut • Prezentare de urgență din cauza sevrajului, supradozei sau 	Tulburări legate de consumul de substanțe

<p>intoxicației; persoana poate părea sedată, supra-stimulată, agitată, anxioasă sau confuză</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cereri recurente pentru medicamente psihotrope, inclusiv analgezice • Leziuni fizice • Infecții asociate consumului intravenos de droguri (HIV/SIDA, Hepatita C) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sentimente extreme de lipsă de speranță și disperare • Gânduri actuale, plan sau acțiuni de autovătămare sau suicid, ori anterioare în acest sens • Oricare dintre celelalte condiții prioritare (ex. depresie, anxietate, psihoză), durere cronică sau suferință emoțională severă 	Autovătămare / Suicid
<p>Notă:</p> <p>^a Există numeroase simptome comune între depresie și anxietate – ambele fiind considerate tulburări mentale frecvente. Printre simptomele care se suprapun se numără: reducerea interesului sau a plăcerii pentru activități; modificări semnificative ale apetitului sau greutatea corporală, chiar și atunci când alimentele sunt disponibile (scădere sau creștere); agitație sau încetinire fizică vizibilă; iritabilitate; plângeri fizice neexplicate (dureri, tensiune musculară); insomnie sau hipersomnie aproape în fiecare zi; oboseală accentuată sau pierderea energiei; dificultăți de concentrare sau indecizie.</p>	

Depresia la persoanele cu tuberculoză

Definiție și relevanță clinică:

Depresia este o tulburare mentală frecventă și tratabilă, asociată cu imunodepresie. La persoanele cu TB, depresia este adesea nedagnosticată, contribuind la eșec terapeutic, abandon al tratamentului și deces.

Simptome caracteristice:

- Dispoziție depresivă sau pierderea interesului/plăcerii ≥ 2 săptămâni;
- Dificultăți semnificative în funcționarea zilnică personală, socială, profesională etc.
- Alte simptome: oboseală, tulburări de somn, apetit scăzut sau crescut, dificultăți de concentrare.

Particularități la pacienții cu TB:

Simptome precum oboseala, tulburările de somn sau modificările ponderale pot fi atribuite atât TB, cât și depresiei. De aceea, este esențială evaluarea funcționării zilnice și a impactului simptomelor dincolo de TB.

Evaluare:

- Instrumente de screening recomandate: PHQ-9 (nu stabilește diagnosticul, dar indică severitatea simptomelor) – vezi Anexa 15.
- Confirmarea se face prin evaluare de către specialist în sănătate mintală sau lucrător medical instruit în ghidul mhGAP.

Intervenții recomandate:

- **Inițiale:** intervenții psihosociale (psihoeucație, suport social, gestionarea stresului).
- **Psihologice scurte:** Problem Management Plus (PM+), Self-Help Plus (SH+).
- **Farmacologice:** în cazuri moderate-severe – ISRS (ex. Fluoxetinum) sau antidepressive triciclice (ex. Amitriptylinum). Necesită monitorizare atentă din cauza potențialelor interacțiuni medicamentoase (ex. cu Rifampicinum*, Levofloxacinum, Bedaquilinum*, Delamanidum – risc de prelungire QT/aritmii).

Monitorizare:

Toți pacienții diagnosticați cu depresie trebuie monitorizați regulat pe durata tratamentului TB și ulterior.

Anxietatea

Simptomele de anxietate sunt frecvent întâlnite în rândul persoanelor diagnosticate cu tuberculoză, reprezentând adesea un răspuns psihologic normal la diagnostic, tratament prelungit, teama de deces, îngrijorarea de a infecta alte persoane, stigmatizare și discriminare. În majoritatea cazurilor, aceste simptome pot fi ameliorate prin asigurarea sprijinului social adecvat.

Anxietatea acută poate apărea și ca reacție adversă la anumite medicamente antituberculoase. În astfel de situații, se recomandă:

- Suspendarea temporară a tuturor medicamentelor antituberculoase, în cazuri de anxietate severă;
- Suspendarea medicamentului suspectat, pe termen scurt;
- Oferirea de educație psihoemoțională privind anxietatea și simptomele asociate;
- Tehnici de gestionare a stresului (ex. respirație controlată, relaxare musculară progresivă, mindfulness);
- Promovarea activității fizice regulate;
- Intervenții psihologice scurte bazate pe terapia cognitiv-comportamentală;
- Prescrierea unui tratament psihotrop, în special inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), conform ghidurilor în vigoare;
- Integrarea îngrijirii colaborative pentru comorbiditatea TB–tulburare de anxietate în cadrul programelor de boli cronice.

Tulburarea de anxietate generalizată (TAG) este o formă frecvent întâlnită, caracterizată prin îngrijorări excesive și nespecifice, însoțite de simptome somatice precum: tensiune musculară, tulburări de somn, iritabilitate, fatigabilitate, dificultăți de concentrare. Diagnosticul se stabilește atunci când simptomele sunt persistente (majoritatea zilelor, timp de minimum 6 luni) și determină disfuncționalitate semnificativă.

Pentru screening, se recomandă utilizarea scalei validate **GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Assessment – 7 itemi)**. Dacă simptomele nu pot fi explicate prin contextul medical sau social și persistă în timp, se indică evaluare psihiatrică suplimentară și stabilirea unui plan de intervenție integrat.

Psihozele

Persoanele cu tulburări mintale severe, cum ar fi schizofrenia, sunt expuse unui risc mai mare de infectare cu tuberculoză, în comparație cu populația generală. Psihoza este caracterizată prin distorsiuni ale gândirii și percepției, tulburări emoționale și comportamentale, precum și prin discurs incoerent sau irelevant. Simptomele specifice includ:

- **Deliruri:** convingeri false, fixe, care nu sunt împărtășite de ceilalți membri ai culturii persoanei;
- **Halucinații:** percepții senzoriale false (vizuale sau auditive) în absența unui stimul real;
- **Dezorganizare comportamentală și afectivă;**
- **Tulburări cognitive și de conștiință** (în cazuri severe).

Psihozele induse de medicamentele anti-TB

Unele medicamente utilizate în tratamentul tuberculozei, în special în TB rezistentă la medicamente, pot declanșa simptome psihotice. Printre cele mai implicate se numără:

- **Cycloserinum,**
- **Isoniazidum* în doze mari,**
- **Fluorochinolonele.**

Reacțiile adverse pot include halucinații vizuale sau auditive, cu sau fără elaborări delirante, confuzie mentală, declin intelectual, afectare marcantă a dispoziției și/sau deliruri persistente. Aceste simptome pot debuta brusc și necesită evaluare psihiatrică urgentă.

Măsuri clinice recomandate:

- Realizarea unei **evaluări de bază** a stării de sănătate mintală înainte de inițierea tratamentului cu Cycloserinum, Isoniazidum* în doze mari sau fluorochinolone.
- Monitorizarea atentă a pacienților cu istoric de psihoze sau simptome psihotice la momentul inițial.
- În cazul apariției simptomelor psihotice în timpul tratamentului:

- ✓ Se recomandă **suspendarea temporară** a medicamentului suspect timp de 1–2 săptămâni;
- ✓ Dacă simptomele persistă, se va institui **tratament antipsihotic, doar în consultare cu specialistul în sănătate mintală;**
- ✓ Se vor face ajustările de tratament **în conformitate cu principiile de proiectare a regimului terapeutic;**
- ✓ Se asigură **coordonare strânsă între serviciile TB și cele de sănătate mintală** pentru pacienții cu psihoză activă sau risc de recădere.

Tulburările legate de consumul de substanțe

Tulburările legate de consumul de substanțe, inclusiv tulburările cauzate de consumul de alcool și droguri, reprezintă două condiții clinice majore: **consumul nociv de substanțe și dependența.**

Consumul nociv se definește ca un tipar continuu, recurent sau sporadic de utilizare a substanțelor psihoactive care cauzează afectări clinice semnificative asupra sănătății fizice sau mentale.

Dependența este caracterizată printr-o tulburare de reglare a consumului de substanțe psihoactive, determinată de utilizarea repetată sau continuă. Manifestările includ:

- reducerea capacității de control asupra consumului;
- acordarea unei priorități crescute consumului, în detrimentul altor activități;
- menținerea consumului în ciuda apariției consecințelor negative.

Pot fi prezente și caracteristici fiziologice precum:

- toleranță crescută la substanță sau necesitatea unor doze crescute pentru același efect;
- simptome de sevraj la întreruperea sau reducerea consumului;
- utilizarea repetată a aceleiași substanțe sau a altora similare farmacologic pentru a preveni/sevrajul.

Persoanele cu tulburări legate de consumul de alcool sau droguri au un risc semnificativ crescut de infectare cu tuberculoză, reinfectare, precum și de evoluție nefavorabilă a tratamentului TB. Potrivit estimărilor OMS, consumul de alcool contribuie la aproximativ 20% dintre decesele cauzate de TB.

Rezultatele tratamentului TB sunt de regulă mai slabe în rândul persoanelor cu tulburări de consum din cauza unor comorbidități frecvente (infecția HIV, hepatite virale B/C), precum și factori suplimentari: acces redus la tratament, stigmatizare, întârzierea prezentării la îngrijire, aderență redusă, alimentație deficitară, interacțiuni medicamentoase.

Integrarea îngrijirii tulburărilor legate de consum de substanțe (inclusiv intervenții de reducere a riscurilor, intervenții psihosociale și farmacologice) în cadrul serviciilor TB și HIV este esențială pentru îmbunătățirea inițierii și finalizării tratamentelor. Există dovezi că tratamentul tulburărilor de consum (în special terapia de menținere cu agoniști opioizi) este asociat cu o aderență mai bună la terapia antiretrovirală și la tratamentul TB.

Este necesar ca toate persoanele cu TB și comorbidități legate de consumul de substanțe să aibă acces la îngrijire centrată pe persoană, adaptată nevoilor lor. Profesioniștii din domeniul sănătății care tratează TB trebuie să fie instruiți pentru:

- identificarea și gestionarea de bază a tulburărilor de consum;
- oferirea de intervenții scurte și screening utilizând instrumente standardizate, precum **AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test) și **ASSIST** (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test);
- recunoașterea și managementul complicațiilor acute (ex. sevraj alcoolic, supradoze, intoxicații).

În cazurile în care stabilizarea tulburărilor de consum este dificilă în timpul tratamentului pentru TB, este indicată colaborarea strânsă și coordonarea cu serviciile specializate în sănătate mintală și dependențe, pentru evaluare, urmărire și intervenție specifică.

Comportamente suicidare

Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), peste **700 000 de persoane** mor anual prin sinucidere la nivel global. Conform ghidului OMS *LIVE LIFE: An implementation guide for suicide prevention in countries*, una dintre cele patru intervenții-cheie este **identificarea precoce**, evaluarea, gestionarea și urmărirea persoanelor afectate de comportamente suicidare.

Comportamentele suicidare includ:

- idei suicidare (gânduri despre sinucidere),
- planuri de sinucidere,
- tentative de sinucidere,
- sinuciderea propriu-zisă.

În contextul tratamentului tuberculozei, **evaluarea riscului de autovătămare sau sinucidere** este indicată:

- înainte de inițierea tratamentului TB și pe parcursul acestuia, **dacă sunt prezente** următoarele:
 - ✓ disperare extremă, lipsă de speranță,
 - ✓ gânduri actuale, plan sau acțiuni de autovătămare/suicid,
 - ✓ antecedente de comportamente suicidare (gânduri, planuri, acțiuni);
- dacă persoana are comorbidități mintale, neurologice sau tulburări legate de consumul de substanțe (de exemplu: depresie, tulburări de anxietate, psihoză, tulburări de uz de substanțe);
- dacă prezintă durere cronică sau suferință emoțională severă;
- **dacă Cycloserinum face parte din regimul terapeutic** antituberculos, dat fiind riscul crescut de reacții neuropsihiatrice, inclusiv idei sau comportamente suicidare.

Gestionarea cazurilor de autovătămare/suicid se va realiza în conformitate cu **Protocolul OMS mhGAP – Ghidul de intervenție 2.0: autovătămare/suicid**, care include:

- evaluarea gradului de risc suicidar,
- intervenții de scurtă durată (ex. consiliere, reducerea accesului la mijloace letale),
- monitorizare continuă,
- referire către servicii specializate de sănătate mintală, atunci când este necesar.

În toate cazurile, **suportul empatic și centrat pe persoană** este esențial pentru prevenirea suicidului și asigurarea aderenței la tratamentul TB.

Considerații speciale:

Stigmatizarea

Stigma reprezintă un obstacol major în accesul la servicii de sănătate. Aceasta constă în **atitudini negative și acțiuni discriminatorii** față de persoanele afectate de tuberculoză sau de tulburări de sănătate mintală. Stigmatizarea este frecvent întâlnită și poate duce la **încălțări grave ale drepturilor omului**.

Tuberculoza și condițiile de sănătate mintală afectează adesea persoane aflate în situații de vulnerabilitate socială. Stigmatizarea legată de sănătate se poate suprapune cu alte forme de stigmat social, contribuind la **marginalizare, izolare**, afectarea stării **de sănătate mintală și fizică**, precum și la **precaritatea situației financiare și sociale**.

Este esențial ca personalul medical implicat în îngrijirea persoanelor cu TB să fie:

- **instruit** în evitarea limbajului și practicilor stigmatizante,
- **conștientizat** asupra impactului negativ al discriminării,
- **orientat** spre o abordare empatică, centrată pe persoană.

Îngrijiri paliative:

Suportul psihologic este un element esențial al îngrijirii paliative, al cărei obiectiv principal este **ameliorarea durerii, a suferinței psihice și menținerea stării de bine** a pacientului.

Recomandări:

- Suportul psihologic trebuie **adaptat la contextul cultural local**, cu respectarea valorilor și convingerilor individuale.
- Este importantă **oferirea de suport psihologic și pentru îngrijitori și personalul medical**

implicat în îngrijiri paliative, deoarece aceștia pot resimți **suferință emoțională secundară** în procesul de îngrijire.

Lipsa adăpostului (persoane fără adăpost):

Persoanele fără adăpost sau aflate în locuințe temporare prezintă un **risc crescut** de: expunere la TB, dezvoltarea formei active de TB, **dobândirea rezistenței la medicamente**, comorbidități psihice.

Este necesară o **evaluare multidimensională** a situației sociale, incluzând:

- statutul locativ,
- venitul și sursele de subzistență,
- accesul la îngrijire medicală și servicii sociale.

Intervenții recomandate:

- **referirea la suport social și economic** (protecție socială, locuință, angajare),
- **monitorizarea continuă** în cadrul serviciilor TB,
- **evaluarea sănătății mintale** pentru depistarea și tratarea precoce a eventualelor tulburări psihice.

Aceste acțiuni contribuie la **creșterea calității vieții și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului antituberculos**.

Multimorbiditate și dizabilități asociate tuberculozei:

Tuberculoza apare frecvent în asociere cu alte afecțiuni cronice, precum:

- **HIV/SIDA,**
- **diabet zaharat,**
- **hipertensiune arterială,**
- **tulburări de sănătate mintală.**

Aceste comorbidități cresc riscul de **dezvoltare sau agravare a problemelor psihice**.

Recomandări:

- Personalul medical din serviciile TB și sănătate mintală trebuie să:
 - ✓ evalueze **prioritățile individuale** ale pacientului,
 - ✓ ofere suport integrat pentru tratamentul TB și a tulburărilor mintale,
 - ✓ colaboreze intersectorial pentru abordarea completă a nevoilor pacientului.

Integrarea serviciilor de sănătate mintală și a protecției sociale în îngrijirea fizică este esențială pentru o abordare centrată pe pacient, în special în cazul TB și al comorbidităților asociate.

Interacțiuni medicamentoase relevante la pacienții cu TB și afecțiuni neuropsihice

- **Cycloserinum** - poate interacționa cu medicamentele psihiatrice, crescând riscul de **schimbări de dispoziție, depresie sau ideatie suicidară**.
- **Isoniazidum*** și **Ethionamidum*** - pot contribui la **depresie și ideatie suicidară**, mai ales la pacienții cu antecedente neuropsihiatrice.
- **Rifampicinum*** - reduce eficiența și concentrația **Methadonum**, necesitând ajustarea dozei. Alternativ, **Rifampicinum*** poate fi înlocuit cu **Rifabutinum***, care nu interacționează cu Methadonum. **Linezolidum** - poate interacționa cu toate clasele de **medicamente antidepressive**, crescând riscul de **sindrom serotoninergic**. Interacțiunile includ și medicamentele psihiatrice administrate concomitent (ex. *Fluoxetinum, Amitriptylinum*).
- **Methadonum** - interacționează cu **Rifampicinum*** și **Linezolidum**, necesitând monitorizare atentă și ajustarea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic.

Caseta 71. Tuberculoza la persoanele în vârstă

Caracteristici generale:

- Incidența TB la persoanele în vârstă este influențată de **prevalența crescută a comorbidităților** (diabet, insuficiență renală cronică, fumat).
- Principalele provocări în tratamentul TB la această grupă de vârstă includ: toleranța scăzută la medicamente, frecvența crescută a **evenimentelor adverse**, aderența redusă la tratament, toate acestea putând conduce la rezultate nefavorabile.

Medicamente și monitorizare:

- **Pyrazinamidum**: se recomandă atenție sporită la pacienții >80 ani; ghidurile ATS iau în considerare excluderea Pyrazinamidum la această grupă de vârstă.
- **Ethambutolum**: excretat renal; la persoanele vârstnice cu GFR <30 ml/min, doza trebuie ajustată și intervalul dintre administrări crescut, pentru a evita acumularea în sânge.
- **Linezolidum**: vârsta înaintată este factor de risc pentru **anemie indusă de medicament**.
- Regimul peroral de 9 luni poate fi utilizat la pacienții eligibili, dar necesită monitorizare atentă a evenimentelor adverse.

Interacțiuni medicamentoase:

- Persoanele vârstnice cu comorbidități primesc frecvent multiple medicamente, ceea ce crește riscul de **interacțiuni medicament-medicament**.
- Exemple importante:
 - ✓ *Warfarinum* și *Rifampicinum**: Rifampicinum* reduce eficiența anticoagulantului; se recomandă utilizarea alternativă a *Heparinum* sau a unui anticoagulant oral non-vitamina K.
 - ✓ Statine, analgezice (*Celecoxibum*), antihipertensive (*Losartanum*, blocante ale canalelor de calciu), medicamente antidiabetice perorale, steroizi, teofiline: toate pot interacționa cu medicamentele antituberculoase.
- Evaluarea **potențialelor interacțiuni** trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului TB.

Management clinic:

- Abordare **multidisciplinară**, incluzând ftiziopneumolog, geriatrie, farmacologie clinică și, după caz, asistență socială.
- Asigurarea aderenței la tratament, având în vedere posibile dizabilități fizice sau cognitive.
- Monitorizarea atentă a evenimentelor adverse, cu notificare și gestionare rapidă.
- Sprijin suplimentar pentru administrarea medicamentelor zilnice sau conform prescripției, inclusiv implicarea familiei sau a îngrijitorilor.

Coordonarea serviciului ftiziopneumologic cu serviciile de geriatrie este recomandată în contexte cu prevalență crescută a TB la persoanele vârstnice.

Caseta 72. Utilizarea glucocorticoizilor în tratamentul tuberculozei

- La pacienții cu meningită tuberculoasă se recomandă inițierea terapiei adjuvante cu glucocorticoizi (*Dexamethasonum* sau *Prednisolonum*), urmată de reducerea progresivă a dozei pe parcursul a 6–8 săptămâni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*)
- La pacienții cu pericardită tuberculoasă se poate utiliza terapie adjuvantă cu glucocorticoizi în faza inițială a tratamentului. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*)

Glucocorticoizii pot fi utilizați ca tratament adjuvant pentru gestionarea complicațiilor grave ale tuberculozei, inclusiv: tuberculoză miliară, insuficiență respiratorie, afectarea sistemului nervos

central (meningită tuberculoasă), pericardită tuberculoasă.

Considerații suplimentare:

- Recomandările se aplică în principal pacienților cu TB **sensibilă la medicamente**, dar pot fi considerate și la pacienții cu **TB MDR/RR**, **doar dacă aceștia urmează un regim antituberculos eficient**.
- Glucocorticoizii sunt **imunosupresivi** și pot slăbi răspunsul organismului la infecția tuberculoasă; prin urmare, trebuie utilizați **doar dacă sunt clar indicați** și pacientul urmează un regim adecvat.
- Utilizarea glucocorticoizilor într-un regim inadecvat poate accelera deteriorarea pacientului.
- Administrarea poate fi orală, dar în situații care necesită un răspuns rapid, se recomandă **administrarea injectabilă inițială**.

C.2.6. Controlul tuberculozei în locurile de detenție

Caseta 73. Generalități

Locurile de detenție, conform legislației Republicii Moldova, includ:

- izolatoarele de detenție preventivă (IDP) din subordinea Inspectoratului General de Poliție (Ministerul Afacerilor Interne);
- instituțiile penitenciare din cadrul Administrației Naționale a Penitenciarelor (Ministerul Justiției).

Controlul tuberculozei în aceste instituții constituie o prioritate de sănătate publică, având următoarele obiective principale:

- reducerea transmiterii infecției tuberculoase în rândul persoanelor private de libertate, personalului instituțiilor și comunității;
- asigurarea diagnosticului precoce și tratamentului complet, eficient și standardizat al pacienților cu tuberculoză;
- prevenirea apariției și răspândirii tuberculozei rezistente la medicamente.

Caseta 74. Particularitățile și tacticile de control ale tuberculozei în locurile de detenție

Controlul tuberculozei în izolatoarele de detenție preventivă (IDP) se realizează prin:

- intervenții rapide,
- screening sistematic,
- asigurarea continuității tratamentului,
- colaborare cu serviciile medicale specializate.

Responsabilitățile IDP:

• Screening și identificare:

- ✓ aplicarea screening-ului simptomatic pentru tuberculoză la momentul plasării persoanelor în IDP;
- ✓ orientarea persoanelor cu semne sugestive către investigații suplimentare (radiografie toracică, test rapid molecular).

• Izolare și consultație:

- ✓ izolarea temporară a persoanelor cu suspiciune/diagnostic de TB în celule separate;
- ✓ asigurarea consultației pneumologice în termen de maxim 24 de ore.

• Colaborare și notificare:

- ✓ transmiterea interpelărilor către serviciile de ftiziopneumologie teritoriale în maxim 24 de ore pentru verificarea aflării sub supraveghere medicală;
- ✓ notificarea a serviciilor teritoriale pentru pacienții aflați deja în tratament.

• Transfer și continuitatea tratamentului:

- ✓ transferul prompt (maxim 72 de ore) al persoanelor confirmate cu TB către instituțiile

penitenciare pentru tratament specializat;

- ✓ asigurarea administrării tratamentului direct observat (DOT) zilnic, fără întreruperi, pentru persoanele aflate deja în tratament la momentul reținerii.

- **Documentare și comunicare:**

- ✓ utilizarea registrelor speciale pentru monitorizarea tratamentului;
- ✓ transferul complet al dosarului medical la eliberare sau la plasarea în detenție în cadrul Administrației Naționale a Penitenciarelor;
- ✓ comunicarea cu serviciile comunitare pentru monitorizarea post-detenție.

- **Drepturile persoanei:**

- ✓ respectarea confidențialității,
- ✓ garantarea accesului la îngrijire medicală și suport psihosocial,
- ✓ prevenirea stigmatizării.

Caseta 75. Activitățile de control ale tuberculozei în sistemul administrației penitenciarelor

Controlul tuberculozei în instituțiile penitenciare are ca obiective principale:

- screening sistematic al persoanelor private de libertate;
- diagnostic precoce și rapid;
- tratament standardizat și individualizat;
- management adecvat al cazurilor speciale.

Administrația Națională a Penitenciarelor va efectua:

- **Depistare activă:**

- ✓ examinarea tuturor deținuților pentru tuberculoză la intrare (în primele 72 de ore), periodic și la apariția simptomelor sugestive (tuse, febră, scădere ponderală).

- **Depistare pasivă:**

- ✓ investigarea imediată conform algoritmului național a oricărui deținut care prezintă simptome sau este identificat ca suspect de personalul medical.

- **Screening radiologic:**

- ✓ efectuarea examenelor radiologice la intrare și, ulterior, periodic la fiecare 6 luni.

- **Profilaxie:**

- ✓ asigurarea tratamentului preventiv al tuberculozei atât pentru persoanele deținute, cât și pentru personalul angajat.

- **Managementul cazurilor de TB activă:**

- ✓ izolarea medicală și plasarea pacienților în secții specializate;
- ✓ prelungirea izolării exclusiv pe criterii medicale.

- **Tratament și continuitate:**

- ✓ asigurarea administrării complete și neîntrerupte a tratamentului;
- ✓ colaborare interinstituțională (ministere, ONG-uri, servicii comunitare) pentru continuitatea tratamentului la transfer sau eliberare.

- **Formarea personalului:**

- ✓ instruire continuă a personalului penitenciar pentru prevenirea infecțiilor și managementul cazurilor complexe.

- **Respectarea drepturilor persoanelor private de libertate:**

- ✓ acces egal la diagnostic și tratament;
- ✓ suport psihosocial și reintegrare post-detenție;
- ✓ prevenirea discriminării și stigmatizării.

C.2.7. Intervenții de îngrijire și suport pentru susținerea aderenței la tratamentul tuberculozei [5, 9, 20, 21]

Asigurarea aderenței la tratamentul tuberculozei, în special la pacienții cu TB rezistentă la medicamente este esențială pentru obținerea unui rezultat terapeutic favorabil. Provocările principale includ numărul mare de medicamente, frecvența și severitatea reacțiilor adverse, precum și costurile sociale și financiare suportate de pacient. Suportul adecvat, centrat pe persoană, este crucial pentru menținerea aderenței complete și prevenirea eșecului terapeutic, cu impact direct asupra sănătății pacientului și sănătății publice [16, 17].

Caseta 76. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos

- **Complianța** – reprezintă modul în care comportamentul pacientului coincide cu recomandările medicului, implicând participarea activă a pacientului în procesul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la deciziile medicale.
- **Aderența** – reprezintă administrarea corectă și continuă a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului, precum și implicarea pacientului astfel încât să urmeze întregul curs terapeutic.
- **Non-aderența** – se referă la refuzul sau incapacitatea pacientului de a administra medicamentele conform prescripției. Comportamentul non-aderent constituie principala provocare în controlul TB și poate avea consecințe grave, inclusiv eșecul tratamentului și apariția rezistenței la medicamente.

Caseta 77. Recomandări privind intervențiile pentru susținerea aderenței la tratamentul tuberculozei [20, 21]

- **Un pachet de intervenții pentru susținerea aderenței la tratament trebuie oferit pacienților cu tuberculoză, în asociere 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:
 - ✓ **Utilizarea instrumentelor de monitorizare a aderenței (de tip „traceri”) și/sau a dispozitivelor digitale pentru urmărirea administrării medicației** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*);
 - ✓ **Suport material oferit pacientului** (ex. tichete alimentare, transport, pachete sociale). (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ **Suport psihologic pentru pacient** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
 - ✓ **Instruirea personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu TB** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul antituberculos 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 scăzută a dovezilor*);
 - ✓ **Tratamentul asistat prin video (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de către prestatorii de servicii medicale și pacienți.** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Intervențiile pentru susținerea aderenței la tratament includ forme variate de sprijin social, precum:

- *Educația pacientului și consilierea.* Sprijinul informațional constă în furnizarea de informații și educație care ajută persoana să rezolve probleme și să reducă stresul. Acesta include instruirea privind medicamentele administrate, posibilele reacții adverse, modul de monitorizare a tratamentului și criteriile de evaluare a succesului tratamentului;
- *Sprijinul material* poate consta în alimente sau suport financiar: mese, pachete alimentare, suplimente nutritive, tichete pentru alimente, subvenții pentru transport, alocații pentru trai, stimulente pentru locuință sau bonusuri financiare. Acest tip de suport are ca scop acoperirea costurilor indirecte suportate de pacient sau însoțitorul acestuia pentru a accesa serviciile de sănătate și, eventual, compensarea pierderilor de venit asociate bolii;
- *Sprijinul psihologic* poate fi oferit prin sesiuni individuale de consiliere sau prin participarea la grupuri de suport între egali. Sprijinul psihologic (emoțional) se referă la toate formele de îngrijire care consolidează stima de sine prin înțelegere, încredere, încurajare și grijă, ajutând persoana să facă față provocărilor psihologice din viață;
- *Sisteme de comunicare activă cu pacientul (traceri)*, precum vizitele la domiciliu sau comunicarea prin mijloace digitale (SMS, apeluri telefonice),
- *Dispozitivul digital de monitorizare a tratamentului* este un echipament care înregistrează intervalele dintre deschiderile cutiei de medicamente. Acesta poate avea alerte sonore sau poate trimite mesaje SMS pentru a reaminti pacientului să își administreze tratamentul, în timp ce înregistrează momentul deschiderii cutiei;
- *Instruirea personalului medical* poate include formare privind susținerea aderenței la tratament, afișe educaționale sau vizuale, instrumente de educație, materiale de sprijin pentru luarea deciziilor și sisteme de reamintire pentru cadrele medicale.
- *Sprijinul de companie* reprezintă ajutorul care oferă persoanei sentimentul de apartenență la un sistem social și convingerea că se poate baza pe acesta pentru anumite nevoi.

Selecția intervențiilor trebuie realizată în baza unei **evaluări individuale** a nevoilor pacientului, a resurselor disponibile ale prestatorului de servicii și a condițiilor de implementare.

Opțiunile adecvate pentru administrarea tratamentului includ diverse forme de suport, cum ar fi tratamentul asistat prin video (VST) sau suportul regulat oferit în comunitate ori la domiciliu.

Sprijinul social trebuie să fie disponibil pentru persoanele aflate în îngrijire, fie în regim de spitalizare, ambulator, la domiciliu sau în comunitate, și să includă suportul între egali și programele comunitare de sprijin pentru TB.

Caseta 78. Educație pentru sănătate și consiliere pentru persoanele afectate de tuberculoză

- **Educația pentru sănătate și consilierea privind boala și importanța aderenței la tratament trebuie să fie oferite tuturor pacienților care urmează tratament antituberculos.**

(Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor)

Educația pentru sănătate și consilierea reprezintă intervenții esențiale pentru îmbunătățirea aderenței la tratament, reducerea întreruperilor și susținerea continuă a persoanelor afectate de TB. Dovezile demonstrează că pacienții care beneficiază de educație și consiliere, înainte și pe parcursul tratamentului, au o rată mai mare de finalizare a tratamentului și un risc mai scăzut de abandon.

Educația pentru sănătate are scopul de a furniza informații corecte și accesibile privind TB, tratamentul disponibil, posibilele efecte adverse, monitorizarea evoluției și drepturile pacientului. Informațiile trebuie prezentate într-un limbaj clar, pe parcursul întregii perioade de tratament, inclusiv:

- la inițierea tratamentului;
- la finalizarea fazei intensive;
- în timpul vizitelor periodice de monitorizare.

Educația poate fi livrată verbal, prin materiale scrise, înregistrări video sau activități participative în comunitate și poate fi adresată atât pacientului, cât și membrilor familiei acestuia.

Consilierea este un proces de comunicare interactivă între pacient și lucrătorii medicali, orientat spre sprijin emoțional și schimbarea atitudinii și comportamentului legate de tratament. Scopul consilierii este de a întări încrederea pacientului în capacitatea sa de a finaliza tratamentul. Aceasta presupune empatie, respect pentru alegerile și convingerile pacientului, fără judecăți morale sau personale. Lucrătorii medicali trebuie să dispună de abilități de comunicare eficientă și de consiliere pentru a construi o relație de încredere cu pacientul, oferindu-i sprijin în luarea deciziilor și clarificarea eventualelor neînțelegeri sau mituri despre TB.

Principii directoare în furnizarea educației și consilierii:

- respectarea dreptului pacientului la demnitate și confidențialitate;
- accesul la informații corecte și comprehensibile;
- implicarea pacientului în luarea deciziilor privind tratamentul;
- recunoașterea autonomiei persoanei afectate și evitarea intervențiilor forțate.

Recomandări privind comunicarea eficientă:

- Interacțiunea trebuie să fie un dialog, nu o informare unidirecțională.
- Întrebările pacientului trebuie încurajate și respectate.
- Comunicarea eficientă contribuie la reducerea stigmatizării și la creșterea încrederii în sistemul de sănătate.

Caseta 79. Selectarea unui pachet adecvat de îngrijire și suport pentru pacient

Pentru a sprijini persoanele afectate de tuberculoză pe parcursul tratamentului, prestatorii de servicii medicale trebuie să conștientizeze faptul că TB afectează toate aspectele vieții pacientului. Îngrijirea fiecărui pacient ca **individ** trebuie să stea la baza tuturor intervențiilor de tratament și suport.

În ansamblu, toate acțiunile de îngrijire și sprijin trebuie să fie ghidate de **principiile îngrijirii centrate pe persoană**.

Recomandările OMS susțin faptul că **o combinație de intervenții adecvate de îngrijire și suport** contribuie semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pentru pacienții cu TB. Prin urmare, **selectarea intervențiilor potrivite pentru fiecare pacient este esențială** și necesită o evaluare riguroasă, precum și o **consultare activă cu pacientul**, pentru identificarea nevoilor și preferințelor acestuia.

Acest proces trebuie realizat atât **înainte de inițierea tratamentului antituberculos**, cât și **pe parcursul tratamentului**. În cadrul acestuia, trebuie analizate și luate în considerare **toate intervențiile recomandate**, inclusiv:

- măsurile de sprijin social,
- opțiunile privind administrarea tratamentului,
- utilizarea tehnologiilor digitale de susținere a aderenței,
- precum și modelul general de îngrijire TB aplicat.

Pași pentru personalizarea îngrijirii pacientului cu tuberculoză:

• Evaluare:

- ✓ Evaluează cunoștințele, convingerile, preocupările și comportamentele zilnice ale pacientului legate de tuberculoză și tratamentul acesteia.
- ✓ Evaluează obiectivele pacientului la începutul fiecărei consultații.
- ✓ Evaluează starea clinică a pacientului, identifică tratamentele antituberculoase actuale sau anterioare, precum și alte afecțiuni asociate; oferă educație privind boala TB, tratament și controlul infecției.
- ✓ Evaluează capacitatea pacientului de a administra tratamentul medicamentos.
- ✓ Evaluează factorii din stilul de viață care pot împiedica aderența la tratament (de exemplu,

tulburări legate de consumul de alcool sau opioide).

- ✓ Evaluează comorbiditățile care necesită o atenție specială sau care pot influența tratamentul (în special infecția HIV, diabetul zaharat, hepatita sau alte afecțiuni hepatice, boli renale, consumul de tutun, tulburări de sănătate mintală).
- ✓ Evaluează prezența eventualelor reacții adverse ale tratamentului.
- ✓ Evaluează situația financiară a pacientului (ocupație, nivel de educație, persoane aflate în întreținere, condițiile de trai, dacă are un loc stabil de trai).
- ✓ Evaluează capacitatea și condițiile disponibile pentru utilizarea tehnologiilor digitale de sprijin pentru aderență (VST).

• **Consimțirea informată și consilierea:**

- ✓ Folosește un limbaj neutru și lipsit de judecăți de valoare. Comunicarea trebuie să fie clară, într-un limbaj accesibil și adaptat nivelului de înțelegere al pacientului (evită termenii medicali complicați).
- ✓ Corectează informațiile incorecte și completează lacunele în cunoștințele pacientului privind boala, factorii de risc și tratamentul.
- ✓ Discută opțiunile de plan de tratament disponibile (inclusiv regimuri terapeutice diferite, metode de livrare/ridicare a medicamentelor, opțiuni de administrare a tratamentului, metode de susținere a aderenței, îngrijiri paliative).
- ✓ Explică orice modificare propusă în planul de tratament, corelând-o cu preocupările exprimate de pacient.
- ✓ Evaluează importanța pe care pacientul o acordă tratamentului indicat.
- ✓ Oferă informații privind accesul la schemele de protecție socială eligibile pentru pacient.
- ✓ Evaluează nivelul de încredere și disponibilitatea pacientului de a urma tratamentul recomandat.

• **Convingere și acord:**

- ✓ Negociază împreună cu pacientul un plan de tratament și îngrijire din opțiunile disponibile.
- ✓ Stabilește de comun acord opțiunile de tratament care reflectă prioritățile și valorile pacientului.

• **Asistență:**

- ✓ Oferă un rezumat scris sau ilustrat al planului terapeutic.
- ✓ Identifică sau oferă un susținător pentru tratamentul TB.
- ✓ Asigură tratamentul/medicamentele pentru TB.
- ✓ Oferă tratamente medicale suplimentare pentru gestionarea reacțiilor adverse.
- ✓ Asigură sprijin psihologic.
- ✓ Instruiește pacientul și oferă instrumente pentru auto-gestionarea bolii și finalizarea tratamentului.
- ✓ Eliberează un certificat medical pentru facilitarea accesului la schemele de protecție socială.
- ✓ Pune la dispoziție echipamente care sprijină aderența (de exemplu, telefoane mobile).
- ✓ Oferă instrumente pentru automonitorizare (de exemplu, calendar sau alte metode pentru a aminti și înregistra planul de tratament și programările viitoare).
- ✓ Abordează obstacolele identificate.
- ✓ Ajută pacientul să anticipeze barierele în finalizarea tratamentului și să identifice strategii pentru depășirea acestora.
- ✓ În caz de depresie, inițiază tratamentul sau oferă sprijin specific; în caz de tulburări legate de consumul de substanțe, facilitează legătura cu serviciile corespunzătoare.
- ✓ Leagă pacientul de formele disponibile de suport: susținător al tratamentului TB, familie și

prieteni, pacienți-experti / lideri comunitari, grupuri de suport între egali, servicii comunitare.

- **Organizare:**

- ✓ Organizează îngrijirea ulterioară pentru monitorizarea progresului și consolidarea mesajelor-cheie.
- ✓ Stabilește o metodă prin care pacientul poate contacta un lucrător medical dacă apar probleme înainte de următoarea vizită.
- ✓ Programează întâlniri de grup sau participarea în grupuri de suport, acolo unde sunt disponibile.
- ✓ Înregistrează cele discutate și decise în cadrul vizitei.
- ✓ Referă pacientul către serviciile sociale existente pentru suport material și alte forme de sprijin social.
- ✓ Asigură accesul pacientului la opțiunile de tratament preferate, pentru a sprijini aderența completă la tratament.

Caseta 80. Modele de îngrijire pentru serviciile TB

- **Pacienții cu TB MDR trebuie tratați în principal în regim ambulatoriu, evitându-se modelele de îngrijire bazate preponderent pe spitalizare.** *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*
- **Pentru pacienții aflați în tratament pentru TB MDR se recomandă utilizarea unui model de îngrijire descentralizat, preferat față de modelul centralizat.** *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi).*

Modelul descentralizat de tratament al tuberculozei

1. Responsabilitățile personalului medical:

- **Asigurarea tratamentului:** Oferirea tratamentului TB în regim de ambulator, la domiciliu sau în centre comunitare apropiate de pacient.
- **Sprijin și monitorizare:** Supravegherea pacientului prin consulturi periodice, monitorizarea reacțiilor adverse și respectarea protocoalelor de control al infecției.
- **Instruirea și consilierea:** Informarea pacientului și a familiei despre tratament, importanța aderenței, măsurile de prevenire a transmiterii și gestionarea reacțiilor adverse.
- **Respectarea confidențialității:** Păstrarea confidențialității datelor pacientului și combaterea stigmatizării în comunitate.
- **Sprijin psihosocial:** Oferirea accesului la sprijin psihologic și consiliere, precum și facilitarea accesului la ajutoare sociale și financiare.
- **Coordonarea îngrijirii:** Asigurarea legăturii cu laboratoarele, facilitarea accesului la servicii spitalicești în caz de complicații și organizarea transferului dacă este necesar.
- **Formare continuă:** Participarea la instruire privind managementul TB și sprijinul comunitar.

2. Responsabilitățile pacientului:

- **Respectarea tratamentului:** Administrarea corectă și la timp a medicației conform recomandărilor medicului.
- **Participarea la monitorizare:** Prezentarea regulată la consultațiile programate și raportarea imediată a eventualelor reacții adverse.
- **Respectarea măsurilor de prevenție:** Aplicarea regulilor de igienă și control al infecției la domiciliu și în comunitate.
- **Colaborarea cu echipa medicală:** Comunicarea deschisă cu personalul medical și susținătorii comunitari privind starea de sănătate și dificultățile întâmpinate.

- **Beneficierea de suport:** Acceptarea consilierii psihologice și a sprijinului social oferit.

Modelul de tratament și îngrijire a pacienților TB internați (spitalizați)

Principii de bază în spitalizare:

- Spitalizarea trebuie să fie cât mai scurtă, doar atât timp cât este necesar pentru stabilizarea stării pacientului.
- Tratamentul TB DR se recomandă să fie în principal în condiții de ambulator, iar spitalizarea să fie excepțională!
- Pacientul trebuie izolat în spital doar dacă nu există alternative sigure.
- Se preferă regimurile perorale pentru a permite tratamentul în condiții de ambulator.

Proceduri înainte de externare:

- Echipa spitalicească trebuie să anunțe echipa ambulatorie responsabilă cu cel puțin 5 zile înainte de externare.
- Toate informațiile clinice trebuie să fie transmise echipei ambulatorii.
- Se va realiza o evaluare a riscurilor legate de aderența pacientului la tratament după externare.
- Se va elabora un plan de reducere a riscurilor, inclusiv prin oferirea de sprijin social și monitorizare adecvată.

Continuitatea îngrijirii:

- Transferul îngrijirii către serviciile ambulatorii trebuie să fie rapid și bine coordonat.
- Echipele ambulatorii trebuie să asigure monitorizarea și suportul necesar pentru prevenirea pierderii din evidență și pentru menținerea aderenței la tratament.

Condiții de bază pentru îngrijirea pacienților cu TB internați (spitalizați):

- Sunt asigurate standarde clare și eficiente pentru controlul infecțiilor respiratorii.
- Sunt disponibile camere cu izolare respiratorie pentru toți pacienții care rămân pozitivi la frotiu sau cultură.
- Tot personalul medical este instruit corespunzător în controlul infecției TB.
- Echipele de suport pentru tratament oferă toate serviciile recomandate și necesare pacienților.
- Există spații deschise și sigure unde pacienții pot socializa și participa la activități de terapie ocupațională.
- Procedurile administrative permit vizite regulate ale membrilor familiei, în condiții prietenoase și sigure.
- Comunicarea eficientă este asigurată între laboratoare, instituțiile spitalicești și serviciile medicale ambulatorii care vor prelua pacientul după externare.

Alegerea modelului adecvat de îngrijire pentru pacienții cu TB

Decizia privind modelul de îngrijire trebuie să se bazeze pe nevoile individuale ale pacientului și resursele disponibile ale sistemului de sănătate. Nu există un model unic care să răspundă tuturor situațiilor. În practică, este adesea necesară combinarea mai multor modele (spitalicesc, ambulatoriu, comunitar) pentru a asigura continuitatea îngrijirii.

Indiferent de modelul ales, trebuie asigurate:

- un suport centrat pe pacient, printr-o echipă multidisciplinară (medici, asistente, psihologi, asistenți sociali, lucrători comunitari);
- măsuri de protecție socială pentru susținerea aderenței la tratament, mai ales în TB DR;
- măsuri stricte de control al infecției pentru pacienții contagioși.

Riscul de transmitere a TB, în special TB DR, este prezent în toate modelele, dar este accentuat în spitale aglomerate. Alegerea modelului trebuie să ia în considerare acest aspect.

C.2.8. Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase [8]

Incluzând infecțiile cu micobacterii nontuberculoase (MNT) în Protocolul Clinic Național pentru TB la adult, s-a urmărit clarificarea diagnosticului diferențial între TB și MNT, deoarece simptomele și leziunile radiologice pot fi similare. Aceasta permite evitarea tratamentului antituberculos inadecvat și ajustarea conduitei terapeutice. De asemenea, recunoașterea MNT contribuie la monitorizarea corectă a pacienților cu infecții pulmonare cronice și la prevenirea complicațiilor și a rezistenței medicamentoase inutile. În plus, facilitează coordonarea între servicii și laborator pentru diagnostic și management adecvat.

Caseta 81. Managementul infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase

Tratamentul bolii pulmonare provocate de micobacterii nontuberculoase (MNT)

- Pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru boală pulmonară provocată de micobacterii nontuberculoase (MNT), se recomandă inițierea tratamentului, mai degrabă decât așteptarea vigilentă, în special în prezența froțiurilor de spută pozitive pentru bacili acido-rezistenți și/sau a bolii pulmonare cavitare. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și Amikacinum, în locul terapiei empirice. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la Rifampicinum*, în locul terapiei empirice. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium xenopi*, nu există suficiente dovezi pentru a formula o recomandare în favoarea sau împotriva tratamentului bazat pe sensibilitate.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și Amikacinum, în locul terapiei empirice. Pentru macrolide, se recomandă incubarea de 14 zile și/sau secvențierea genei *erm* pentru evaluarea rezistenței inductibile potențiale la macrolide. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții selectați cu boală pulmonară provocată de micobacterii nontuberculoase

(MNT), se recomandă rezecția chirurgicală ca adjuvant al terapiei medicale, după consultarea unui expert. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.

Tratamentul bolii pulmonare provocate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC)

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu trei medicamente care să includă o macrolidă, în locul unui regim cu trei medicamente fără macrolidă. *(Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de Azithromycinum, mai degrabă decât a unui regim pe bază de Clarithromycinum. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), cavitară, bronșiectatică avansată/severă sau rezistentă la macrolide, se recomandă includerea Amikacinum sau Streptomycinum parenterale în tratamentul inițial. *(Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), nou diagnosticată, se recomandă să nu fie utilizată Amikacinum inhalatorie (forma parenterală) sau suspensia liposomală inhalatorie de Amikacinum (ALIS) ca parte a regimului inițial. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), la care terapia bazată pe ghid a eșuat după cel puțin 6 luni, se recomandă adăugarea ALIS la regimul terapeutic, mai degrabă decât continuarea exclusivă a unui regim standard pe cale perorală. *(Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu cel puțin trei medicamente (inclusiv o macrolidă și Ethambutolum), în locul unui regim cu doar două medicamente (macrolid și Ethambutolum). *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), nodulară/bronșiectatică noncavitară sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de macrolide administrat de trei ori pe săptămână, mai degrabă decât unul administrat zilnic. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), cavitară sau nodulară/bronșiectatică severă/avansată sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim zilnic pe bază de macrolide, mai degrabă decât unul administrat de trei ori pe săptămână. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.

Tratamentul bolii pulmonare provocate de *Mycobacterium kansasii*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor)*.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, se recomandă ca nici

Amikacinum parenterală, nici Streptomycinum* parenterală să nu fie utilizate în mod obișnuit. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă în locul unui regim cu fluorochinolonă. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, rezistentă la Rifampicinum* sau cu intoleranță la unul dintre antibacteriene de primă linie, se recomandă utilizarea unei fluorochinolone (de exemplu, Moxifloxacinum) ca parte a unui regim de linia a doua. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, nodulară/bronșiectatică noncavitară, tratați cu un regim de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, cavitară, tratați cu un regim pe bază de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului zilnic, mai degrabă decât de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, tratați cu un regim de Isoniazidum*, Ethambutolum și Rifampicinum*, se recomandă administrarea tratamentului zilnic, în locul tratamentului de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare provocate de *Mycobacterium xenopi*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă utilizarea unui regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă Moxifloxacinum sau macrolide. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă un regim zilnic care să includă cel puțin trei medicamente: Rifampicinum*, Ethambutolum și fie o macrolidă, fie o fluorochinolonă (de exemplu, Moxifloxacinum). (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cavitară sau bronșiectatică avansată/severă provocată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă adăugarea Amikacinum parenterale la regimul de tratament și consultarea unui expert. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare provocate de *Mycobacterium abscessus*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium abscessus*, cauzată de tulpini fără rezistență inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă macrolide. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium abscessus*, cauzată de tulpini cu rezistență la macrolide inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim care conține macrolide utilizate pentru proprietățile lor imunomodulatoare, chiar dacă acestea nu sunt considerate medicamente active în regimul cu mai multe medicamente. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă un regim cu mai multe medicamente care să includă cel puțin trei medicamente active, ghidate de sensibilitatea in vitro, în faza inițială a tratamentului. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară provocată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă utilizarea unui regim de tratament fie mai scurt, fie mai lung și consultarea unui specialist în tratamentul bolii. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Rezecție chirurgicală

- Pentru pacienții selectați cu boală pulmonară provocată de **micobacterii nontuberculoase (MNT)**, se recomandă rezecția chirurgicală ca adjuvant al terapiei medicale, după consultarea unui expert. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Notă. Informația detaliată privind diagnosticul și tratamentul infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase poate fi găsită în Ghidul „Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase”, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății.

C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

Caseta 82. 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 multidrogrezistentă;
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 83. 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 multidrorezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multidrorezistentă (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 staționările 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 tratament 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 la 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. RESURSELE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR
PROTOCOLULUI**

<p>D.1. Nivelul de asistență medicală spitalicească IMSP SPITALUL CLINIC DE PSIHIATRIE</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic internist; - medic ftiziopneumolog; - medic specialist în radiologie și imagistică medicală; - medic-endoscopist; - medic în laborator; - asistente medicale; - consilier CTV; - acces la consult calificat: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru; - termometru; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spirometru; - electrocardiograf; - cabinet radiologic; - fibrobronhoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGT, LDH, bilirubina totală și fracțiunile ei, glicemia, creatinina și ureea serică și/sau urinară), parametrilor de coagulare (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitica, D-dimerii), ionogramei (Na, K, Cl); - laborator microbiologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antituberculoase: 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, Pretomanidum. - Tuberculinum*. - Alte medicamente: expectorante (Ambroxolum, Acetylcysteinum, Carbocysteinum, 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 marianum</i>, Plujlantlues amarus + Curcuma longa*, Silymarinum).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A 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 înscriși în tratament cu medicamentele de linia a doua	Numărul total de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum* și multidrogrezistentă notificați
	Rata de succes al tratamentului în rândul tuturor pacienților cu tuberculoză sensibilă (cazuri noi și	Numărul de cazuri noi și recidive de tuberculoză înregistrate în perioada specificată și tratate cu	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în aceeași perioadă

	recidive) (%)	succes	
	Rata de succes al tratamentului în cohorta cazurilor noi de tratament al tuberculozei rezistente la Rifampicinum* și multidrogrezistente (%)	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
	Rata de acoperire cu regimuri de tratament peroral scurte modificate (mSTR) (%)	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
Asigurarea acoperirii universale și continuității serviciilor medicale, gestionarea co-morbidităților și problemelor social-economice în baza necesităților	Rata de acoperire cu testare la HIV (%)	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
	Ponderea pacienților cu TB/HIV care au inițiat tratamentul antituberculos în numărul de pacienți cu TB/HIV (%)	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
	Rata de acoperire cu tratament antiretroviral a pacienților cu TB/HIV (%)	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
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, contactii adulți, copii și asigurarea a cel puțin 95% ratei de vaccinare cu vaccinul Bacillus Calmette-Guérin la noi născuți	Rata de vaccinare cu Bacillus Calmette- Guérin până la vârsta de 12 luni	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
	Ponderea persoanelor eligibile din populațiile cu risc sporit de infectare testate pentru infecția tuberculoasă (%)	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
	Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei (%) la copiii cu vârsta sub 5 ani care au venit în contact cu tuberculoza	Numărul total de copii cu vârsta <5 ani care au venit în contact cu bolnavi cu tuberculoză înscriși 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
	Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (%)	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

F. ASPECTE MEDICO - ORGANIZAȚIONALE PRIVIND GESTIONAREA TUBERCULOZEI PULMONARE LA ADULT ÎN CADRUL IMSP SPITALUL CLINIC DE PSIHIATRIE

Gestionarea pacienților cu tulburări mintale și de comportament cu suspecție la Tuberculoza internă în cadrul IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie, presupune o abordare integrată medico-organizațională, având ca obiectiv asigurarea diagnosticului corect, instituirea tratamentului adecvat și prevenirea complicațiilor. Totodată, aceasta vizează asigurarea continuității îngrijirilor medicale, respectarea protocoalelor clinice instituționale și naționale, precum și coordonarea eficientă între specialitățile implicate în procesul curativ.

1. Identificarea și intervenția medicală inițială

- La suspiciunea sau manifestarea simptomelor clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei pacientul trebuie evaluat imediat, conform protocoalelor instituționale.
- Se respectă procedurile instituționale și colaborarea în cadrul echipei multidisciplinare, pentru asigurarea continuității îngrijirii și siguranței pacientului (izolarea pacientului și a contactilor, consultul medicului ftiziolog).
- Examinarea inițială este realizată de medicul ftiziolog, pentru stabilirea necesității examinării specifice a pacientului.

2. Diagnosticul clinic și paraclinic

Diagnosticul se fundamentează pe:

- **Date clinice:** sindrom de intoxicație, sindrom bronho-pulmonar (tuse, sputa, dispnee, durerea toracică, hemoptizie, hemoragia pulmonară).
- **Investigații paraclinice:** sputa la BAAR investigată în laboratorul IMSP SCP, investigații microbiologice (ale sputei, urinei, maselor fecale) din cadrul Laboratorului Național de Referință în microbiologia tuberculozei IMSP IP ”Chiril Draganiuc” (indicat exclusiv de ftiziopulmonolog), bronhoscopia (după caz).
- **Consult interdisciplinar:** medic internist, neurolog (după caz).
- **Imagistică:** radiografia cutitei toracice, tomografie computerizată.

3. Transferul intraspitalicesc

- În cazul suspectării unui proces tuberculos de către medicul ftiziopulmonolog, pentru investigații suplimentare, pacientul se transferă în Secția 7 (psihiatrie/pneumologie/infecțioasă) cu acordul șefului SPIAAM și al administrației IMSP SCP.

4. Tratamentul în secție

- În cazul confirmării diagnosticului, pacientul urmează tratament antituberculos sub supraveghere multidisciplinară.
- Monitorizarea clinică și biologică este esențială pentru evaluarea eficacității terapeutice și prevenirea complicațiilor.

5. Cooperarea interinstituțională și transferal de competență

- Pacienții cu Tuberculoza confirmată, care necesită tratament și/sau investigații de urgență, sunt transferați în alte instituții conform contractului încheiat (IMSP IP ” Chiril Draganiuc”, IMSP Institutul de Medicina Urgentă, IMSP Spitalul Clinic Republican, etc.).
- Transferul se realizează cu documentație complete (formularul 027/e), coordonare interinstituțională (după caz) și respectarea principiilor de siguranță și continuitate a îngrijirii.

6. Particularități psiho-sociale și organizatorice

- Abordarea pacientului cu tulburări psihice impune o comunicare empatică și colaborativă între echipele medicale.
- Obținerea consimțământului informat poate fi dificilă, necesitând evaluarea capacității decizionale și implicarea aparținătorilor.
- Documentația medicală trebuie să reflecte toate etapele procesului curativ, inclusiv deciziile interdisciplinare și măsurile organizatorice adoptate.

Rezultatele evaluărilor sunt consemnate riguros în fișa medical a bolnavului de staționar.

Telefoanele de contact pentru coordonarea asistenței medicale:

Funcția	Telefon de contact
Vicedirector medical	(022) 857-255
Șef secția terapie (inc. transfuz. sânge)	(022) 857-462
Șef secția diagnosticare, reabilitare medicală și medicină fizică	(022) 857-416
Șef serviciul bioinginerie medicală	(022)857-439
Șef serviciul de prevenire al infecțiilor asociate asistenței medicale	(022) 857-296
Șef laborator clinic diagnostic	(022) 857-251

Telefoanele de urgență

Secția	Telefon de contact
Paza	(022) 857-478
Serviciul tehnic	(022) 857-259

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 s importanță clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM)

Reacțiile adverse de importanță clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea siguranței medicamentelor active pentru TB (aDSM) sunt următoarele:

1. Toate reacțiile adverse 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 suicidală și convulsii);
 - afectare a nervului optic (nevrita optică) sau retinopatie;
 - ototoxicitate (deficit auditiv și pierderea auzului);
 - mielosupresie (manifestată ca anemie, trombocitopenie, neutropenie sau leucopenie);
 - prelungirea intervalului QT (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
 - afectare renală acută (insuficiență renală acută).
3. Reacțiile adverse care conduc la întreruperea tratamentului sau la modificarea dozei medicamentului.
4. Alte reacții adverse care nu sunt listate mai sus, dar considerate clinic semnificative de către medic.

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"> 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. Gestionați anafilaxia conform protocoalelor standard de urgență. Exclueți alte cauze potențiale ale reacțiilor alergice cutanate (de exemplu, scabie și alți agenți de mediu). Pentru reacții cutanate non-severe, continuați medicamentele TB și gestionați simptomele cu medicamente auxiliare relevante: <ul style="list-style-type: none"> antihistaminice și loțiuni de calamină; cremă cu Hydrocortisonum (erupție cutanată localizată); Prednisonum peroral (doză mică, curs scurt); protecție solară (pentru a preveni fototoxicitatea); loțiune hidratantă pentru pielea uscată (frecventă la pacienții care primesc Clofaziminum și la pacienții diabetici); și peroxid de benzoil topic pentru erupții acneiforme. 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. Retragerea permanentă a oricărui medicament confirmat a fi cauza unei reacții grave la medicament și consilierea pacientului cu privire la evitarea medicamentului în viitor. 	<ol style="list-style-type: none"> Istoricul alergiilor anterioare la medicamente trebuie revizuit cu atenție și notat în fișa de tratament. O reacție de înroșire a feței la Z este de obicei ușoară și se rezolvă cu timpul; Acesta poate fi gestionată cu antihistaminice. 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. Deși rareori raportate, pacienții (în special adolescenții) cărora li se administrează scheme de tratament TB MDR/RR care conțin medicamente noi și reprofilate 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. Orice medicamente pot provoca urticarie. Reintroduceți fiecare medicament pe rând pentru a identifica agentul causal. Desensibilizarea poate fi încercată dacă este necesar. 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. Nu luați în considerare reintroducerea oricărui medicament care a dus la anafilaxie sau sindrom Stevens-Johnson
Alopecie	H, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> Asigurați pacientul că pierderea părului legată de medicamentele TB se rezolvă de obicei după finalizarea tratamentului. Poate fi utilă educarea pacientului cu privire la alte cauze ale căderii părului, deoarece acestea ar putea fi, de asemenea, investigate și abordate. 	<ol style="list-style-type: none"> Alopecia apare mai frecvent după expunerea prelungită (>18 luni) la medicamentele TB. 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.
Artrita și artralgia	Z, Bdq, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> Inițiați tratamentul cu medicament antiinflamator nesteroidian (Indometacinum sau Ibuprofenum) pentru ameliorare 	<ol style="list-style-type: none"> Simptomele artralgiei induse de medicamente se diminuează adesea în timp, chiar și fără intervenție.

	Mfx, H	<p>simptomatică.</p> <ol style="list-style-type: none"> Excludeți alte cauze ale artralgiei (de exemplu, traumatisme sau leziuni). Dacă este posibil, reduceți doza de agent suspectat (probabil Z), cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> Dacă o articulație este umflată acut, roșie și caldă, luați în considerare aspirația pentru diagnosticarea gutei, infecției, bolilor autoimune și a altor cauze. 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.
Candidoză	Lfx, Mfx Mpm, Imp/cln, Lzd	<ol style="list-style-type: none"> Tipurile comune de infecție cu drojdie sunt, de obicei, ușor de tratat cu agenți antifungici topici sau un curs scurt de medicamente sistemice perorale. Prezentarea în rândul persoanelor imunodeprimare poate fi severă și poate necesita tratament cu medicamente mai puternice. Pacienții care prezintă simptome severe trebuie retestați pentru infecția HIV. 	<ol style="list-style-type: none"> Cele mai frecvente tipuri de infecție cu drojdie asociate cu tratamentul antibacterian includ candidoza vulvovaginală și peniana, aftele orale și candidoza cutanată. Alți factori de risc comuni includ sarcina și diabetul zaharat necontrolat.
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"> 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. 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. Gestionați durerile de cap legate de medicamente cu medicamente analgezice (Ibuprofenum, Paracetamolum) și încurajați o bună hidratare. Luați în considerare antidepresiv triciclic cu doze mici pentru durerile de cap refractare. 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. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> Simptomele prelungirii intervalului QT pot include amețeli și sincopă; poate fi indicată o monitorizare ECG mai atentă. Durerile de cap și amețelile legate de medicamente sunt adesea auto-limitate și ușurate în timp. Pyridoxinum (vitamina B6) poate ajuta la prevenirea neurotoxicității în timpul expunerii la Trd/C și H. Dozele mari de antidepresiv 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. 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. 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.

		6. 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.	
Depresie, idei suicidale	Trd/Cs, Dlm Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Examinați consumul de substanțe și alte boli mintale utilizând instrumente de screening validate și consultați serviciile relevante pentru intervenție și sprijin. 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. 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. 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. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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.
Diaree și/sau flatulență sau balonare	PAS Eto/Pto, Mpm, Amx/ Clv, Lzd, Lfx, Mfx, Pa, S	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Încurajați consumul suficient de lichide.. 3. Administrați PAS numai o dată pe zi, dacă este tolerat. 4. Tratați diareea persistentă necomplicată (fără sânge în scaun și fără febră) cu Loperamidum. 5. Dacă diareea este severă, verificați electroliții serici și starea de 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Febra și diareea sau sângele din scaun sugerează alte cauze decât efectele secundare simple ale medicamentelor antituberculoase: <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Paraziții și agenții patogeni obișnuiți din apă trebuie investigați și tratați. • Luați în considerare intoleranța la lactoză.

		<p>deshidratare și gestionați în consecință. La copiii cu diaree acută, 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	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Evaluați funcția renală și verificați alți electroliți (adică potasiu, magneziu, calciu și fosfat), dacă este posibil. 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. 4. Amiloridum sau Spironolactonum pot ajuta la reducerea pierderii de potasiu și magneziu. 5. Pacienții cu hipokaliemie severă (<2,5 mmol/l) trebuie spitalizați pentru substituție electrolitică i.v. și monitorizare cardiacă. 	<ol style="list-style-type: none"> 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 <3 mmol/l. 2. Hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia pot prelungi intervalul QT; este necesară o monitorizare ECG mai atentă până la corectarea nivelurilor. 3. Substituenții perorali de potasiu pot provoca greață și vomă, iar magneziul peroral poate provoca diaree.
Gastrita și durerile abdominale	Eto/Pto, PAS, Cfz Lfx, Mfx, H, E, Z, Mpm, Dlm, Amx/clv	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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 H2 (de exemplu Famotidinum) 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. 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. 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Luați în considerare alte cauze ale gastritei, cum ar fi reacțiile adverse grave sau infecția cu Helicobacter pylori și gestionați în consecință. 2. Gastrita trebuie recunoscută și gestionată corespunzător pentru a oferi ajutor pacienților și pentru a facilita aderența la tratamentul TB. 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. 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). 5. Gastrita este frecventă în timpul sarcinii, dar pacientele gravide cu dureri abdominale persistente sau severe trebuie investigate pentru alte cauze non-medicamentoase. 6. A fost raportată o suferință abdominală severă la utilizarea Cfz și medicamentul trebuie retras dacă este considerat a fi cauza cea mai

		FQ.	probabilă.
Ginecomastie	Eto/Pto, H	<ol style="list-style-type: none"> 1. Luați în considerare alte cauze (de exemplu, obezitatea, vârsta înaintată, pubertatea la băieți, substanțele recreaționale și alte droguri) și educați pacientul cu privire la cauzele posibile. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alte medicamente care pot provoca ginecomastie includ Spironolactonum, Cimetidinum, Risperidonum, Omeprazolom și Efavirenzum*.
Hepatita	Z, H, Pa, Bdq Eto/Pto, Trd/Cs, PAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Opriți toate medicamentele dacă enzimele hepatice sunt de >5 ori limita superioară a intervalului normal (indiferent de simptome) sau dacă sunt de >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 <3 ori limita superioară a normalului. 2. Investigarea și tratarea altor cauze potențiale ale hepatitei (de exemplu, hepatită virală, hepatită indusă de alcool și alte medicamente hepatotoxice). 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. 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. 5. Dacă medicamentul cauzal cel mai probabil nu este esențial în regimul de tratament, nu îl reintroduceți. 6. În funcție de agentul cauzal cel mai probabil, retragerea medicamentului poate necesita o schimbare a regimului de tratament. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 3. Serologia virală trebuie efectuată pentru a investiga hepatita A, B și C. 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. 5. Pacienții cu probleme legate de consumul de alcool sau substanțe pot beneficia de intervenție psihosocială suplimentară și sprijin pentru aderență. 6. Nu reluați tratamentul cu Z după o leziune hepatică indusă de medicamente.
Hipotiroidism	Eto/Pto, PAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exclueți alte cauze (de exemplu, litiu, Amiodaronum, terapie anterioară cu iod radioactiv, disfuncție tiroidiană asociată sarcinii și boala Hashimoto). 2. Luați în considerare suplimentarea cu tiroxină dacă TSH este crescut >5 UI/ml și T4 liber este scăzut sau pacientul are simptome de hipotiroidism clinic. 3. Dacă TSH este de >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). 4. Monitorizați TSH lunar și creșteți doza cu 12,5-25 mcg până când TSH se normalizează. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 3. Combinația dintre PAS și Eto / Pto crește probabilitatea hipotiroidismului, dar este complet reversibilă la întreruperea

		5. Continuați suplimentarea cu Levothyroxinum pe durata expunerii la agentul cauzal.	acestor medicamente.
Acidoza lactică	Lzd, H	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acidoză lactică suspectă la pacienții care prezintă stare de șoc sau boală acută în timpul tratamentului cu Lzd sau H. 2. Verificați electroliții și măsurați lactatul seric dacă diferența anionică este de >12 mmol/l sau dacă există alte motive pentru a suspecta acidoza lactică. 3. Se întrerupe administrarea Lzd și H și nu se reia tratamentul dacă apare acidoza lactică. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Semnele clinice de acidoză lactică pot include hipotensiune arterială severă, alterarea stării mentale, tahipnee și oligurie. 2. Diferența anionică calculată = sodiu – (clorură + bicarbonat).
Gust metalic	Eto/Pto H, Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Suptul bomboanelor tari sau guma de mestecat poate fi de ajutor. 3. Asigurați pacientul că modificările gustului care sunt legate de medicamentele TB vor reveni la normal după finalizarea tratamentului. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alte medicamente care duc la gustul metalic includ Metforminum, Lithium și Phenytoinum. 2. Condițiile care stau la baza care pot provoca gustul metalic includ diabetul, deficitul de zinc și boala Crohn .
Mielosupresie	Lzd Mpm, H, Pa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nu inițiați și nu continuați tratamentul cu Lzd atunci când hemoglobina serică <8 g/dl, neutrofilele <0,75 x 10⁹/l sau trombocitele <50 x 10⁹/l. În aceste cazuri poate fi necesară trimiterea pentru spitalizare și transfuzie de sânge. 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. 3. Lzd poate fi administrat în întreaga doză dacă parametrii hematologici se ameliorează prin transfuzie de sânge la începutul tratamentului. 4. Mielosupresia indusă de Lzd tinde să repara odată cu expunerea continuă la Lzd după transfuzia de sânge; Lzd nu trebuie continuat pe termen lung în aceste cazuri. 5. Nu scădeți doza de Lzd la niveluri subterapeutice ca răspuns la această reacție adversă; mai degrabă, rețineți Lzd și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului de tratament. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mielosupresia indusă de Lzd afectează de obicei eritrocitele din sânge, dar uneori afectează numai neutrofilele sau trombocitele izolate. 2. În cazuri rare, Mpm și H pot provoca anemie hemolitică. 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 eficiente. 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. 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. 6. Este puțin probabil ca suplimentele de fier să fie utile în tratamentul acut al anemiei induse de Lzd. 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

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"> 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. 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). 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. 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"> • Luați Eto/Pto sau PAS într-un moment diferit al zilei (de exemplu, chiar înainte de a merge la culcare). • Mâncați o gustare ușoară înainte sau după ce ați luat medicamente sau încercați diferite alimente. • Luați Eto/Pto sau PAS la 2 ore după alte medicamente antituberculoase. 5. Luați în considerare antiemetice dacă greața și voma persistă: <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramidum - administrați cu 30 de minute înainte de medicamentele antituberculoase. • 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. 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. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Greața este frecventă în primele săptămâni de tratament TB; De obicei, se diminuează cu timpul, deși unii pacienți au nevoie de terapie adjuvantă. 2. Informarea continuă, educația și sprijinul de la egal la egal pot ajuta pacienții să anticipeze și să facă față simptomelor comune. 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. 4. Monitorizați funcția renală și înlocuiți electroliții și fluidele, după cum este necesar, în cazurile de vome persistente severe. 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. 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. 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. 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. 9. Antihistaminicele pot fi utile pentru greața asociată cu toxicitatea SNC sau vestibulară.
Nefrotoxicitate (toxicitate)	Am	<ol style="list-style-type: none"> 1. Investigați și gestionați alte cauze ale toxicității renale (de exemplu, medicament antiinflamator nesteroidian, diabet, alte medicamente, deshidratare, insuficiență cardiacă congestivă și 	<ol style="list-style-type: none"> 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

renală)		<p>obstrucție urinară).</p> <ol style="list-style-type: none"> Întrerupeți agentul injectabil și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient pentru tuberculoză, dacă este necesar. Ajustați dozele de medicamente antituberculoase excretate renal în funcție de clearance-ul creatininei. Monitorizați nivelurile creatininei și electroliților la fiecare 1-2 săptămâni până când sunt normale sau stabilizate. 	<p>după expunerea la acest medicament injectabil; Insuficiența renală poate fi permanentă.</p> <ol style="list-style-type: none"> Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele antituberculoase selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml / min.
Nevrita optică	Lzd, E	<ol style="list-style-type: none"> Se întrerupe imediat administrarea Lzd și E la pacienții care prezintă simptome de nevrita optică. 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. Verificați zahărul din sânge și examinați la diabet. Nu reintroduceți E. Luați în considerare reintroducerea Lzd numai dacă alte opțiuni de tratament TB MDR/RR sunt sever limitate și nevrita optică a fost exclusă definitiv. 	<ol style="list-style-type: none"> Simptomele nevritei optice includ dureri oculare, pierderea vederii și lumini intermitente; Simptomele sunt adesea unilaterale. 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. Nevrita optică indusă de medicamente este de obicei reversibilă cu încetarea precoce a agentului ofensator.
Ototoxicitate (pierderea auzului, tinitus și vertij)	Am S	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. Simptomele vestibulare (de exemplu, amețeli și greață) se pot ameliora cu antihistaminice, cum ar fi Meclizinum sau Dimenhydrinatum. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. Aspirina și diureticele de ansă sunt, de asemenea, ototoxice și pot exacerba efectele aminoglicozidelor.
Neuropatie periferică	Lzd, H, Trd/ Cs Lfx, Mfx, Am	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. Ameliorarea durerii neuropatice poate fi realizată cu medicamente antiinflamatorie nesteroidiene sau Paracetamolum 	<ol style="list-style-type: none"> 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. H inhibă acțiunea metabolică a Pyridoxinum (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. Neuropatia periferică se poate manifesta în diferite moduri și poate

		<p>(Paracetamolum), ATC (antidepresiv triciclic), Pregabalinum, Gabapentinum sau Carbamazepinum.</p> <ol style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea dozei mari de H dacă nu se consideră esențială în regim. 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. 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. 	<p>fi dificil de evaluat în mod corespunzător.</p> <ol style="list-style-type: none"> Rețineți că 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. Carbamazepinum este un inductor puternic al CYP3A4 și nu trebuie utilizată împreună cu Bdq (interacțiunea medicament-medicament poate duce la niveluri subterapeutice de Bdq). 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.
Simptome psihotice (halucinații și iluzii)	Dlm, Trd/Cs, H Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H. 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. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. Simptomele psihotice induse de droguri sunt, în general, reversibile la retragerea agentului ofensator. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml / min. 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. Se știe că Haloperidolum prelungește intervalul QT; prin urmare, se recomandă o monitorizare ECG mai atentă, în special dacă pacientul primește mai multe alte medicamente TB care prelungesc QT.

Prelungirea QT	Cfz, Bdq, Mfx, Dlm Pa, Lfx	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obțineți o istorie amănunțită a medicamentelor. 2. Întrebați despre istoricul simptomelor cardiace: dureri în piept, palpitații, amețeli sau sincopă. 3. Repetați ECG atunci când pacientul este relaxat și în repaus. 4. Calculați manual intervalul QTcF luând o citire medie din mai multe ECG-uri efectuate la cel puțin 1 minut distanță. 5. Măsurați electroliții serici (potasiu, magneziu și calciu) și TSH și corectați dacă este necesar. 6. La copiii sub 20 kg, luați în considerare reducerea dozei de Cfz. 7. Pentru QTcF >460 ms, se întrerup administrarea concomitentă a medicamentelor neesențiale care prelungesc intervalul QT (de exemplu antihistaminice) și se utilizați monitorizarea ECG mai frecventă. 8. Pentru QTcF >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. 9. Pentru QTcF >500 ms, opriți toate medicamentele care prelungesc intervalul QT și monitorizați ECG îndeaproape – referiți pentru spitalizare dacă pacientul are simptome cardiace. 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 <500 ms. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Un interval QT normal este de obicei considerat QTcF <450 ms, dar există unele variații limită, care pot varia și în funcție de sex; intervalul QT corectat este considerat prelungit dacă este de >450 ms la bărbați și de >470 ms la femei. 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. 4. Multe medicamente au potențialul de a prelungi intervalul QT.^a 5. Riscul este crescut cu mai multe medicamente care prelungesc intervalul QT și factori de risc suplimentari (tulburări electrolitice și tiroidiene). 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 >500 ms.
Convulsii	H, Trd/Cs, Mpm, Lfx, Mfx, Lzd, Imp/cln	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Verificați zahărul din sânge și electroliții serici și corectați după cum este necesar. 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. 4. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H. 5. Tratamentul anticonvulsivant (de exemplu Sodium valproate) poate fi necesar pentru controlul convulsiilor. 6. Stopați toate medicamentele suspecte până când convulsiile s-au 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Convulsiile sunt o complicație obișnuită a meningitei tuberculoase. 2. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml/min. 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. 4. Phenytoinum și Carbamazepinum sunt inductori puternici ai CYP3A4 și nu trebuie utilizați împreună cu Bdq (interacțiunea poate duce la niveluri subterapeutice ale medicamentului).

		stabilizat și apoi reintroduceți medicamentele antituberculoase unul câte unul. Nu reintroduceți H.	
Hiperpigmentarea pielii și a sclerei	Cfz	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Ocazional, pacienții prezintă colorarea albului ochilor; aceasta poate fi confundată cu conjunctivită. 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. 4. Asigurați pacientul că modificările induse de medicamente ale pielii și sclerei vor reveni la normal după terminarea tratamentului. 	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Acest efect este probabil să fie exacerbat de expunerea prelungită la soare.
Tendinita sau ruptura tendonului	Lfx, Mfx	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Pacienții cu ruptura completă de tendon trebuie trimiși pentru evaluare chirurgicală și reabilitare condusă de fizioterapie. 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expunerea prelungită la FQ (mai mult de 1 săptămână) crește riscul de tendinită și ruptură de tendon. 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. 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. 4. Expunerea la glucocorticoizi, atât sistemică, cât și cu aplicare locală, contribuie, de asemenea, la slăbirea tendoanelor și la creșterea riscului de ruptură a tendoanelor.

SNC: sistemul nervos central; ECG: electrocardiogramă; FQ: fluorochinolona; HIV: virusul imunodeficienței umane; UI: unități internaționale; iv: intravenos; ISRS: inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC: antidepresiv triciclic;

Medicamente: Am: Amikacinum; Amx: Amoxicilinum; Bdq: Bedaquilinum*; Cfz: Clofaziminum; CLV: Acidum clavulanicum; Cs: Cycloserinum; Dlm: Delamanidum; E: Ethambutolum; Eto: Ethionamidum*; H: Isoniazidum*; Lfx: Levofloxacinum; Lzd: Linezolidum; Mfx: Moxifloxacinum; Mpm: Meropenemum; Pa: Pretomanidum; PAS: Acidum para-aminosalicylicum; Pto: Protionamidum*; Trd: Terizidonum*; Z: Pyrazinamidum.

^a Listă medicamentelor, vezi <https://crediblemeds.org/>

Anexa 4. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase

Isoniazidum*
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 a Isoniazidum*.
Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a Isoniazidum*.
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.
Rifampicinum*
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 ₁₂ .
Pyrazinamidum
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.
Ethambutolum
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.
Fluorochinolone
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, Sucralfatum* pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacinum și medicamentele menționate).
Prelungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante perorale.
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 până la <30 kg	30 până la <35 kg	35 până la <50 kg	50 până la <65 kg	65 kg +
				comprimate	comprimate	comprimate	comprimate	comprimate
CDF (HR)		75/150	CDF	2	3	4	4	5
CDF (HRE)		75/150/275	CDF	2	3	4	4	5
CDF (HRZE)		75/150/400/275	CDF	2	3	4	4	5
Isoniazidum* (H)	4-6 mg/kg	300	separat	0.5	1	1	1	1.25
Rifampicinum* (R)	8-12 mg/kg	300	separat	1	1.5	2	2	2.5
Ethambutolum (E)	15-25 mg/kg	400	separat	1.5	2	3	3	4
Pyrazinamidum (Z)	20-30 mg/kg	400	separat	2	3	4	4	5
Pyrazinamidum (Z)	20-30 mg/kg	500	separat	1.5	2.5	3	3	4
Rifapentinum* (P)	Doză fixă	150	separat			8	8	8
Rifapentinum* (P)	Doză fixă	300	separat			4	4	4
Moxifloxacinum (M)	Doză fixă	400	separat			1	1	1

CDF pentru adulți (mg)	H	R	Z	E
CDF (HRZE)	75	150	400	275
CDF (HRE)	75	150		275
CDF (HR)	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 ^a

Medicamente grupa A	Formă farmaceutică (comprimate, diluate în 10 mL de apă, după caz)	Masa corporală					Comentarii
		30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 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 (M sau Mfx)	400 mg tab (40 mg/mL) Doza standard	1					-
	400 mg tab doze înalte ^c .	1 sau 1,5	1,5	1,5 sau 2	2		
Bedaquilinum* (B sau Bdq)	20 mg, comprimate dispersabile	20 comprimate, o dată pe zi timp de 2 săptămâni; apoi 10 comprimate o dată pe zi în zilele de luni, miercuri și vineri					-
	100 mg tab (10 mg/mL) ^d	4 comprimate o dată pe zi timp de 2 săptămâni; apoi 2 comprimate o dată pe zi în zilele de luni, miercuri și vineri					
	Comprimate de 100 mg (strategie alternativă de dozare)	2 comprimate o dată pe zi timp de 8 săptămâni, urmate de 1 comprimat o dată pe zi.					
Linezolidum (L sau Lzd)	20 mg/mL susp	15 ml	20 ml	-			-
	150 mg comprimat dispersabil de (15 mg/mL)	2	3	-			
	600 mg tab.	5 ml (0,5 tab) ^b	7,5 ml (0,75 tab) ^b	1			
	Comprimat de 600 mg (strategie alternativă de dozare pentru regimurile modificate de 9 luni)	1 comprimat o dată pe zi timp de 16 săptămâni, urmat de 0,5 comprimat o dată pe zi sau 1 comprimat în zilele de luni, miercuri și vineri, până la sfârșitul tratamentului.					
Medicamente grupa B	Formă farmaceutică	30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 kg	56–<70 kg	≥70 kg	Comentarii
	50 mg caps. sau tab ^e .	2					Pentru copii <24 kg, este preferată

Clofaziminum (C sau Cfz)	100 mg caps sau tab ^e .	1					utilizarea tabletei de 50 mg.
Cycloserinum sau Terizidonum* (Cs/Tz)	Capsulă mini de 125 mg (Cs) (12,5 mg/mL)	4	-				Pyridoxinum se administrează, de obicei, pentru reducerea toxicității Cycloserinum.
	250 mg caps	2	3				-
Medicamente grupa C	Formă farmaceutică	30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 kg	56–<70 kg	≥70 kg	Comentarii
Ethambutolum (E)	400 mg tab	2		3		4	-
Delamanidum (D sau Dlm)	25 mg comprimat dispersabil	2 comprimate 2ori pe zi		-			-
	50 mg tab ^f	1 tab 2 ori/zi		2 tab 2 ori pe zi			-
Pyrazinamidum (Z sau PZA)	400 mg tab (40 mg/mL)	3	4		5		-
	500 mg tab (50 mg/mL)	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					Se utilizează numai în asociere cu Acidum clavulanicum*
Meropenemum (Mpm)	1 g flacon (20 ml)	1 flacon de trei ori pe zi sau 2 flacoane de două ori pe zi					Se utilizează numai în asociere cu Acidum clavulanicum*
Amikacinum (Am)	500 mg/2 ml flacon	- ^g	3-4 ml	4 ml			Recomandat doar pentru adulți cu vârsta >18 ani.
Streptomycinum* (S)	1 g flacon	- ^g	Calculați în funcție de diluția utilizată				Recomandat doar pentru adulți cu vârsta >18 ani.
Ethionamidum* sau Protionamidum* (Eto/Pto)	125 mg comprimat dispersabil de (Eto), (12,5 mg/mL)	4	-				Deși se recomandă administrarea unei doze zilnice unice, pot fi administrate și două doze divizate pentru a crește tolerabilitatea tratamentului.
	250 mg tab	2	3		4		
Acidum para-aminosalicylicum (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	În mod uzual, administrarea se face în doze divizate. Doza completă poate fi administrată o singură dată pe zi, în cazul în care este bine tolerată.
Alte medicamente	Formă farmaceutică	30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 kg	56–<70 kg	≥70 kg	Comentarii
Isoniazidum* ^h ((INH sau H) (doze înalte)	100 mg comprimate dispersabile (dt) sau comprimate (tab) (10 mg/mL)	4	4,5	-			Pyridoxinum se administrează întotdeauna împreună cu doze mari de Isoniazidum* la copii (1–2 mg/kg) și la persoanele cu risc de reacții adverse (de exemplu, cele cu

				HIV sau malnutriție). La sugari, Pyridoxinum poate fi administrată ca parte a unui sirop multivitaminic.
	300 mg tab	1,5	2	-
Acidum clavulanicum*^h (Amoxicillinum +Acidum clavulanicum)	125 mg Acidum clavulanicum*, Amoxicillinum +Acidum clavulanicum (500/125 mg) tab	1 tab 2 ori pe zi sau 3 ori pe zi		Disponibil numai în combinație cu Amoxicillinum. Se administrează împreună cu fiecare doză de Imipenemum*/Cilastatinum (de două ori pe zi) sau Meropenemum (de trei ori pe zi).
Pretomanidum (Pa)	200 mg tab	1		În prezent, se utilizează doar ca parte a regimurilor BPaLM/BPaL

BPaL: Bedaquilinum*, Pretomanidum și Linezolidum; BPaLM: Bedaquilinum*, Pretomanidum, Linezolidum și Moxifloxacinum; HIV: virusul imunodeficienței umane; L/Mr/V: luni, miercuri și vineri;

^a 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 TB DR (actualizări din 2018 și 2020), Grupul de lucru global al OMS privind farmacocinetica și farmacodinamia (PK/PD) medicamentelor pentru tuberculoză și consultația de experți privind dozarea convocată de OMS în octombrie 2021, în urma reuniunii GDG privind TB la copii și adolescenți din iunie 2021.

^b 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).

^c 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.

^d 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.

^e 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.

^f Comprimatele de Delamanidum pentru adulți (50 mg) zdrobite și suspendate în apă s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele înghițite întregi.

^g 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 Lidocainum este recomandată pentru a reduce durerea la locul injectării.

^h Aceste medicamente sunt recomandate doar ca agent însoțitor (Amoxicillinum+ Acidum clavulanicum) 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	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Țintă: <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>Activitate: activitate bactericidă ridicată, dar poate dura 7-14 zile pentru a manifesta un efect bactericid.</p> <p>Activitate de sterilizare: Semnificativă; capabil să susțină reducerea duratei tratamentului.</p> <p>Timp de înjumătățire și excreție: 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 ne semnificativ.</p>
Rezistență încrucișată	A fost raportată rezistență încrucișată între Bedaquilinum* și Clofaziminum, prin rezistența mediata de pompa de eflux și alte mecanisme.
Doza	<p>Adulți: 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 (>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>Copii: nu există restricții de vârstă.</p> <p>Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții care necesită dializă renală.</p>
Administrare	<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 <1–3 ml de apă per comprimat (maximum 5 comprimate în 5 ml de apă) sau zdrobite și amestecate cu alimente.</p>
Forma farmaceutică	<p>Comprimat de 20 mg, dispersabil.</p> <p>Comprimate neacoperite de 100 mg</p>
Depozitarea	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C)
Absorbția perorală	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
Penetrarea în LCR	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.
Situații speciale	<ul style="list-style-type: none"> <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.

	<ul style="list-style-type: none"> • <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. • <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*.
Reacții adverse	<p>Toleranța generală: bine tolerată.</p> <p>Ocazional: 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>Mai puțin frecvente: Hiperuricemia, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în țesuturile corpului) și creșterea transaminazelor sunt un semnal precoce al riscului crescut de pancreatită.</p>
Contraindicații	<p>Hipersensibilitate la Bedaquilinum*.</p> <p>Utilizarea altor medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, Rifampicinum* și Carbamazepinum).</p> <p>Utilizați cu prudență în situații potențiale care pot crește intervalul QT: astfel de situații sunt pacienții cu vârsta > 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>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmie ventriculară semnificativă clinic; • un interval QTcF >500 msec (confirmat prin ECG repetat); • boli hepatice severe; sau • electroliți anormali.
Interacțiuni medicamentoase	<p>Metabolizat de CYP3A4 (citocromul p450).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea concomitentă cu Rifampicinum*, Rifapentinum*, Rifabutinum* reduce semnificativ concentrațiile de Bedaquilinum* (<50%). Alți inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, Efavirenzum*, Phenytoinum și glucocorticoizi) pot necesita, de asemenea, prudență și ajustarea dozei. • Inhibitorii CYP3A4 (de exemplu, medicamente antifungice azolice, unele macrolide și IP) pot crește nivelul de Bedaquilinum*. 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.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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, Metoclopramidum, Efavirezum*, Furosemidum, Hydrochlorothiazidum, Citalopramum*, Methadonum, antiaritmice și altele).
Monitorizarea	<ul style="list-style-type: none"> • În mod ideal, trebuie efectuat un ECG înainte de inițierea tratamentului și la cel puțin 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului. • Bedaquilinum* trebuie oprit dacă QTc > 500 msec, iar ECG-urile și nivelurile de potasiu trebuie monitorizate în mod regulat până când QTc revine la normal. • Se recomandă monitorizare mai frecventă dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice. • Testele funcției hepatice trebuie făcute la momentul inițial, apoi lunar.
Instruirea pacientului	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentul trebuie administrat întotdeauna cu alimente. ✓ Alcoolul trebuie evitat pe durata tratamentului. • Semnale de alarmă – pacientul trebuie să informeze imediat personalul medical dacă apar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Probleme cardiace: palpitații, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, leșin; ✓ Probleme hepatice (hepatotoxicitate): greață sau vărsături severe, dureri abdominale, icter, febră, slăbiciune, mâncărime, oboseală neobișnuită, pierderea poftei de mâncare, scaun deschis la culoare, urină închisă la culoare, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor.

Anexa 8. Caracteristicile preparatului Linezolidum (Lzd)

Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Țintă: 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>Activitate: Are activitate bactericidă precoce modestă in vitro și probabilă sterilizare și biodisponibilitate excelentă în țesuturi.</p> <p>Timpul de înjumătățire și excreție: 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>
Rezistența încrucișată	Rezistența încrucișată între Linezolidum și alte oxazolidinone la <i>M. tuberculosis</i> nu este pe deplin documentată.
Doza	<p>Adulți: 600 mg, o dată pe zi, doza zilnică superioară este de 1,2 g</p> <p>Copii: vezi PCN TB la copil</p> <p>Pyridoxinum: 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 Pyridoxinum (vitaminei B6) la adulți sau copii pe Linezolidum. Cu toate acestea, unele studii sugerează un efect asupra prevenirii mielotoxicității și ameliorării trombocitopeniei.</p>
Administrare	Perorală
Forma farmaceutică	<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>
Depozitarea	<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>
Absorbția perorală	Absorbția orală aproape completă.
Penetrarea în LCR	Are o penetrare excelentă în LCR și creier.
Situații speciale	<p>La pacienții cu afecțiuni hematologice preexistente, trebuie utilizat cu precauție extremă.</p> <p>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării: Studiile la animale au arătat dovezi ale unei apariții crescute a leziunilor fetale. Există date limitate la 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</p>

	<p>obișnuită pentru sugari.</p> <p>Utilizare în boli renale: Nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliții se pot acumula.</p> <p>Utilizare în boli hepatice: în ciuda metabolismului hepatic, este rareori asociat cu creșterea transaminazelor.</p> <p>Utilizare în diabetul zaharat: 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 perorali și Linezolidum.</p> <p>Utilizare la pacienții cu boală cerebrovasculară sau cardiovasculară, feocromocitom, sindrom carcinoid sau hipertiroidism netratat: Linezolidum poate exacerba simptomele acestor afecțiuni.</p> <p>Utilizare la pacienții cu depresie: 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>
Reacții adverse	<p>Toleranță generală: slab tolerată.</p> <p>Frecvent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greață, vărsături și diaree. • Mielosupresia, care se poate manifesta în primele 2 luni de tratament cu scăderea numărului de trombocite sau de leucocite și anemie. • Toxicitatea nervului optic și neuropatia periferică 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. <p>Ocazional: colită pseudomembranoasă, candidoză vaginală, hipoglicemie, sindrom serotoninergic și acidoză lactică; și aritmie (tahicardie), atacuri ischemice tranzitorii, pancreatită, convulsii.</p> <p>Mai puțin frecvente: sindrom Stevens-Johnson, angioedem și alopecie.</p>
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilitate la oxazolidinone. • Dacă pacientul ia un alt medicament inhibitor de MAO sau a utilizat unul în ultimele 14 zile, Linezolidum nu trebuie luat. • Trebuie utilizat cu prudență extremă cu antidepressive, antimigrene și alte medicamente. • Nu trebuie utilizat concomitent cu Stavudinum sau Didanosinum. • Trebuie utilizat cu precauție extremă cu Lamivudinum*, Zidovudinum* și Abacavirum*. • Trebuie să fie utilizat cu precauție extremă dacă Metforminum 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. • Nu trebuie administrat pacienților cu hipertensiune arterială necontrolată, feocromocitom, tireotoxicoză sau sindrom carcinoid.
Interacțiuni medicamentoase	<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>Risc crescut de pancitopenie: Zidovudinum* și Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum.</p> <p>Risc crescut de acidoză lactică: Metforminum, Stavudinum, Didanosinum, Lamivudinum*, Zidovudinum* și Abacavirum*.</p> <p>Risc crescut de sindrom serotoninergic: Deoarece Linezolidum este un</p>

	<p>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 Dextromethorphanum, Pseudoephedrinum, Diphenhydraminum sau Guaifenesinum*.</p>
Interacțiunile cu alimente	<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>Risc crescut de toxicitate cu tiramină: 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>
Monitorizarea	<p>Pacienții trebuie monitorizați pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • analiza generală a sângelui completă săptămânal în timpul perioadei inițiale, apoi lunar și ulterior după cum este necesar, pe baza simptomelor; și • pH, gap anionic și niveluri de lactat în cazul suspiciunii de acidoză lactică (hiperlactatemie, dacă lactat >2,0 mmol/L și acidoză lactică confirmată la >4,0 mmol/L), hipotensiune arterială, letargie sau agravare clinică fără o explicație clară.
Instruirea pacientului și de simptome alertă	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente. ✓ Se recomandă administrarea cu alimente dacă medicamentul irită stomacul. • Alimente și băuturi de evitat: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evitați consumul de alimente și băuturi bogate în tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii. • Medicație concomitentă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Asigurați-vă că medicul este informat dacă pacientul utilizează medicamente pentru răceală, congestie sau depresie. • Semnale de alarmă – pacientul trebuie să informeze imediat personalul medical dacă apar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dureri, amorțeli, furnicături sau slăbiciune la nivelul extremităților; ✓ Scaun de culoare închisă (tip gudron) sau diaree severă; ✓ Sângerări sau vânătăi neobișnuite; ✓ Oboseală sau slăbiciune neobișnuită; ✓ Dureri de cap, greață sau vărsături.

Anexa 9. Caracteristicile preparatului Delamanidum (Dlm)

Clasa medicamentelor: Nitroimidazole	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Țintă: peretele celular <i>M. tuberculosis</i>. Inhibă sinteza acidului metoximicol și ceto-micol, care sunt componente ale peretelui celular micobacterian.</p> <p>Activitate: 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>Timpul de înjumătățire și excreție: promedicamentul este activat de nitroreductaza micobacteriană și se leagă strâns de proteinele plasmatic. 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>
Rezistența încrucișată	Există informații limitate publicate despre mutațiile rezistente, frecvențele și corelarea acestora cu relevanța clinică.
Doza	<p>Adulți: 200 mg pe zi (doza zilnică superioară este de 200 mg).</p> <p>Copii: Fără restricție de vârstă. Comprimatele dispersabile sunt opțiunea preferată.</p> <p>Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiență 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>
Mod de administrare	<p>Perorală</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>
Forma farmaceutică	<p>Comprimat dispersabil de 25 mg.</p> <p>Comprimate filmate de 50 mg</p>
Depozitarea	Trebuie păstrat la temperatura camerei (15–25 °C) și în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.
Absorbția perorală	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.
Penetrarea în LCR	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.
Situații speciale	<p>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării: 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> <p>Utilizare în boală renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar Delamanidum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă.</p> <p>Utilizare în boli hepatice: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu</p>

	<p>insuficiență hepatică ușoară, dar Delamanidum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.</p> <p>Utilizare în bolile cardiace: 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 <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>Utilizare la pacienții subnutriți: Delamanidum este contraindicat la pacienții cu valori ale albuminei serice <2,8 g/mL. Cu toate acestea, studiile recente sugerează că nu există modificări legate de nivelurile de albumină. Utilizarea peste 6 luni și în combinație cu Bedaquilinum* este considerată sigură.</p>
Reacții adverse	<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, teroarea nocturne și durerile abdominale superioare.</p>
Contraindicații	<p>Hipersensibilitate la Delamanidum.</p> <p>Nivelurile albuminei serice <2,8 g/mL.</p> <p>Utilizați cu precauție la pacienții sensibili la lactoză.</p> <p>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmie ventriculară semnificativă clinic; • Interval QTcF >500 msec (confirmat prin ECG repetat); • boli hepatice severe; sau • electroliți anormali. <p>Utilizați cu prudență în situații care pot crește intervalul QT: La pacienții cu vârsta > 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>
Interacțiuni medicamentoase	<p>Potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament.</p> <p>Trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, Rifampicinum* și Carbamazepinum).</p> <p>Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, Ritonavirum) trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a ECG.</p> <p>Nu au fost găsite interacțiuni între Delamanidum, Dolutegravirum și principalele medicamente antiretrovirale.</p> <p>Delamanidum 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</p>

	<p>monitorizare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicamente anti-TB: fluorochinolone, Clofaziminum și Bedaquilinum*; și • medicamente auxiliare și comune: azoli, macrolide, Metoclopramidum, Efavirenzum*, Furosemidum, Hydrochlorothiazidum, Citalopramum*, Escitalopramum, Methadonum, antiaritmice și altele. <p>Administrarea concomitentă cu Cycloserinum poate crește riscul de evenimente adverse neuropsihiatrice, în special la copii.</p>
Interacțiunea cu alimente	Delamanidum trebuie luat cu alimente, iar alcoolul trebuie evitat.
Monitorizarea	<p>Înainte de a începe Delamanidum, 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>
Instruirea pacientului și simptome de alertă	<p>Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antecedente de probleme cardiace, atac de cord, sindrom QT lung congenital sau probleme cu ritmul cardiac; • boli hepatice sau renale; • HIV; sau • sarcina sau planificarea de a rămâne însărcinată.

Anexa 10. Caracteristicile preparatului Moxifloxacinum (Mfx)

Clasa medicamentelor: fluoroquinolone	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Ținta: 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>Activitate: Moxifloxacinum este considerată atât foarte bactericidă (are excelentă activitate bactericidă timpurie), cât și foarte sterilizantă. Pe baza datelor in vitro, activitatea antituberculoasă a Moxifloxacinum este mai mare decât a celorlalte fluoroquinolone actuale.</p> <p>Timpul de înjumătățire și excreție: 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>
Rezistență încrucișată	<p>În general, există un efect de clasă de rezistență încrucișată între fluoroquinolone <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 fluoroquinolone de a doua generație, cum ar fi Ofloxacinum. Modelul de rezistență sau sensibilitatea la anumite fluoroquinolone depinde de mutații punctuale specifice, care este subiectul cercetărilor în curs.</p>
Doza	<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>
Administrare	Perorală
Forma farmaceutică	<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>
Depozitarea	A se păstra la temperaturi sub 30 °C, ferite de lumină. Tabletele dispersabile trebuie păstrate într-un loc uscat.
Absorbția perorală	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.

Penetrarea în LCR	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.
Situații speciale	<p>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării: 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>Utilizare în boli renale: Excreția este nemodificată în timpul insuficienței renale; nu există date despre efectul dializei.</p> <p>Utilizare în boli hepatice: 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>Sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos sau utilizarea de steroizi: în aceste situații, există un risc crescut de leziuni ale tendonului sau aortei.</p> <p>Diabet: risc crescut de hipoglicemie.</p> <p>Sindrom QT lung (la pacient sau la un membru al familiei), hipokaliemie, malnutriție, hipotiroidism la pacienții cu vârsta > 60 de ani sau care iau mai multe medicamente pentru prelungirea intervalului QT: Risc crescut de prelungire a intervalului QTc.</p>
Reacții adverse	<p>Toleranță generală: în general bine tolerat, cu un potențial scăzut de toxicitate acută</p> <p>Uzuale: diaree, greață și balonare și artralgie.</p> <p>Ocazional: 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>Mai puțin frecvente: Neuropatie periferică; schimbări de dispoziție sau de comportament; insomnie; tulburări ale abilităților mentale; ruptura anevrismului de aortă și disecția aortică.</p>
Contraindicații	<p>Intoleranță la fluorochinolona.</p> <p>Utilizați cu prudență în situații care pot crește intervalul QT: Pacienți cu vârsta > 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 Delamanidum.</p> <p>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmie ventriculară semnificativă clinic; • un interval QTcF >500 msec (confirmat prin repetarea ECG); sau • niveluri anormale de electroliți.
Interacțiuni	Potențial scăzut de interacțiuni medicament-medicament (sistemul

medicamentoase	<p>citocromului P450 nu este implicat în metabolism). Utilizarea concomitentă de steroizi poate crește riscul de ruptură a tendonului. Produsele care conțin cationi multivalenți (inclusiv antiacide și cationi metalici) pot scădea absorbția.</p> <p>Warfarinum: efectul Moxifloxacinum poate fi sporit. Timpul de protrombină și INR trebuie monitorizate, la fel ca și sângerarea.</p> <p>Agenți antidiabetici: glicemia trebuie monitorizată cu atenție.</p> <p>Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu antiaritmice de clasa IA (de exemplu Quinidinum*, Ajmalinum și Disopyramidum) și clasa III (de exemplu, Amiodaronum, Dronedaronum și Sotalolum), deoarece efectul proaritmie poate fi intensificat.</p>
Interacțiunile cu alimente	<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>
Monitorizarea	<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 >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>
Instruirea pacientului și simptome de alertă	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente. ✓ Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (de exemplu, fier, magneziu) sau multivitaminele trebuie administrate la un interval de cel puțin 2 ore față de acest medicament. • Semnale de alarmă – pacientul trebuie să informeze imediat personalul medical în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Afectare musculoscheletală: durere, umflare sau ruptură de tendon (ex. la nivelul tendonului lui Ahile, cotului), dureri musculare sau articulare; ✓ Afectare gastrointestinală: diaree severă (apoasă sau sângeroasă); ✓ Afectare neurologică: convulsii, epilepsie, modificări de dispoziție sau comportament; ✓ Hipoglicemie: cefalee, senzație intensă de foame, transpirații, iritabilitate, amețeli, greață, tahicardie, anxietate sau tremor.

Anexa 11. Caracteristicile preparatului Levofloxacinum (Lfx)

Clasa medicamentelor: fluoroquinolone	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Ținta: metabolismul celular intern de <i>M. tuberculosis</i>. O fluorochinolona 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 topoisomereză 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>Activitate: Levofloxacinum este considerată atât foarte bactericidă (activitate bactericidă precoce excelentă), cât și foarte sterilizantă.</p> <p>Timpul de înjumătățire și excreție: Timpul de înjumătățire al Levofloxacinum este de 6-8 ore. Este excretat în principal nemodificat prin urină.</p>
Rezistență încrucișată	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.
Doza	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. Insuficiență renală sau dializă: 750-1000 mg/doză, de trei ori pe săptămână pentru clearance-ul creatininei <30 ml/min.
Metoda de administrare	Perorală
Forma farmaceutică	Comprimat dispersabil de 100 mg. Comprimat filmat 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).
Depozitarea	A se păstra la temperaturi sub 30 °C, la loc uscat, ferit de lumină.
Absorbția perorală	Absorbție perorală excelentă. 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 fluorochinolona.
Penetrarea în LCR	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.
Situații speciale	Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării: a fost asociat cu artropatia la modelele canine. Au existat mai multe raportări de cazuri de utilizare în

	<p>siguranță a fluorochinolonelelor la oameni în timpul sarcinii și alăptării.</p> <p>Utilizare în boli renale: Se recomandă ajustarea dozei dacă clearance-ul creatininei este <50 ml/min. Medicamentul nu este eliminat prin hemodializă; nu sunt necesare doze suplimentare după dializă.</p> <p>Utilizare în boli hepatice: Concentrațiile medicamentului nu sunt afectate de boala hepatică. Se presupune că este sigur în bolile hepatice severe.</p> <p>Sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos sau utilizarea de steroizi: Risc crescut de leziuni ale tendonului sau aortei.</p> <p>Diabet: Risc crescut de hipoglicemie.</p> <p>Sindromul QT lung (pacient sau membru al familiei), hipokaliemie, malnutriție, hipotiroidism la cei cu vârsta > 60 de ani, medicamente care prelungesc intervalul QT: Risc crescut de prelungire a intervalului QTc.</p>
Reacții adverse	<p>Toleranță generală: în general bine tolerat, cu potențial scăzut de toxicitate acută.</p> <p>Frecvente: diaree, greață și balonare și artralgie.</p> <p>Ocazional: 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>Mai puțin frecvente: Neuropatie periferică, modificări ale dispoziției sau comportamentului, insomnie și disecție aortică.</p>
Contraindicații	<p>Intoleranță la fluorochinolonă.</p> <p>Trebuie utilizat cu prudență în situații care pot crește intervalul QT: pacienți cu vârsta > 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 Delamanidum.</p> <p>Întrerupeți sau nu utilizați în prezența:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmie ventriculară semnificativă clinic; • un interval QTcF de >500 msec (confirmat prin ECG repetat); sau • niveluri anormale de electroliți.
Interacțiuni medicamentoase	<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>Warfarinum: 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>
Interacțiuni cu alimente	<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</p>

	<p>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>
Monitorizarea	<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 > 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>
Instruirea pacientului și simptome de alertă	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente. ✓ Antiacidele (în special cele care conțin aluminiu), suplimentele minerale (ex. fier, magneziu) sau multivitaminele trebuie administrate la un interval de minimum 2 ore înainte sau după administrarea acestui medicament. ✓ Medicamentul poate provoca fotosensibilitate; se recomandă utilizarea cremelor de protecție solară. • Semnale de alarmă – pacientul trebuie să informeze imediat furnizorul de servicii medicale în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Afectare musculoscheletală: durere, umflare sau ruptură de tendon (ex. tendonul lui Ahile, cot), dureri musculare sau articulare; ✓ Afectare gastrointestinală: diaree severă (apoasă sau sângeroasă); ✓ Afectare neurologică: convulsii, epilepsie, modificări de dispoziție sau comportament; ✓ Hipoglicemie: cefalee, foame intensă, transpirații, iritabilitate, amețeli, greață, tahicardie, anxietate sau tremor.

Anexa 12. Caracteristicile preparatului Pretomanidum (Pa)

Clasa medicamentelor: nitro-dihydro-imidazooxazole	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Ținta: Peretele celular al <i>M. tuberculosis</i> și metabolismul celular intern.</p> <p>Mecanism de acțiune:</p> <ul style="list-style-type: none"> Promedicament activat de enzima Ddn sau coenzima F420, generând metaboliți activi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Un derivat des-nitro induce oxid nitric, ucigând bacteriile active și latente, inclusiv în condiții anaerobe. ✓ Alți metaboliți inhibă biosinteza acidului micolic, afectând sinteza peretelui celular bacterian (implicând genele <i>fasI</i>, <i>fasII</i>, <i>efpA</i>, <i>iniBAC</i>, <i>cyd</i>). <p>Activitate:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bactericid, cu eficiență ridicată <i>in vitro</i> și capacitate de sterilizare demonstrată în regimurile BPaL/BPaLM. <p>Farmacocinetică:</p> <ul style="list-style-type: none"> Legare plasmatică: 86,4%. Timp de înjumătățire: 18 ore. Metabolism hepatic: mai multe căi, cu implicarea CYP3A4 în 20% din metabolizare. Excreție: ~53% urină, 38% fecale.
Rezistență încrucișată	Până în prezent, există informații limitate publicate despre mutațiile care pot duce la rezistență încrucișată, frecvența acestora, distribuția și corelarea cu relevanța clinică.
Doza	<p>Adulți: 200 mg o dată pe zi cu alimente (doza zilnică superioară este de 200 mg).</p> <p>Pretomanidum nu este recomandat de OMS pentru utilizare la persoanele cu vârsta <14 ani.</p>
Metoda de administrare	Peroral (se absoarbe mai bine cu alimente). Tabletele trebuie luate întregi; nu trebuie sparte, zdrobite sau mestecate.
Forma farmaceutică	Comprimate de 200 mg.
Depozitarea	Trebuie păstrat la temperaturi sub 30 °C și în ambalajul original.
Absorbția perorală	Absorbția este crescută atunci când este luată cu alimente bogate în calorii și grăsimi.
Penetrarea în LCR	Nu există date.
Situații speciale	<p>Utilizare în timpul sarcinii sau alăptării: Nu există studii disponibile privind utilizarea Pretomanidum 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. Pretomanidum trece în laptele matern.</p> <p>În prezent nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării.</p> <p>Utilizare în boli renale: Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica sunt necunoscute.</p> <p>Utilizare în bolile hepatice: Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica sunt necunoscute.</p> <p>Utilizare în bolile cardiace: Este un medicament care prelungește QTc; prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru prelungirea intervalului QTc.</p> <p>Utilizare la pacienții subnutriți: necunoscut.</p> <p>Utilizare după 6 luni: necunoscut.</p>

	Utilizați cu precauție în caz de rezistență confirmată sau suspectată la Delamanidum (rezistență încrucișată potențială).
Reacții adverse	<p>Toleranța generală: bine tolerată.</p> <p>Cele mai frecvente toxicități raportate legate de Pretomanidum au fost cefaleea (32%), greața (12%), dermatita de contact (11%), scăderea nivelului hemoglobinei (11%), diaree (9%) și amețeli (8%).</p> <p>Evenimente adverse de interes special: În studiile pe animale, efectele toxice atribuibile Pretomanidum 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 Pretomanidum și toxicitatea testiculară. Dovezile actuale sunt considerate suficiente pentru a aborda siguranța relativă a Pretomanidum (deși se crede că este puțin probabil să afecteze fertilitatea masculină).</p> <p>Alte evenimente adverse includ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsii; • prelungirea intervalului QT ECG: 5 msec în medie, fără consecințe clinic semnificative; • hepatotoxicitate (creștere a GGT); și • mielosupresie (anemie).
Contraindicații	În prezent este contraindicat la pacienții pentru care Bedaquilinum* sau Linezolidum sunt contraindicate.
Interacțiuni medicamentoase	<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, Rifampicinum* scade ASC a Pretomanidum cu 66%, iar Nevirapinum* scade ASC a Pretomanidum cu 35%.</p> <p>Trebuie utilizat cu prudență împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc.</p>
Interacțiunea cu alimente	Trebuie luat cu alimente; alcoolul trebuie evitat din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate
Monitorizarea	<p>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.</p> <p>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).</p>
Instruirea pacientului	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentul trebuie administrat împreună cu alimente. ✓ Comprimatul trebuie înghițit întreg, fără a fi zdrobit, mestecat sau rupt. ✓ Alcoolul trebuie evitat pe durata tratamentului. • Atenționări – pacientul trebuie să informeze furnizorul de servicii medicale în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Istoric de boli cardiace, infarct miocardic, sindrom QT lung congenital sau tulburări de ritm cardiac; ✓ Boală hepatică sau renală; ✓ Infecție cu HIV;

	✓ Sarcină sau intenția de a rămâne gravidă.
--	---

Anexa 13. Caracteristicile preparatului Clofaziminum (Cfz)

Clasa medicamentelor: Diarilchinoline	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Țintă: 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>Activitate: Studiile sugerează efect bactericid și sterilizant.</p> <p>Timpul de înjumătățire și excreție: 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>
Rezistență încrucișată	A fost raportată rezistență încrucișată între Bedaquilinum* și Clofaziminum prin rezistența mediată de pompa de eflux și altele.
Doza	<ul style="list-style-type: none"> • Adulți: 100 mg pe zi (doza zilnică superioară este de 100 mg). • Copii: Vezi Anexa manualului pentru benzile de greutate. • Insuficiență renală sau dializă: Nu este necesară ajustarea.
Mod de administrare	Peroral. 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.
Forma farmaceutică	Capsule sau comprimate 50 mg și 100 mg
Depozitarea	Trebuie păstrat sub 30 °C. Capsulele trebuie protejate de umiditate.
Absorbție perorală	70% absorbție după o doză perorală.
Penetrarea în LCR	Există date limitate disponibile cu privire la penetrarea în SNC.
Situații speciale	<p>Utilizarea în sarcină și alăptare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datele disponibile sunt limitate. • Administrarea este recomandată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale. • Medicamentul trece în laptele matern. Sugarii expuși intrauterin sau prin alăptare pot prezenta pigmentare mai accentuată. <p>Utilizarea în insuficiența renală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. • Doza nu este stabilită pentru insuficiența renală severă – se recomandă prudență. <p>Utilizarea în insuficiența hepatică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicamentul este metabolizat parțial hepatic. • Se recomandă prudență sau ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
Reacții adverse	<p>Toleranța generală: bine tolerată.</p> <p>Uzual: 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>Frecvente: prelungirea intervalului QT (10–20 msec).</p> <p>Mai puțin frecvente: fotosensibilitate, dureri abdominale și obstrucție sau sângerare, datorită depunerii de medicament și formării de cristale în mucoasa intestinală.</p>
Contraindicații	Alergie la Clofaziminum.
Interacțiuni medicamentoase	<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"> • medicamente antituberculoase: fluorochinolone, Bedaquilinum* și Delamanidum; și • medicamente auxiliare și comune: azoli, macrolide, Metoclopramidum, Efavirenzum*, Furosemidum, Hydrochlorothiazidum, Citalopramum*, Methadonum, antiaritmice și altele.
Interacțiunile cu alimente	A se administra cu masa, pentru a evita deranjarea stomacului și a îmbunătăți absorbția.
Monitorizarea	Monitorizați semnele și simptomele clinice. Efectuați ECG dacă alte medicamente care prelungesc intervalul QT sunt administrate concomitent.
Instruirea pacientului și simptome de alertă	<ul style="list-style-type: none"> • Administrare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se administrează împreună cu alimente pentru a reduce tulburările gastrice și a îmbunătăți absorbția. • Reacții adverse așteptate: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Poate provoca colorarea pielii și secrețiilor corporale în nuanțe de portocaliu, roz sau brun-negricios. ✓ Acest efect este reversibil după întreruperea tratamentului, însă poate persista timp de luni până la ani. ✓ Pacienții trebuie să evite expunerea directă la soare și să utilizeze creme de fotoprotecție cu factor ridicat. • Semnale de alarmă – pacientul trebuie să informeze imediat furnizorul de servicii medicale în caz de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dureri abdominale; ✓ Greață severă sau vărsături; ✓ Scaun de culoare neagră (melena); ✓ Diaree severă.

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. Chestionar de sănătate pentru pacienți (PHQ-9)

Cât de des v-au deranjat în ultimele 2 săptămâni următoarele probleme?

Marcați cu răspunsul corespunzător:

Problema	Deloc (0)	Câteva zile (1)	Mai mult de jumătate din zile (2)	Aproape în fiecare zi (3)
Puțin interes sau plăcere pentru activitățile dvs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stare depresivă, tristețe sau lipsă de speranță	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificultăți de a adormi, de a rămâne adormit sau somn excesiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oboseală sau lipsă de energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poftă de mâncare scăzută sau mâncat excesiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Păreră proastă despre dvs.; senzația că sunteți un ratat(ă) sau că ați dezamăgit familia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificultăți de concentrare, de ex. la citit ziarul sau uitat la TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mișcările sau vorbirea au fost atât de lente încât au fost observate de alții? Sau dimpotrivă – ați fost agitat(ă) sau neliniștit(ă) în așa măsură încât ați fost mai activ(ă) decât de obicei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gânduri că ar fi mai bine să fiți mort(ă) sau să vă răniți	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scor total = Adunarea valorilor din fiecare coloană				

Dacă unul sau mai multe dintre aceste probleme au fost prezente, vă rugăm să indicați cât de dificil v-a fost din cauza acestor probleme să vă faceți treburile zilnice (muncă, gospodărie, relații sociale):

- Nu a fost deloc dificil
 A fost puțin dificil
 A fost destul de dificil
 A fost foarte dificil

Scor PHQ-9	Severitatea depresiei	Intervenție sugerată
0–4	Niciuna – minimă	Nu este necesară intervenție
5–9	Ușoară	Repeți PHQ-9 la următorul control
10–14	Moderată	Elaborați un plan de tratament, luați în considerare consilierea psihologică, reevaluarea sau medicamentele antidepresive
15–19	Moderat severă	Prescrieți medicamente antidepresive și consiliere psihologică
20–27	Severă	Prescrieți medicamente antidepresive. Dacă nu există răspuns adecvat la tratament, referiți imediat pacientul la un specialist în sănătate mintală pentru consiliere

Anexa 16. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase

Medicamentele	Rezistență încrucișată
Rifampicinum*	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rifampicinum*</i> și <i>Rifabutinum*</i> au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
Isoniazidum*	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ethionamidum*/Protionamidum*</i> pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazidum*, dacă mutația inhA este prezentă.
Aminoglicozidele și polipeptidele	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Amikacinum</i> și <i>Kanamycinum*</i> prezintă rezistență încrucișată foarte ridicată între ele. • Între <i>Kanamycinum*/Amikacinum</i> și <i>Capreomycinum*</i> există rezistență încrucișată moderată, asociată cu mutația rrs; implicațiile clinice ale acestei constatări nu sunt complet cunoscute. • <i>Streptomycinum*</i> prezintă rezistență încrucișată redusă cu <i>Kanamycinum*/Amikacinum</i> și <i>Capreomycinum*</i>.
Fluorochinolonele	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolonele pot prezenta rezistență încrucișată variabilă între ele. • Datele <i>in vitro</i> sugerează că fluorochinolonele de generație mai veche (<i>Levofloxacinum</i>, <i>Gatifloxacinum*</i>, <i>Moxifloxacinum</i>) pot rămâne eficiente chiar și atunci când fluorochinolone de generație mai nouă (<i>Ofloxacinum</i>) prezintă rezistență, însă semnificația clinică a acestei observații rămâne necunoscută. • <i>Levofloxacinum</i> este enantiomerul biologic activ al <i>Ofloxacinum</i>; mutațiile care reduc sensibilitatea la <i>Ofloxacinum</i> vor reduce și sensibilitatea la <i>Levofloxacinum</i>. • În cazurile în care <i>Levofloxacinum</i> (fluorochinolon de generația a treia) prezintă rezistență, nu există dovezi clare privind eficacitatea fluorochinolonelor de generația a patra (<i>Moxifloxacinum</i>, <i>Gatifloxacinum*</i>), iar utilizarea lor în aceste situații nu este standardizată. • Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (ex. între <i>Moxifloxacinum</i> și <i>Gatifloxacinum*</i>).
Tioamidele	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ethionamidum*</i> și <i>Protionamidum*</i> au rezistență încrucișată 100%.
Thioacetazonum*	<ul style="list-style-type: none"> • Rezistența încrucișată la Isoniazidum*, <i>Ethionamidum*/Protionamidum*</i> și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
<p>Notă. <i>Ofloxacinum</i> este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, <i>Levofloxacinum</i> de generația a treia, <i>Moxifloxacinum</i> și <i>Gatifloxacinum*</i> sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.</p>	

Anexa 17. Controlul mediului în prevenirea și controlul tuberculozei

Sisteme de radiație ultravioletă germicidă în partea superioară a încăperilor (Upper-room GUV)

Definiție și scop: Sistemele GUV utilizează radiația ultravioletă (UV) pentru a distruge sau inactiva particulele infectate din aer. Aceste sisteme sunt instalate în partea superioară a încăperilor, creând o zonă de dezinfectare a aerului care reduce riscul transmiterii aerogene a *M. tuberculosis*.

Avantaje:

- Reduc riscul de infecție în zone cu risc înalt, mai ales acolo unde pot exista pacienți infectați neidentificați.
- Completează măsurile de ventilație și protecția respiratorie, fără a le înlocui.

Locuri recomandate pentru instalare:

- Unități de primire urgente și săli de așteptare din instituțiile medicale aglomerate.
- Centre și secții de tratament TB și TB multidrorezistentă (TB MDR).
- Cabine pentru inducerea sputei și spații de izolare.
- Locuri cu ventilație naturală limitată (ex. din cauza temperaturii scăzute).
- Spații fără sisteme mecanice HVAC adecvate.

Considerații tehnice:

- Eficacitatea depinde de calitatea echipamentului, întreținere, amplasare și amestecul aerului.
- Se folosesc lămpi speciale ce emit radiație UVC în intervalul 220-280 nm, precum:
 - ✓ Lămpi cu mercur la presiune joasă (254 nm)
 - ✓ Lămpi krypton-clor (222 nm)
 - ✓ Lămpi xenon pulsate (220–750 nm)
 - ✓ LED-uri specifice (260–280 nm)

Notă: Sistemele GUV trebuie să facă parte dintr-un pachet integrat de măsuri de prevenire și control al infecției, pentru a evita un fals sentiment de siguranță în absența controlului administrativ și a protecției respiratorii.

Ventilația pentru reducerea transmiterii *M. tuberculosis*

OMS recomandă utilizarea sistemelor de ventilație (naturală, mixtă, mecanică și recirculare a aerului prin filtre HEPA) în spațiile cu risc crescut de transmitere a tuberculozei. Ventilația favorizează mișcarea aerului pentru a elimina particulele infecțioase din încăperea și are ca scop obținerea unui număr suficient de schimburi de aer pe oră (ACH) pentru diluarea și eliminarea acestora.

- **Ventilația naturală** – aerul pătrunde prin uși și ferestre, mișcarea fiind determinată de vânt sau de diferența de densitate aer interior–exterior; eficiența depinde de condițiile de mediu.
- **Ventilația mecanică** – asigură aportul și/sau evacuarea aerului; poate fi combinată cu aer condiționat și filtrare (inclusiv HEPA) sau cu ventilație naturală (**ventilație mixtă**).

Atenție: Sistemele instalate greșit sau prost întreținute pot crește riscul de transmitere. Ventilația naturală, mixtă și mecanică pot fi la fel de eficiente dacă sunt corect proiectate, instalate și întreținute.

Schimburi de aer pe oră (ACH)

- **Definiție:** Numărul de ori în care volumul total de aer dintr-o încăperea este complet înlocuit într-o oră.
- **Importanță:** Diluează concentrația agenților patogeni aeropurtați și reduce riscul de transmitere.
- **Calcul:** Debit aer (m³/oră) ÷ Volum încăperea (m³).
- **Eficacitate (diluare, fără generare de aerosoli):**
 - ✓ 6 ACH → 99% particule eliminate în ~46 min; 99,9% în ~69 min.
 - ✓ 12 ACH → 99–99,9% particule eliminate în ~23–35 min (considerat adecvat).
 - ✓ 20 ACH → Permite reutilizarea încăperii în 15–20 min (ex. cabine de recoltare spută).

Ventilația naturală

- **Principiu:** Flux natural de aer determinat de diferențele de temperatură și presiune dintre interior și exterior (efect de coș/stack).
- **Avantaje:** Nu necesită electricitate, poate funcționa 24/24h, costuri reduse, poate atinge valori mari de ACH.
- **Limitări:** Depinde de condițiile climatice; vântul, ploaia sau schimbarea temperaturii pot afecta fluxul; uneori e nevoie de control al fluxului (dampere, obloane).
- **Recomandări pentru performanță optimă:**
 - ✓ Suprafața totală a deschiderilor (uși/ferestre) $\geq 20\%$ din suprafața podelei.
 - ✓ Deschideri pe pereți opuși (ventilație transversală).
 - ✓ Deschideri neobstrucționate și menținute deschise în timpul consultațiilor.
 - ✓ Nivelurile superioare ale clădirii sunt mai bine ventilate.
- **Organizarea încăperilor:**
 - ✓ Personalul medical trebuie așezat în zona cu aer curat.
 - ✓ Pacienții trebuie așezați lângă punctul de evacuare a aerului.
 - ✓ Aranjamentele se stabilesc după măsurători repetate la ore și sezoane diferite.

Ventilația mecanică se utilizează când ventilația naturală nu este fezabilă sau este nesigură (condiții meteorologice nefavorabile) și există resurse pentru instalare și întreținere.

- **Principiu:** Creează presiune negativă, determinând fluxul de aer din zone „curate” spre zone „contaminate”.
- **Tipuri:**
 - ✓ **Sisteme deschise:** Evacuă aerul contaminat spre exterior.
 - ✓ **Sisteme închise:** Recirculă aerul filtrat (HEPA) în interiorul clădirii.

HEPA (High Efficiency Particulate Air) filters - elimină particulele infecțioase din aerul recirculat.

- Utilizare: în cadrul ventilației mecanice (ca parte a sistemului centralizat); ca dispozitive portabile de filtrare în încăpere.
- Limitări: Nu asigură aport de aer proaspăt; se folosesc doar ca măsură suplimentară.
- **Întreținere:**
 - ✓ Instalare corectă, verificări periodice (manometru/dispozitiv de măsurare presiune).
 - ✓ Schimb conform instrucțiunilor producătorului.
 - ✓ Evitarea utilizării în sisteme ce recirculă aer din camere cu presiune negativă sau tratament, dacă nu există confirmarea producătorului privind eficiența în timp.
 - ✓ Evidență scrisă a mentenanței și monitorizării.

Atenție: Proiectarea, instalarea și întreținerea necorespunzătoare pot compromite funcționarea și pot crește riscul de transmitere.

Ventilația mixtă (hibridă) - combină ventilația naturală cu ventilația mecanică.

- **Componente posibile:**
 - ✓ **Ventilatoare cu elice** – cresc circulația aerului.
 - ✓ **Ventilatoare de evacuare** – creează presiune negativă și atrag aerul din exterior.
 - ✓ **Sisteme de răcire evaporative** – utile în zone calde pentru confort și ventilație.
- **Indicații:**
 - ✓ Zone unde ventilația naturală nu este suficientă (ex. vreme foarte rece).
 - ✓ Lipsa posibilității de ventilație mecanică completă.
- **Limitări:** În sezon rece, ferestrele/ ușile închise reduc ACH, fiind necesare ventilatoare de evacuare; Ventilatoarele de birou/podea/tavan nu asigură singure aport suficient de aer proaspăt sau evacuarea aerului spre exterior.
- **Recomandare:** Măsurarea regulată a ACH pentru alegerea și poziționarea optimă a echipamentelor.

Anexa 18. Fișa standardizată de audit medical pentru PCN „TUBERCULOZA LA ADULT”

Denumirea IMSP evaluată prin audit						
Data auditului						
Persoana responsabilă de completarea fișei (nume, prenume, telefon de contact)						
Data nașterii pacientului/pacientei (ZZ-LL-AAAA)						
Sex					Masculin <input type="checkbox"/> Feminin <input type="checkbox"/>	
Mediul de reședință a pacienței/lui					Urban <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>	
1.	Depistare și profilaxie	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentarii
1.1	Depistare activă în grupul de risc sporit pentru TB					
	Culegere anamneză				Examinarea fișei medicale	
	Examenul obiectiv				Examinarea fișei medicale	
	Examen radiologic al organelor cutiei toracice				Examinarea fișei medicale, TB 03	
	Testarea la infecția TB prin TCT/IGRA/TBST				Examinarea fișei medicale	
	Promovarea alimentației sănătoase, a modului sănătos de viață				Examinarea fișei medicale	
	Consilierea familiilor afectate privind reducerea consumului abuziv de alcool, tutun și droguri.				Examinarea fișei medicale	
1.2	Depistare pasivă la adresare cu simptome sugestive pentru TB					
	Anamneză și evaluarea factorilor de risc				Examinarea fișei medicale	
	Examenul obiectiv				Examinarea fișei medicale	
	Examenul paraclinic				Examinarea fișei medicale	
	Evaluare tabloul clinic				Examinarea fișei medicale	
	Analiza generală a sângelui				Examinarea fișei medicale	
	Examenul radiologic al organelor cutiei toracice				Examinarea fișei medicale	
	Examenul materialului biologic la MBT				Examinarea TB 05, TB 04, TB 03, SIME TB	
	Respectarea algoritmului examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei				Examinarea TB 05, TB 04, TB 03, SIME TB	
	Rezultatele examinării microbiologice sunt descrise				Examinarea fișei medicale	
	Informarea și testarea la marcherii HIV				Examinarea fișei medicale	
	Administrare tratament antibacterian nespecific dacă BAAR negativ				Examinarea fișei medicale	
	Evaluare clinică și radiologică post-tratament antibacterian				Examinarea fișei medicale, TB 03, SIME TB	
	CT pentru diagnostic diferențial (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	
1.3	Profilaxia specifică					

	Excluderea tuberculozei active prin anamneză, examen clinic, investigații radiologice și microbiologice înainte de inițierea tratamentului preventiv				Examinarea fișei medicale	
	Consilierea pacientului și a familiei privind beneficiile și riscurile tratamentului preventiv				Examinarea fișei medicale	
	Prescrierea tratamentului preventiv al tuberculozei				Examinarea fișei de tratament, TB 01	
	Asigurarea aderenței la tratament prin monitorizare regulată și suport pentru pacient				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea reacțiilor adverse și ajustarea conduitei terapeutice la necesitate				Examinarea fișei medicale	
1.4	Profilaxia nespecifică					
	S-a efectuat școlarizarea pacientului privitor la măsurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
2.	Diagnostic	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentarii
	Documentarea și raportarea cazului în registrele naționale TB				SIME TB	
2.1	Microbiologic conform algoritmului					
	S-au colectat două probe la BAAR, inclusiv una matinală?				Examinarea TB 05, TB 03, TB 04, SIME TB	
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF Ultra?				Examinarea TB 05, TB 03, TB 04, SIME TB	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB 06 TB 03, TB 04, SIME TB	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB 06 TB 03, TB 04, SIME TB	
2.2	Examen radiologic					
	Examenul radiologic al organelor cutiei toracice				Examinarea fișei medicale	
2.3	Consultația medicului infecționist în caz de co-infecție TB/HIV pentru inițierea și/sau monitorizarea TARV, profilaxia și tratamentul altor infecții oportuniste, după necesitate				Examinarea fișei medicale	
	Examinarea CD4 la persoane care trăiesc cu HIV (PTH)				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB 03, Rezultatul investigației	
	Prescrierea tratamentului profilactic cu Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum la PTH				Examinarea fișei medicale	
	Prescrierea TARV la PTH				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB 03	
2.4	S-au efectuat investigații paraclinice și de laborator?				Examinarea fișei medicale	
2.5	S-a efectuat consultația altor specialiști? (după 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	
3.	Tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentarii

	Consimțământul informat privind efectuarea tratamentului antituberculos semnat				Examinarea fișei medicale	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea fișei medicale, Examinarea F-027e	
	Prescrierea schemei și a regimului de tratament antituberculos conform PCN				Examinarea TB 01, SIME TB, TB 03	
	Modificarea schemei și a regimului de tratament antituberculos este justifică în documentația medicală				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
	Prezentarea cazului pacientului cu tuberculoză drogrezistentă (TB DR) la Comitetul Național de Management al TB DR pentru evaluarea, aprobarea schemei terapeutice și monitorizare				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB, Prezența deciziilor Comitetului de Management	
	Administrarea tratamentului antituberculos direct observat(DOT) sau video asistat (VST)				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
	Monitorizarea tratamentului antituberculos conform PCN				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
	Depistarea, monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse către secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a AMDM				Examinarea fișei medicale	
	Completarea zilnică a formularului 01, conform regimului indicat				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
	Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente				Examinarea fișei medicale	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea F-027e	
	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, TB 03	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandărilor PCN)				Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de devieri de la norma				Examinarea fișei medicale	
	Executarea recomandărilor Comitetului de Management				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Respectarea duratei tratamentului				Examinarea fișei medicale, TB 01, SIME TB	
4.	Aderenta la tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentarii
	Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei prin programe educaționale documentată				Examinarea fișei medicale	

	Asigurarea suportului motivațional (CNAM)				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Asigurarea suportului nutrițional și material, după necesități				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală, ONG-uri etc.) în scopul susținerii aderenței la tratament				Examinarea fișei medicale	
	Oferirea de consiliere psihologică individuală și familială				Examinarea fișei medicale	
	Asigurarea suportului social prin intermediul rețelei de lucrători sociali, ONG-uri și autorități locale (ex.: suport pentru acces la servicii, integrare socială, ect.)				Examinarea fișei medicale	
	Alte (specificați)				Examinarea fișei medicale	
5.	Examinarea contingentului	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentarii
5.1	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?				Examinarea fișei medicale	
5.2	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?				Examinarea fișei medicale	
5.3	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția tratamentului?				Examinarea fișei medicale	
6	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie/format electronic?				Examinarea fișei medicale, TB 01, Registru TB 03, SIME TB	
7	Respectarea măsurilor de control al infecției TB					

Ghid pentru pacient: Cum să învingi tuberculoza

În prezent, probabil, nu este persoană care să nu fi auzit despre tuberculoză. 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. Mulți știu despre existența medicamentelor antituberculoase, dar continuă să le fie teamă de această boală și 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 bolii. 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 destrucție 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. Astăzi, s-au dezvoltat metode moderne și rapide de diagnosticare a bolii și se produc medicamente eficiente în tratarea tuberculozei. Cu toate acestea, atunci când apar simptome suspecte de tuberculoză, multe persoane evită să meargă la medic sau solicită ajutor prea târziu, crezând că este doar o simplă răceală care va trece de la sine, ori recurg la remedii casnice.

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 ftiziopneumologului. Examinarea nu este dureroasă și include efectuarea unei anamneze (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 reprezintă combinația optimă de medicamente antituberculoase, stabilite pentru fiecare pacient în parte: tipul preparatelor, dozele și graficul de administrare, precum și durata tratamentului. Preparatele antituberculoase se iau sub supravegherea lucrătorului medical.

De ce se tuberculoza se tratează sub supraveghere?

La un anumit interval de timp după inițierea tratamentului, pacienții se simt mult mai bine și, din proprie inițiativă, pot întrerupe sau chiar opri complet administrarea medicamentelor 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 primi medicamente. Doar pacienții cu forme avansate de boală sau cu alte 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?

Tuberculoza se tratează 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, iar testele arată că micobacteria care a provocat boala este sensibilă la medicamente, atunci pacientul are așa-numita tuberculoză sensibilă la medicamente de primă linie, cunoscută și ca tuberculoză clasică. În acest caz, el va urma tratamentul cu preparate antituberculoase pe toată durata stabilită, respectând regimul (schema) prescrisă de medic.

Dacă micobacteria tuberculozei nu răspunde la preparatele antituberculoase de prima linie, adică pacientul este diagnosticat cu tuberculoză rezistentă la medicamente (TB DR), se recurge la preparate de linia a doua. Acestea sunt trei grupuri de medicamente care se prescriu în diferite combinații: bedaquilina, linezolid, levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina și altele. Aceste preparate sunt mai toxice și nu sunt potrivite pentru toți pacienții.

Cât timp se tratează tuberculoza?

- Există două 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 două 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 două 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 șase luni până la 18-20 de luni. Se efectuează cu medicamente de linia a doua. 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 trei medicamente. Acest tratament se efectuează, de asemenea, sub supraveghere directă și atât timp cât a fost recomandat/prescris de medic.

De ce nu trebuie întrerupt tratamentul înainte de termenul stabilit de medic?

La 3–4 săptămâni de la începutul tratamentului, pacienții cu tuberculoză se simt mult mai bine și, adesea, consideră că nu mai este nevoie să continue administrarea medicamentelor. Dar micobacteria tuberculozei este un inamic perfid, îngrozitor și viabil și 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 șansele de vindecare vor fi mai mici. Dacă tratamentul este întrerupt sau abandonat de un pacient cu tuberculoză rezistentă la medicamente, boala poate căpăta o formă de tuberculoză cu rezistență extinsă la preparatele antituberculoase (TB XDR), care este incurabilă și poate duce foarte rapid la decesul bolnavului.

Ce se întâmplă dacă nu ne tratăm tuberculoza?

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 singur de grijă. Slăbit și neputincios, acesta poate trăi câțiva ani, timp în care îi va infecta și pe cei din jur. Depinde de fiecare în parte dacă se lasă învins de boală, punându-și viața sa și pe cea a altora în pericol, sau dacă urmează tratamentul, continuând să se bucure de fiecare zi, să muncească, să crească copii și să petreacă timp 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, tratamentul va fi început fără întârziere și urmat în strictă corespundere cu indicațiile prescrise 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!). Nu luați decizii singuri – consultați-vă cu medicul!
- 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.

Depinde de alegerea dumneavoastră de a urma tratamentul și a învinge boala!

BIBLIOGRAFIE

1. Best Practices for Clinical Management of Tuberculosis with Expanded Resistance: A Field Guide. Cleveland, OH, USA: The BETTER Project, First edition, December 2024 (<https://www.spotlightnsp.co.za/wp-content/uploads/2025/03/better-field-guide-december-2024.pdf>)
2. 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>)
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 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>)
5. Guidance on social protection for people affected by tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240089327>)
6. Ghid „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente”. Chișinău, 2012.
7. Ghid „Organizarea și desfășurarea screening-ului sistematic și a tratamentului preventiv al tuberculozei”. Chișinău 2023
8. Ghid „Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase”. Chișinău 2025
9. 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
10. Protocolul clinic național „Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2023.
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240096196>)
12. WHO operational handbook on tuberculosis Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097773>)
13. 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>)
14. 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>)
15. 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>)
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984>)
17. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240110991>)
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>)

19. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2024
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240089501>)
20. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>)
21. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis: module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240108141>)
22. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2024
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240087002>)
23. WHO operational handbook on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities: mental health conditions. Geneva: World Health Organization; 2023
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240082557>)
24. Operational handbook on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities, 3rd ed, Geneva: World Health Organization; 2024
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240091290>)
25. Operational handbook on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities, 3rd ed, Geneva: World Health Organization; 2025
(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240103276>)