

## Standardele Uniunii Europene de îngrijire a tuberculozei – actualizare 2017

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și Societatea Europeană de Boli Respiratorii (*European Respiratory Society* – ERS) au elaborat 21 de standarde centrate pe pacient, menite să îndrume clinicienii și lucrătorii din domeniul sănătății publice în munca lor și să asigure rezultate optime în diagnosticarea, tratarea și prevenirea tuberculozei (TBC) în Europa. În 2017, Standardele Uniunii Europene de îngrijire a tuberculozei (*European Union Standards for Tuberculosis Care* – ESTC) au fost actualizate pentru a încorpora cele mai noi progrese tehnologice și recomandări internaționale pentru diagnosticarea, tratarea și prevenirea TBC.

### Pentru a progresa în direcția eliminării TBC în Uniunea Europeană sunt necesare standarde mai înalte

#### *De ce sunt necesare standarde adaptate pentru UE?*

Standardele internaționale de îngrijire a tuberculozei (*International Standards for Tuberculosis Care* – ISTC) au fost publicate în 2006 și actualizate ulterior în 2009 și 2014. Standardele ISTC descriu un nivel de îngrijire a pacienților cu TBC care este larg acceptat, însă se concentrează pe medii în care povara bolii este ridicată, iar persoanele au venituri mici.

În UE/SEE, contextul epidemiologic și disponibilitatea resurselor financiare sunt diferite:

- povara este la un nivel scăzut/intermediar, dar eterogenă;
- prevenirea și controlul TBC au o tradiție îndelungată;
- sunt disponibile resurse;
- este necesar să se asigure utilizarea optimă a acestor resurse;
- serviciile pentru TBC sunt integrate în sistemul sanitar;
- fiecare pacient are dreptul de a avea acces la cea mai bună îngrijire posibilă.

### ESTC sunt standarde centrate pe pacient, concepute pentru clinicieni și pentru lucrătorii din domeniul sănătății publice

#### *Cum au fost elaborate și actualizate ESTC?*

În acest efort de colaborare, ERS și-a asumat responsabilitatea pentru elaborarea și actualizarea standardelor clinice, iar ECDC a elaborat și a actualizat standardele referitoare la sănătatea publică. Activitatea de elaborare și de actualizare a beneficiat de îndrumarea unui grup de lucru format din experți internaționali, reprezentând diferite domenii de specializare, din organizații și din reprezentanți ai pacienților cu TBC. Dovezile au fost analizate în contextul ghidurilor internaționale publicate. Un comitet de redactare a elaborat un proiect al documentului, care ulterior a fost revizuit și aprobat de către grupul de lucru. ESTC au fost elaborate și actualizate pentru a completa ISTC și celelalte ghiduri existente.

### O resursă ușor de utilizat pentru asigurarea unor rezultate optime în diagnosticarea, tratarea și prevenirea TBC

#### Justificarea ESTC

Standardele Uniunii Europene de îngrijire a tuberculozei (ESTC) încearcă să elimine lacunele existente în gestionarea cazurilor de TBC din Uniunea Europeană/Spațiul Economic European (UE/SEE).

Obiectivul ESTC este acela de a oferi experților în domeniul sănătății publice, clinicienilor și programelor de îngrijire a sănătății un set structurat de standarde bazate pe dovezi, care descriu cerințele minime pentru asigurarea unui nivel optim de îngrijire, prevenire și control al TBC.

### Pentru mai multe informații

ECDC este o agenție a Uniunii Europene care are mandatul de a identifica bolile infecțioase, de a le evalua și de a informa cetățenii cu privire la amenințările pe care le reprezintă acestea pentru sănătatea umană. Agenția sprijină activitatea autorităților din domeniul sănătății publice din statele membre ale UE/SEE.

[www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis](http://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis)

ERS este cea mai prominentă organizație profesională din Europa în domeniul său, având peste 30 000 de membri în 160 de țări. ERS încearcă să alina suferința cauzată de bolile respiratorii și să promoveze sănătatea pulmonară prin cercetare, prin schimburi de cunoștințe și prin educație medicală și publică.

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)

## Standarde pentru diagnosticarea tuberculozei

### Standardul 1

Toate persoanele care prezintă semne, simptome, antecedente sau factori de risc compatibili cu tuberculoza trebuie să fie evaluate pentru tuberculoză pulmonară și/sau extrapulmonară.

### Standardul 2

De la toți pacienții (adulți, adolescenți și copii care pot să producă spută) suspecți de tuberculoză pulmonară trebuie să se recolteze cel puțin două specimene de spută care să fie trimise la examinare microscopică și unul pentru testare rapidă, în vederea identificării tuberculozei și a rezistenței la medicamente cu ajutorul unui test molecular (rapid) recomandat pe plan internațional. Proba trebuie să fie trimisă pentru cultură lichidă și, în caz de rezultat pozitiv, pentru testarea pe cultură a sensibilității la medicamente (DST) într-un laborator care lucrează pe baza unui sistem de asigurare a calității. Dacă este posibil, trebuie să se obțină cel puțin un specimen recoltat dimineața devreme. Se poate utiliza și radiografia toracică.

### Standardul 3

De la toți pacienții (adulți, adolescenți și copii) suspecți de tuberculoză extrapulmonară trebuie să se preleveze specimene corespunzătoare de la locurile de apariție suspectate, pentru testare microbiologică (microscopie, teste moleculare rapide, cultură, identificarea speciei, DST cu teste moleculare rapide și cu tehnici pe cultură) și examen histopatologic în laboratoare care lucrează pe baza unui sistem de asigurare a calității.

### Standardul 4

De la toate persoanele la care rezultatele radiografiilor toracice sugerează prezența tuberculozei pulmonare trebuie să se recolteze specimene de spută care să fie trimise la examinare microscopică, teste moleculare rapide, cultură, identificarea speciei și DST cu teste moleculare rapide și cu tehnici pe cultură, într-un laborator care lucrează pe baza unui sistem de asigurare a calității.

### Standardul 5

Diagnosticul tuberculozei pulmonare cu cultură negativă trebuie să se bazeze pe următoarele criterii: toate testele bacteriologice să fie negative (inclusiv examenele directe ale frotiului de spută, culturile și testele moleculare rapide); rezultatele radiografiilor toracice să fie compatibile cu tuberculoza; și să nu existe răspuns la un studiu cu agenți antimicrobieni cu spectru larg (notă: deoarece fluorochinolonele sunt active împotriva complexului *M. tuberculosis* și pot provoca îmbunătățirea tranzitorie a stării persoanelor cu tuberculoză, utilizarea acestora trebuie evitată). În cazul persoanelor grav bolnave sau despre care se știe sau se suspectează că sunt infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) ori care suferă de orice afecțiune care compromite imunitatea, trebuie să se accelereze evaluarea în vederea stabilirii diagnosticului, iar dacă dovezile clinice sugerează puternic tuberculoza, trebuie să se înceapă un ciclu de tratament antituberculos.

## Cerințe specifice pentru UE

Pentru a se asigura un diagnostic de calitate atât în cazul tuberculozei pulmonare, cât și al celei extrapulmonare, trebuie să se obțină probe adecvate pentru examinare bacteriologică. După caz, trebuie să se utilizeze inducerea sputei, bronhoscoopia și lavajul bronhoalveolar, spălarea gastrică, biopsia sau aspirația cu ac fin [1]. Probele trebuie prelucrate cu ajutorul instrumentelor de diagnosticare disponibile [2] și completate prin investigații imagistice (radiografie, ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică, tomografie computerizată cu emisie de pozitroni) și prin alte examinări necesare, efectuate în conformitate cu ghidurile bazate pe dovezi [2-4].

OMS a recomandat efectuarea de teste moleculare rapide [5], culturi și DST pe fiecare probă prelevată de la pacienții cu tuberculoză pulmonară și extrapulmonară suspectată, inclusiv pe probele obținute în timpul intervențiilor chirurgicale sau al altor proceduri invazive, care de obicei sunt examinate histologic. Prin urmare, chirurgii trebuie sfătuiți să păstreze o probă biologică în ser fiziologic pentru examinări microbiologice și teste de biologie moleculară și una în formalină pentru examinări histopatologice.

### Standardul 6

La toți copiii suspecți de tuberculoză intratoracică (cu localizare pulmonară, pleurală și în ganglionii mediastinali sau hilari) trebuie să se obțină confirmarea bacteriologică prin examinarea unor probe biologice adecvate (spută expectorată sau indusă, secreții bronhice, lichid pleural, spălături gastrice sau biopsie endoscopică ghidată cu ultrasunete) prin examen microscopic pe frotiu, teste moleculare rapide, identificarea speciei și DST cu tehnici pe

cultură, realizate într-un laborator care lucrează pe baza unui sistem de asigurare a calității [3, 5-9]. În cazul unor rezultate bacteriologice negative, diagnosticul de tuberculoză trebuie să se bazeze pe prezența anomaliilor caracteristice tuberculozei pe radiografia toracică sau pe alte investigații imagistice, pe expunerea la un caz infecțios în trecut, pe o dovadă a infecției cu bacilul tuberculozei [rezultat pozitiv la testul cutanat la tuberculină (TCT) și/sau la testul de eliberare de interferon gamma (IGRA)] [5, 10-13] și/sau pe observații clinice sugestive pentru tuberculoză [3]. De la copiii suspecți de tuberculoză extrapulmonară trebuie să se obțină specimene corespunzătoare din locurile de apariție suspectate, pentru a se efectua examene microscopice, testele moleculare rapide recomandate, identificarea speciei și DST cu tehnici pe cultură, precum și examenul histopatologic [5, 14, 15].

## Standarde pentru tratamentul tuberculozei

### Standardul 7

Orice practician care tratează un pacient bolnav de tuberculoză își asumă o responsabilitate importantă față de sănătatea publică, și anume pe aceea de a împiedica transmiterea infecției mai departe și dezvoltarea rezistenței la medicamente. Pentru a se achita de această responsabilitate, practicianul, în colaborare cu autoritățile din domeniul sănătății publice, trebuie: 1) să prescrie o schemă de tratament adecvată (bazată pe rezultatele DST genotipice și/sau fenotipice); 2) să investigheze contactii; 3) să evalueze și să promoveze respectarea tratamentului de către pacient, folosind o abordare centrată pe pacient în colaborare cu membrii familiei, cu serviciile de sănătate publică locale și/sau comunitare și cu organizațiile societății civile; și 4) să monitorizeze rezultatele tratamentului [2, 16, 17].

### Standardul 8

Toți pacienții (inclusiv cei coinfectați cu HIV) care nu au fost tratați anterior și nu prezintă rezistență la medicamente (evaluată prin teste adecvate) trebuie să primească o schemă de tratament de linia întâi acceptată pe plan internațional, utilizând medicamente cu biodisponibilitate cunoscută. Faza inițială presupune 2 luni de izoniazidă (H), rifampicină (R), pirazinamidă (Z) și etambutol (E). În faza de continuare trebuie să se administreze izoniazidă și rifampicină timp de 4 luni (2HRZE/4HR). Dozele de medicamente antituberculoase trebuie să fie conforme cu recomandările internaționale. Combinațiile în doză fixă de două medicamente (izoniazidă și rifampicină), trei medicamente (izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă) și patru medicamente (izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol) pot să reprezinte o formă mai convenabilă de administrare a medicamentelor.

### Standardul 9

Abordarea tratamentului trebuie să fie centrată pe pacient, bazată pe nevoile acestuia și pe respectul reciproc dintre pacient și furnizorul serviciilor medicale, în cazul tuturor pacienților.

### Standardul 10

Răspunsul la terapie al pacienților cu tuberculoză pulmonară trebuie monitorizat cel puțin prin microscopie pe frotiu și prin cultură efectuate la încheierea fazei inițiale a tratamentului (două luni în cazul tuberculozei sensibile la medicamente). Dacă frotiul și/sau cultura de spută sunt pozitive la încheierea fazei inițiale, trebuie efectuate cu promptitudine teste moleculare pentru rezistența la medicamente și DST suplimentare. La pacienții cu tuberculoză extrapulmonară și la copiii care nu pot produce spută, răspunsul clinic la tratament se evaluează obiectiv (greutate, markeri ai inflamației și repetarea investigațiilor imagistice).

## Cerințe specifice pentru UE

Monitorizarea tratamentului trebuie să respecte ghidurile internaționale [2, 3, 6-8, 18-20]. În Uniunea Europeană, țările dispun de resurse care le permit să efectueze această monitorizare lunar. În cazurile de tuberculoză multirezistentă (TBC-MDR), această monitorizare lunară trebuie să se facă pe bază de frotiu și cultură de spută [21, 22].

### Standardul 11

Trebuie evaluată probabilitatea de rezistență la medicamente, ținând cont de istoricul tratamentelor anterioare, de expunerea la un posibil caz sursă de tuberculoză rezistentă la medicamente și de prevalența rezistenței la medicamente în comunitate, în special în cazul pacienților la care boala nu a fost confirmată bacteriologic sau pentru care nu pot fi efectuate teste de sensibilitate la medicamente. La toți pacienții definiți în standardele 2-4 și 8 trebuie să se efectueze teste rapide (testarea rezistenței genotipice la rifampicină și la izoniazidă și testarea rezistenței genotipice/fenotipice la medicamentele de linia a doua în cazul pacienților cu rezistență la rifampicină sau cu tuberculoză multirezistentă). În plus, trebuie să se înceapă imediat consilierea și educarea tuturor pacienților cu tuberculoză, pentru a se reduce la minimum potențialul de transmitere. Trebuie să se aplice măsuri

de control al infecției adecvate cadrului de tratament, conform recomandărilor din standardul ESTC 20 privind sănătatea publică.

## Standardul 12

Pacienții care au sau este foarte probabil să aibă tuberculoză cauzată de organisme rezistente la medicamente [în special rezistente la rifampicină, multirezistente (MDR) sau extensiv rezistente (XDR)] trebuie să primească scheme de tratament individualizate, care să conțină medicamente antituberculoase de linia a doua și medicamente adjuvante. Tratamentul ales trebuie să aibă la bază modele confirmate de sensibilitate la medicamente. Schemele de tratament empirice pot avea ca efect o rezistență crescută și nu sunt recomandate decât în cazul tuberculozei cu cultură negativă.

În funcție de modelul de sensibilitate la medicamente, trebuie să se administreze tratament cu cel puțin cinci medicamente antituberculoase eficiente, timp de minimum 20 de luni [5]. În cazul în care pacientul îndeplinește criteriile de eligibilitate pentru schema standard de tratament a tuberculozei multirezistente (TBC-MDR), care are o durată mai mică (9-11 luni), se poate utiliza această schemă.

## Cerințe specifice pentru UE

Deoarece tratamentul tuberculozei MDR/XDR reprezintă adesea ultima șansă de asigurare a vindecării și a supraviețuirii pacienților, este necesară o gamă completă de măsuri centrate pe pacient, care să cuprindă consiliere, observare și susținerea tratamentului, precum și sprijin psihosocial pentru a asigura respectarea tratamentului [5, 23-25]. Acesta este un aspect deosebit de important, având în vedere să acești pacienți aparțin adesea unor categorii defavorizate din punct de vedere social și economic.

Pentru tratarea TBC-MDR nu se administrează niciun medicament bolnavilor cu rezistență documentată (fie prin DST moleculară, fie fenotipică), ci trebuie să se testeze sensibilitatea la medicamentele de linia a doua, pentru a se confirma modelul de rezistență la medicamente și a se putea alege tratamentul corect.

În UE/SEE, testarea sensibilității la etambutol este considerată de încredere atunci când este efectuată în laboratoare care lucrează pe baza unui sistem de asigurare a calității [26]. Testarea sensibilității la pirazinamidă poate fi efectuată prin teste genotipice (detectarea unor mutații în gena *pnca*) sau fenotipice [sisteme automate de cultivare (în mediu lichid)].

Schema de tratament individualizată trebuie să cuprindă cel puțin cinci medicamente antituberculoase eficiente în faza intensivă, printre care pirazinamidă și patru medicamente principale de linia a doua. Medicamentele trebuie să fie alese astfel: unul din grupa A, unul din grupa B și cel puțin două din grupa C (tabel). Dacă nu se poate obține un minimum de cinci medicamente eficiente pentru tuberculoză din medicamentele incluse în grupele A-C, se pot adăuga un agent din grupa D2 și alți agenți din grupa D3, pentru a se ajunge la un total de cinci. În cazul în care nu se poate utiliza pirazinamida (de exemplu, din motive de rezistență sau de toxicitate), se poate adăuga un agent suplimentar din grupa C sau D, pentru o schemă de tratament mai puternică. Durata totală a tratamentului este de 20-24 de luni, cu recomandarea ca faza intensivă să dureze 8 luni [5].

La pacienții cu tuberculoză rezistentă la rifampicină sau multirezistentă care nu au fost tratați anterior cu medicamente de linia a doua și la care rezistența la fluorochinolone și la agenții injectabili de linia a doua a fost exclusă sau este considerată foarte puțin probabilă se poate utiliza schema mai scurtă de tratament a TBC-MDR, de 9-11 luni, recomandată de OMS, în locul schemei individualizate convenționale [5, 25, 27].

În cazul pacienților care suferă de TBC-XDR sau care prezintă tulpini rezistente la fluorochinolone sau la agenții injectabili de linia a doua este necesar un tratament cu medicamente noi, precum bedaquilina și delamanidul, împreună cu medicamente repoziționate, precum linezolidă și clofazimina, și cu medicamente de linia a doua la care tulpina de *M. tuberculosis* este susceptibilă de a fi sensibilă [28, 29]. Medicamentele noi și repoziționate pot fi avute în vedere și pentru pacienții care prezintă evenimente adverse grave legate de fluorochinolone sau de medicamentele injectabile de linia a doua.

Evenimentele adverse apărute după prescrierea medicamentelor de linia a doua trebuie să fie gestionate în conformitate cu recomandările internaționale, cu scopul de a limita probabilitatea pierderii unui medicament eficient din cauza acestor evenimente [2].

Evenimentele adverse, la fel ca decizia de inițiere, de modificare sau de întrerupere a unei scheme de tratament cu medicamente de linia a doua, trebuie să fie gestionate de o echipă de experți (de exemplu, „TB Consilium” sau un organism similar) și nu de medici individuali, pentru a se reduce la minimum greșelile și a se împărți responsabilitățile, precum și pentru a se face schimb de experiență și de cunoștințe [28, 30, 31]. Trebuie să se depună toate eforturile pentru a se evita dezvoltarea unei rezistențe suplimentare la medicamente.

OMS a sugerat că, pe lângă chimioterapie, anumite cazuri de tuberculoză pulmonară se pot trata și chirurgical, de exemplu în cazul cavităților mari limitate la un singur lob [23]. Sunt necesare cercetări suplimentare în această direcție.

### Clasificarea medicamentelor antituberculoase conform Organizației Mondiale a Sănătății [23]

Grupă	Medicamente	Abreviere	
A. Fluorochinolone	Levofloxacină Moxifloxacină Gatifloxacină	Lfx Mfx Gfx	
B. Injectabile de linia a doua	Amikacină Capreomicină Kanamicină (Streptomicină)	Am Cm Km (S)	
C. Alți agenți principali de linia a doua	Etionamidă/Protionamidă Cicloserină/Terizidonă Linezolidă Clfazimină	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz	
D. Agenți adjuvanți (nu fac parte din schema de tratament principală pentru TBC-MDR)	D1	Pirazinamidă Etambutol Izoniazidă în doză mare	Z E H (doză mare)
	D2	Bedaquilină Delamanid	Bdq Dlm
	D3	Acid p-aminosalicilic Imipenem-cilastatină Meropenem Amoxicilină-clavulanat (Tioacetazonă)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

### Standardul 13

În cazul tuturor pacienților trebuie să se păstreze o evidență scrisă sau electronică a tuturor medicamentelor administrate, a monitorizării tratamentului (inclusiv a răspunsului bacteriologic), a reacțiilor adverse și a rezultatelor tratamentului.

### Cerințe specifice pentru UE

La primul contact cu fiecare pacient trebuie să se obțină și să se consemneze în fișa medicală toate antecedentele clinice și sociale legate de tuberculoză. Acest istoric trebuie să includă informațiile disponibile privind diagnosticul anterior, tratamentul (schemă de tratament, doze, durată, modificări ale schemei etc.) și respectarea tratamentului, precum și informații complete privind bacteriologia la stabilirea diagnosticului și în timpul monitorizării (frotiu de spută, cultură și identificarea speciei, testarea sensibilității la medicamente de prima și a doua linie). Aceste informații trebuie consemnate în documentația eliberată pacientului (scrisoare de externare, formular de transfer sau document echivalent) pentru a facilita continuarea îngrijirii dacă pacientul se transferă/este transferat într-o altă unitate sanitară [32, 33].

## Standarde pentru abordarea infecției cu HIV și a comorbidităților

### Standardul 14

Tuturor pacienților cu tuberculoză sau suspecți de tuberculoză trebuie să li se ofere consiliere cu privire la HIV și să li se recomande efectuarea testului HIV. Testarea are o importanță deosebită ca parte a managementului de rutină al tuturor pacienților din zone cu prevalență ridicată a infecției cu HIV în populația generală, precum și dacă pacientul face parte dintr-o populație cu risc crescut sau prezintă simptome și/sau semne ale unor afecțiuni asociate infecției cu HIV. Având în vedere interacțiunea strânsă dintre tuberculoză și infecția cu HIV, se recomandă abordări integrate pentru prevenirea și tratamentul ambelor infecții [34].

### Standardul 15

Toți pacienții cu tuberculoză și infecție cu HIV trebuie evaluați cu atenție: se recomandă terapie antiretrovirală la toți pacienții cu tuberculoză care sunt seropozitivi. Tratamentul antituberculos trebuie început imediat, iar cel antiretroviral trebuie prescris cât mai curând posibil.

## Standardul 16

Trebuie să se ofere tratament preventiv persoanelor coinfectate cu HIV care, după o evaluare atentă, obțin un rezultat pozitiv la testul (TCT și/sau IGRA) de prezență a unei infecții latente cu *M. tuberculosis*, dar nu au tuberculoză activă.

### Cerințe specifice pentru UE

Deoarece coinfecția cu HIV crește probabilitatea apariției tuberculozei active în urma infectării, persoanele seropozitive HIV care au fost în contact cu un caz index infectat cu o tulpină de TBC-MDR ar trebui să facă mai întâi obiectul unei evaluări individuale a riscului. Persoanele pentru care dovezile indică o infecție latentă trebuie să fie monitorizate și urmărite clinic în mod regulat [35].

Tratamentul preventiv trebuie să ia în considerare modelul de rezistență la medicamente al cazului sursă, numărul de limfocite CD4 și utilizarea tratamentului antiretroviral. Tratamentul preventiv presupune fie administrarea de izoniazidă pe o perioadă de 6 luni sau de 9 luni, fie o schemă de tratament de 3 luni cu rifapentină plus izoniazidă administrate săptămânal sau cu izoniazidă plus rifampicină administrate timp de 3-4 luni sau cu rifampicină administrată timp de 3-4 luni în monoterapie [36, 37]. Schemele de tratament care conțin rifampicină și rifapentină trebuie să fie prescrise cu precauție la persoanele cu HIV aflate sub tratament antiretroviral, din cauza posibilelor interacțiuni dintre medicamente [36, 38].

## Standardul 17

Toți furnizorii trebuie să efectueze o evaluare temeinică a condițiilor care ar putea afecta răspunsul la tratamentul pentru tuberculoză sau rezultatul acestui tratament. La momentul elaborării planului de gestionare a cazului, furnizorul trebuie să identifice serviciile suplimentare care ar putea favoriza obținerea unui rezultat optim pentru fiecare pacient și să includă aceste servicii într-un plan de îngrijire individualizat. Acest plan trebuie să cuprindă evaluarea altor boli și trimeri la tratamentele aferente, acordându-se o atenție deosebită celor despre care se știe că afectează rezultatul tratamentului, de exemplu HIV, diabetul zaharat, dependența de droguri și de alcool, fumatul și alte probleme psihosociale [39]. La nevoie trebuie să se furnizeze și alte servicii, de exemplu îngrijire prenatală sau îngrijire pediatrică de rutină.

### Cerințe specifice pentru UE

Trebuie pus în aplicare întregul pachet descris în politica intermediară a OMS privind activitățile de colaborare pentru combaterea TBC/HIV, pentru toate activitățile – atât pentru cele descrise aici, cât și pentru alte activități incluse în pachetul OMS [34].

## Standarde pentru sănătate publică și prevenirea tuberculozei

## Standardul 18

Toți furnizorii de asistență medicală pentru pacienți cu tuberculoză trebuie să se asigure că persoanele care au avut contact apropiat cu pacienții cu tuberculoză activă și infecțioasă sunt evaluate și gestionate în conformitate cu recomandările internaționale. Contactii apropiați sunt membrii gospodăriei și ai familiei, precum și persoanele cu care a existat un contact intensiv sau prelungit în colectivități precum închisori, adăposturi pentru migranți sau pentru persoane fără adăpost și spații interioare precum școli sau birouri.

Riscul de transmitere a tuberculozei depinde de concentrația bacililor tuberculoși în aer, de circulația aerului, de durata contactului și de sensibilitatea la infecție a contactilor. Stabilirea priorităților pentru investigarea contactilor se bazează pe probabilitatea ca un contact: 1) să aibă tuberculoză nedagnosticată și, deci, netratată; 2) să prezinte un risc ridicat de a fi fost infectat de cazul index; 3) să prezinte un risc ridicat de apariție a tuberculozei în caz de infectare; 4) să riște o formă severă de tuberculoză în caz de apariție a bolii.

### Cerințe specifice pentru UE

Atunci când se evaluează probabilitatea ca boala să fi fost transmisă și necesitatea de a iniția depistarea contactilor, trebuie analizați cu atenție factorii determinanți ai transmiterii tuberculozei și ai sensibilității la tuberculoză [40].

Contactii apropiați ai pacienților cu tuberculoză MDR și XDR trebuie testați pentru infecție tuberculoasă latentă (ITBL) și pentru tuberculoză, în conformitate cu ghidurile naționale. Contactii la care tuberculoza a fost exclusă și care sunt diagnosticați cu ITBL trebuie să facă obiectul unei evaluări individuale a riscului, care să stabilească: 1) riscul ca infectarea contactului cu tuberculoză să evolueze în boală; 2) modelul de sensibilitate la medicamente al cazului sursă; și 3) riscul de apariție a evenimentelor adverse în cazul în care contactul începe tratament pentru

ITBL [36, 38]. Indiferent de recomandările clinice referitoare la tratamentul ITBL, acești contactți trebuie să fie ținuti sub observație clinică atentă și să primească informații și educație în domeniul sănătății din partea unor lucrători medicali cu experiență în gestionarea ITBL și a tuberculozei [35, 41].

Implicarea organizațiilor locale, comunitare (inclusiv a lucrătorilor comunitari în domeniul medical, a profesioniștilor care nu sunt clinicieni și a altor profesioniști din domeniu) este recomandată în cadrul demersurilor de depistare a contactilor din rândul populațiilor vulnerabile și greu accesibile. Această abordare poate contribui la identificarea cu succes a potențialilor contacti [42, 43].

Clinicienii și directorii programelor naționale trebuie să interacționeze cu autoritățile relevante din domeniul sănătății ale țărilor gazdă și/sau de origine ale pacienților cu tuberculoză care aparțin unor grupuri de migranți sau unor populații mobile, pentru a asigura continuitatea îngrijirii și investigarea contactilor, după caz [44].

## **Standardul 19**

Contactii unui pacient cu tuberculoză infecțioasă, persoanele infectate cu HIV, pacienții care încep un tratament cu factor de necroză tumorală (TNF), pacienții care fac dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant de organe sau pentru transplant medular și pacienții cu silicoză trebuie testați pentru infecția tuberculoasă latentă. Dacă se identifică o infecție tuberculoasă latentă, aceste persoane trebuie evaluate atent pentru depistarea tuberculozei active. În cazul în care se exclude tuberculoza activă, trebuie să se ofere o schemă de tratament preventiv recomandată de OMS.

### **Cerințe specifice pentru UE**

Clinicienii trebuie să colaboreze cu autoritățile din domeniul sănătății publice pentru a pune în aplicare proceduri adecvate de depistare a contactilor, realizate în conformitate cu recomandările naționale și internaționale privind depistarea în cercuri progresive atunci când este diagnosticat și notificat un caz index infecțios [40, 41, 45, 46]. În mod similar, dacă a fost identificat un copil cu tuberculoză (orice loc de infecție) fără să se identifice o sursă, trebuie să se inițieze atât depistarea sursei, cât și investigarea contactilor [41, 47].

Persoanele care urmează tratament cu anti-TNF- $\alpha$  trebuie considerate contacti cu risc ridicat. În conformitate cu standardul ESTC numărul 16, trebuie început prompt tratamentul infecției latente la persoanele infectate cu HIV sau afectate de comorbidități dacă infecția cu tuberculoză este identificată prin TCT și/sau IGRA și dacă se exclude tuberculoza activă [10, 36, 38, 40, 48, 49].

## **Standardul 20**

Fiecare unitate sanitară în care primesc îngrijiri pacienți care suferă sau sunt suspectați de tuberculoză infecțioasă trebuie să elaboreze și să pună în aplicare un plan adecvat de control al tuberculozei infecțioase.

### **Cerințe specifice pentru UE**

Pacienții care preferă tratamentul la domiciliu trebuie să aibă acces la tratament comunitar, susținut de măsuri de control al infecției la domiciliu [5, 24].

Dacă este necesară spitalizarea, clinicienii trebuie să se asigure că toți pacienții nou internați care sunt suspectați de tuberculoză infecțioasă sunt plasați în izolare respiratorie până la confirmarea sau excluderea diagnosticului [2].

Pentru a preveni transmiterea bacililor tuberculoși la alți pacienți, la personal și/sau la vizitatori, idealul este ca pacienții cu frotiu pozitiv pentru tuberculoză să fie izolați în saloane adecvate până la obținerea conversiei bacteriologice (microscopie negativă a sputei). Izolarea se face în saloane cu ventilație cu presiune negativă.

Un plan corespunzător de control al infecției, gestionat de o persoană special numită în acest sens, trebuie să cuprindă următoarele patru componente: activități manageriale; controale administrative; controale de mediu; și intervenții de protecție personală [5, 50]. Toate unitățile sanitare trebuie să aplice măsuri administrative adecvate pentru controlul infecției cu tuberculoză, precum și măsuri de protecție respiratorie corespunzătoare (inclusiv utilizarea de măști de protecție respiratorie, după efectuarea unor teste de adaptare la față a măștilor destinate personalului, și utilizarea de măști chirurgicale de către pacienții infecțioși). Planul de control al infecției trebuie să cuprindă și instruirea adecvată a personalului cu privire la controlul infecției, precum și educație sanitară standardizată pentru pacienți cu privire la normele de comportare în caz de tuse, pe baza unor instrumente validate. De asemenea, trebuie să se instituie comitete de control al infecțiilor care să se ocupe de bolile transmise pe calea aerului și din care să facă parte experți în domeniul controlului infecțiilor [5, 50-52].

## **Standardul 21**

Toți furnizorii trebuie să raporteze autorităților din domeniul sănătății publice atât cazurile noi de tuberculoză, cât și pe cele cu retratament, precum și rezultatele tratamentelor, în conformitate cu cerințele legale și cu politicile aplicabile.

## Cerințe specifice pentru UE

Clinicienii trebuie să evalueze rezultatele tratamentelor efectuate în unitățile lor clinice, la intervale regulate (de exemplu, trimestrial) [18, 53]. Rezultatele tratamentelor trebuie să fie raportate autorităților din domeniul sănătății publice, în conformitate cu cerințele legale și cu politicile aplicabile și, în același timp, să fie utilizate ca instrument de monitorizare și evaluare pentru a îmbunătăți calitatea managementului pacienților. De asemenea, departamentul de sănătate publică trebuie să transmită furnizorilor de servicii medicale, cu regularitate, informații despre rezultatele tratamentelor, pentru a permite o evaluare coordonată a rezultatelor. Informațiile despre rezultatul final obținut de pacienți trebuie să fie disponibile la unitatea clinică la care a fost început tratamentul, chiar dacă pacientul este transferat la altă unitate. Personalul medical însărcinat cu raportarea rezultatelor tratamentelor către autoritățile din domeniul sănătății publice și cu efectuarea evaluării trimestriale a cazurilor din clinica respectivă trebuie instruit în mod corespunzător. Acest principiu se aplică și pacienților de tuberculoză care se deplasează în interiorul granițelor UE [54-57].

## Referințe

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):80-86.
2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1-e33.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J.* 2006;28(5):903-909.
7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.
9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10037):2486-2487.
10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):88-99.
11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):100-111.
12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1751-1763.
13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. *Infectious disease reports.* 2016;8(2):6568.
14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(10):953-964.
15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.
17. Patients' Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.
18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.
19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147-e195.
20. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):963-971.
21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J.* 2011;38(3):516-528.
22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1160-1170.
23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017;49(3).
26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J.* 2017;50(1).
28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur Respir J.* 2014;44(3):811-815.
29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J.* 2013;41(3):491-494.
31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J.* 2016;48(3):938-943.
32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44(1):23-63.
33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J.* 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-255.
38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-1576.
39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1269-1282.
40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-949.
41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. *Eur Respir J.* 2017;In press.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.
43. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.
44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1081-1090.
45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J.* 2011;37(3):690-711.
46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.
48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-973.
49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):3-4.
50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.
51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? *Eur Respir J.* 2011;38(5):1221-1223.
52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(9):991-1002.
53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640-645.
54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.2900/2767>.
55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1616-1624.
56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. *Eur Respir J.* 2016(48):1571-1581.
57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(8):878-888.