

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA EVOLUȚIEI SUB TRATAMENT A
CAZURILOR DE TUBERCULOZĂ MULTIDROG-REZISTENTĂ ÎN ROMÂNIA
ÎN CONDIȚII DIFERITE DE TRATAMENT (CENTRELE DE EXCELENȚĂ
FAȚĂ DE UNITĂȚILE DE PROFIL DIN TERITORIU)**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT,

PROF. UNIV. DR. VALENTIN CÎRLIG

STUDENT DOCTORAND,

MIHAELA- EMILIA TĂNĂSESCU

CRAIOVA

CUPRINS:

INTRODUCERE.....	3
I. TUBERCULOZA MULTIDROG- REZISTENTĂ.....	3
I.1.MDR TB în lume.....	3
I. 2.MDR TB în România.....	3
II. Fundamentarea teoretică a proiectului.....	4
III.Obiectivele studiului / Ipoteza de studiu:.....	5
III.1 Material și metoda.....	5
III.2. EVALUARE.....	6
IV. REZULTATE.....	7
V. DISCUȚII.....	11
VI.CONCLUZII.....	14
VII. Bibliografie.....	15

INTRODUCERE

I. TUBERCULOZA MULTIDROG- REZISTENTĂ

I.1.MDR TB în lume

Instalarea rezistenței la medicamente în cursul terapiei pentru tuberculoză a fost un fenomen identificat la scurt timp după introducerea streptomicinei în 1946-1947 [64]. Dobândirea rezistenței la medicamente la pacienții cu TB este în mare măsură un fenomen iatrogen, fiind rezultatul selecției artificiale a mutațiilor spontane de rezistență la droguri a *Mycobacterium tuberculosis* în timpul tratamentelor inadecvate sau incomplete [5,12,79]. Aceste tulpini cu rezistențe medicamentoase, se pot transmite ulterior la alți indivizi, scăzând eficiența regimurilor terapeutice utilizate în programele de tratament [72, 74,76].

Tuberculoza multidrogrezistentă (**MDR-TB**), definită ca rezistența cel puțin la izoniazidă și rifampicină, două dintre cele mai eficiente medicamente anti-TB de primă linie, considerate droguri majore, impune utilizarea medicamentelor a linia a doua anti- TB, care sunt mai puțin potente, mai toxice, mai scumpe, si necesită o durată mai lungă de tratament [75,76].

XDR-TB este definit ca MDR-TB, plus rezistența la orice fluorochinolonă, precum și la orice drog injectabil de a doua linie (agenți parenterali: kanamicina, amikacina sau capreomicina), două din cele mai eficiente categorii de medicamente de a doua linie [88]. Diagnosticarea, tratarea și managementul cazurilor de MDR-TB si XDR-TB necesită considerabil mai multe resurse financiare și umane, și rezultatele la tratament sunt mult mai slabe, măbind riscul de transmitere ulterioară a tulpinilor rezistente [20,77, 85,].

I. 2.MDR TB în România

În România, după 2008 prin implementarea proiectelor finanțate de Fondul Global și ulterior prin Mecanismul Financiar Norvegian au fost tratate cât mai multe cazuri cu tuberculoză multidrogrezistentă [83]. Cu toate acestea se pare că numărul de cazuri tratate este încă mult sub numărul de cazuri estimate.

Respectând tendința descrescătoare a celorlalți indicatori majori ai endemiei tuberculoase (incidență, mortalitate, incidență la copii) și numărul de cazuri noi de MDR TB înregistrate în România în ultimii ani pare să scadă încet, dar constant, dar se

semnalează o ușoară creștere a numărului de cazuri de XDR , probabil și datorită testării a cât mai multe tulpini pentru rezistența la medicamente de linia a II-a [57,84].

II. Fundamentarea teoretică a proiectului

Dezvoltarea rezistenței la medicamentele antituberculoase de linia I și, în mod particular, la cele de linia a II-a, a devenit o problemă redutabilă pentru sistemele de sănătate publică într-un mare număr de țări, dar și un obstacol în lupta pentru controlul global al tuberculozei. Deși experții OMS dezbat problema rezistenței medicamentoase de multă vreme, iar ghidurile și publicațiile științifice au noțiuni cuprinzătoare, în multe țări, extinderea rezistenței la antibiotice nu este cunoscută, iar managementul pacienților cu tuberculoza multidrorezistentă este necorespunzător [41,79].

Managementul cazului de TB cu rezistență este complex și de multe ori dificil, iar la nivel național trebuie să existe o strategie adecvată pentru prevenția și diseminarea rezistențelor medicamentoase (inclusă în cadrul Programului Național de Control). De aceea în România au fost create comisii de experți în tratamentul cazurilor chimiorezistente ce alcătuiesc sau sugerează medicului pneumolog, scheme terapeutice adecvate, în conformitate cu recomandările ghidurilor actualizate ale OMS.

Chimiorezistența la medicamentele antituberculoase reprezintă un fenomen cu efect negativ asupra eficienței tratamentului TB și asupra evoluției endemiei TB. De aceea supravegherea epidemiologică a rezistenței la medicamentele anti – TB este o componentă esențială a monitorizării eficienței măsurilor de control al TB. Programul de Supraveghere epidemiologică, integrând datele de la nivel național semnalează dinamica rezistențelor în teritoriu.

Dacă pentru cazurile cu chimiosensibilitate se obțin succese terapeutice în peste 85% din cazurile noi de TB, cazurile cu MDR-TB se soldează cu succes terapeutic în proporție de 40-70% (în condiții optime), iar cele cu XDR-TB în proporție de sub 30% .

Diagnosticul precoce cu o calitate cât mai fiabilă a antibiogramelor, atât pentru medicamentele de linia I cât și pentru medicamentele de linia a II-a pentru care există metode standardizate de testare (chinolonele și medicamentele injectabile) reprezintă un abord eficient al cazurilor de MDR/XDR TB așa cum prevăd recomandările internaționale OMS/ECDC.

Pentru a îmbunătăți diagnosticul, WHO recomandă cultura și ABG în mediu lichid, metodă ce reduce mult întârzierea în obținerea rezultatelor și crește sensibilitatea metodei cu 10 % [144, 147]. În cazul testelor moleculare au fost aprobate de WHO pentru detecția MTB și a rezistenței la RMP, sistemul automat GeneXpert și metoda LPA utilizate pentru detecția rezistenței la HIN și/sau RMP, respectiv testarea LPA pentru medicamente de linia a II-a [153,154].

La fel de important ca asigurarea neîntreruptă cu medicamente și construirea unor scheme adecvate este și asigurarea unei complianțe cât mai bune la tratament a pacienților și managementul corect al reacțiilor adverse medicamentoase. Sprijinul psihologic acordat pacientului cu MDR TB constituie parte integrantă a tratamentului, fără de care uneori este compromis rezultatul terapiei.

Durata prelungită a terapiei, toxicitatea medicamentoasă, izolarea, lipsa capacității de muncă, stigma socială sunt factori la fel de importanți ca și lipsa terapiei în eșecul tratamentului bolii sau în abandon.

III.Obiectivele studiului / Ipoteza de studiu:

Rezultatele obținute în tratamentul cazurilor de MDR-TB în condiții de tratament neîntrerupt și cu scheme de tratament adecvate (din centrele de Excelență MDR între anii 2004 și 2008) comparativ cu cele tratate în rețeaua teritorială de profil.

În perioada 2004-2008 în cadrul proiectului DOTS Plus în România Fondul Global a asigurat finanțarea proiectului Asigurarea aprovizionării neîntrerupte cu medicamente antituberculoase de linia a 2a de înalta calitate (MDRTB : T1A5.5 Runda 2.) în valoare de 1.856.152 USD.

III.1 Material și metoda:

S-a realizat un studiu analitic observațional (retrospectiv) asupra pacienților cu MDR-TB internați în Centrele de Excelență din România între 2004-2008 (**400 de**

pacienți reprezentând cohorta I și II GLC), cu rezultate definitive la momentul analizei și a celor din rețeaua teritorială (furnizați de sistemul informatic) . Evaluarea pacienților s-a făcut conform protocoalelor terapeutice elaborate în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei și programului DOTS Plus.

Cei 400 de pacienți provenind din cele două Centre de Excelență (170 din București și 230 din Bisericanii) au fost incluși în două cohorte egale de câte 200 de pacienți corespunzătoare celor două faze inițiale ale proiectului de-a lungul anilor 2004 – 2008.

Din foile de observație ale pacienților, registrele de MDR-TB și sistemul informatic au fost furnizate **datele demografice, durata de spitalizare, categoria PNCT, leziunile radiologice, rezultatele examenelor bacteriologice în dinamică și rezultatele tratamentului pacienților cu MDR-TB.**

Acuratețea metodelor de laborator a fost verificată prin teste repetate de asigurare a calității elaborate de rețeaua laboratoarelor de referință TB ale OMS și IUATLD.

III.2. EVALUARE:

Rezultatele au vizat:

Am urmărit în acest studiu repartiția cazurilor în funcție de vârstă, sex, mediu de proveniență; rata de confirmare bacteriologică prin examen microscopic; sensibilitatea la antibiotice; rezultatele la tratament obținute la pacienții tratați în cele două centre de excelență, în condiții optime comparativ cu rezultatele din rețeaua de tuberculoză (în condiții de asigurare inconstantă cu medicamente), prezența reacțiilor adverse la drogurile antituberculoase.

Toate acestea au avut ca scop stabilirea unei corelații între condițiile optime de tratament pe care le-au avut pacienții din cadrul proiectului (spitalizare până la negativare, asigurarea continuă a medicației conform schemelor construite de experți, managementul reacțiilor adverse) și rezultatele bune la tratament (mult peste media pe țară).

Aceasta cu atât mai mult cu cât recomandări recente ale OMS (Biroul Regional al OMS pentru Europa în 2016) sugerează tratarea a cât mai multor cazuri de MDR TB în condiții

de ambulator (“ambulatory care”) pentru a preveni transmiterea în mediu spitalicesc a tulpinilor chimiorezistente. Cred că această soluție este aplicabilă statelor care au un număr relativ mic de cazuri MDR și condiții optime de a realiza circuite corecte în unitățile ambulatorii.

În condițiile socio- economice actuale ale României, cu un nivel de educație sanitară destul de redus (și să nu uităm că o bună parte din cazurile de tuberculoză provin din medii vulnerabile), nu cred că aceasta este încă o soluție fezabilă pentru țara noastră și aceasta o demonstrează și rezultatele analizei de mai jos.

Probabil că nu cunoștințele despre boală și managementul bolii lipsesc medicilor și personalului implicat în îngrijirea cazurilor de MDR/XDR TB (să nu uităm că tot în cadrul proiectelor Fondului Global s-a efectuat training pentru personal: 11 formatori și 438 persoane formate în managementul de caz MDR TB și de asemenea s-au elaborat numeroase ghiduri de practică națională în domeniul MDR), ci în primul rând subfinanțarea sistemului de sănătate este responsabilă rezultate suboptimale pe acest segment de pacienți: medicamente uneori extrem de costisitoare, ce nu pot fi asigurate de bugetele anuale oferite unităților de pneumoftiziologie.

Iar pentru o aderență optimă la tratament, informarea și educarea pacientului sunt esențiale [33]. Consider că nu sunt suficiente în această privință acțiunile pe care le pot face medicii pneumoftiziologi (pentru pacient și contactii acestuia), ci este imperativă și participarea rețelei de medicină primară.

IV. REZULTATE:

- În Centrul de excelență MDR-TB București au fost admiși în acest studiu retrospectiv **170 pacienți** cu MDR-TB între 2004 și 2008: **99 bărbați și 71 femei**; din care **102 pacienți din mediul urban și 68 din mediul rural**.
- La Centrul de excelență de la Bisericiani au fost admiși în studiu **230 pacienți** cu MDR-TB între 2004 și 2008: **123 bărbați și 107 femei**; din care **84 pacienți din mediul urban și 146 din mediul rural**.

- În amândouă Centrele, pe loturile de pacienți internați în perioada 2004-2008 se constată internarea unui număr mai mare de bărbați decât de femei: 58% la București și 52% la Bisericiani, iar în funcție de mediul de proveniență în Centrul de la București majoritatea pacienților au provenit din mediul urban, în timp ce la Bisericiani majoritatea au provenit din mediul rural.
- Durata medie de spitalizare a fost asemănătoare în cele două centre: 117 zile- București și 121 de zile- Bisericiani.
- Cel mai mare grup a fost reprezentat de bolnavii **cronici** – la București **47,7%**, iar la Bisericiani **22%** din numărul total de pacienți cu MDR-TB înregistrați.
- Recidivele au fost mult mai frecvente la Bisericiani (40%) decât la București (17%).
- Majoritatea cazurilor noi au fost înregistrate la București (22,4%) comparativ cu Bisericiani (17%).
- Eșecurile terapeutice au fost mai frecvente în Centrul de la Bisericiani (21%) comparativ cu Centrul de la București (12,9%) .
- Leziunile radiologice au fost polimorfe, mare parte având determinări bilaterale (76 % dintre pacienții provenind de la Bisericiani și 47 % la cei de la București) și un număr semnificativ dintre ei având leziuni cavitare (66,6 % la pacienții de la Bisericiani și 77,6% la pacienții din București).
- Numărul de pacienți cu confirmare bacteriologică și în cultură a fost predominant în cele două centre la înrolare (84,6% în București și 84,4% în Bisericiani), în timp ce Cazurile MDR-TB cu frotiu negativ și culturi pozitive au fost într-un procent mai mare la Bisericiani (9,1%) decât la București (7,1%).
- Cele mai multe cazuri înrolate în cohorta I GLC au avut doar HR rezistență (60,5%), în restul cazurilor întâlnindu-se și alte rezistențe în plus: HR+1 (E/S/K/Cs/Ptm), HR+2 (ES/SK/KA/KE, s.a), HR+3 (QSK/ESK,SKA,s.a), HR+4 (QSKPtm, CsSQPtm,ESKCs,s.a), HR+5 (QSKCsPtm).
- Rezistența la HIN, SM, RMP și EMB a fost mai frecventă la cazurile tratate anterior, proporția de cazuri rezistente la 3 sau 4 tuberculostatice fiind semnificativ mai mare tot la acestea din urmă decât la cazurile noi, ceea ce denotă o acumulare progresivă a rezistențelor de-a lungul tratamentelor.

- Din numărul total de cazuri MDR-TB incluse în cohorta I, la Bisericani majoritatea pacienților au fost rezistenți la HR și alte 2 tuberculostatice (34,73%), în timp ce la București ponderea cea mai mare au constituit-o pacienții cu rezistența la HR și un singur alt tuberculostatic.
- Pentru cohorta II, spectrul chimiorezistențelor a fost mai extins. La București au predominat pacienții cu rezistență de tip HR + alte 2 tuberculostatice (29,3%), urmată în proporții asemănătoare de cei cu HR rezistență, HR+1 și HR+3 tuberculostatice.
- Între pacienții de la Bisericani, preponderenți au fost cei cu rezistență doar HR (53,6%). Proporții egale au avut cei cu HR + 2 sau 3 tuberculostatice.
- Chirurgicalizarea a fost o opțiune terapeutică la 17 pacienți (10%) din centrul București: în 16 cazuri s-a practicat chirurgie de rezecție (11 lobectomii, 5 pneumonectomii) și 1- toracoplastie. În centrul Bisericani- chirurgie- 15 pacienți (6,52%): 9 lobectomii, 3 pneumonectomii și 3 toracoplastii.
- Rata de negativare în microscopie și cultură pentru cele două centre a fost: Centrul de referință București: Negativare M și C (durata medie 3-4 luni) la 72,5% din bolnavi, iar la Bisericani: Negativare M și C (durata medie 3-4 luni) la 64% din bolnavi.
- Cei 400 de pacienți proveniți din cele 2 centre (170 din București și 230 din Bisericani) au fost repartizați în două loturi egale de câte 200 de pacienți (în cadrul cohortelor tratate cu medicație finanțată extern prin GLC) începând cu sfârșitul anului 2004 până în primele luni din 2008.
- Rata de succes (vindecați + tratament încheiat) a cohorței I a fost de 58% (116 pacienți). Numărul cel mai mare de pacienți tratați cu succes s-a înregistrat în categoria de cazuri noi (14+17= 31), recidive (22+13=35) și cronici (11+12= 23).
- Este de remarcat numărul semnificativ de decese (25= 12,5%), cât și numărul pacienților înregistrați ca eșec (31= 15,5%) ceea ce denotă gravitatea cazurilor. Numărul cel mai mare de decese a fost în categoria pacienților cronici (11) și a recidivelor (10).

- Rata de abandon, deși crescută în condițiile în care înrolarea s-a făcut prin semnarea unui consimțământ informat, a fost totuși mai mică decât media pe țară la această categorie de pacienți.
- Rata de succes a cohorței II este de 75%, mai mare decât a primei cohorțe (150 pacienți). Numărul cel mai mare de pacienți tratați cu succes s-a înregistrat în categoria de recidive de această dată ($24+32=56$), cazuri noi ($27+12=39$), după abandon ($13+4=17$) și după eșecul tratamentului cu regim 1 ($11+6=17$).
- Numărul de decese în cohorta II ($13=6,5\%$) a fost mult mai mic decât la prima cohortă (la jumătate), cât și numărul pacienților înregistrați ca eșec ($20=10\%$).
- Numărul cel mai mare de decese se înregistrează tot în categoria recidivelor (7).
- Rata de abandon, deși încă crescută este mai mică decât la prima cohortă (8%).
- Rata cumulată de succes (calculată pe numărul total de pacienți din cohorțe) a fost de 66,5%, mai mic decât cea din țările dezvoltate (unde este peste 70%), dar cu mult mai mare față de restul pacienților din rețea (nonGLC) în anul de evaluare 2008 (care a fost de 19,3%).
- Rezultatele tratamentului pentru cohorta analizată non-GLC (tratați în rețeaua teritorială de profil) pe 2008 au fost alarmante: rata de succes de 19,3%, mortalitate 23,2%, eșec 34,7% și abandon 21,5% (cohorta non-GLC, 2008, **792** de pacienți).
- A predominat numărul de eșecuri ($275=34,7\%$) și abandonuri ($170=21,5\%$). De remarcat și numărul mare de decese ($184=23,2\%$)
- Pentru o cohortă similară ca și categorii de înrolare în anul 2009, rezultatele tratamentului au fost asemănătoare cu anul precedent, cu o rată de succes de 15,1%, mortalitate 18,9%, eșec 36,7%, 19 % decese și abandon 20,2% (pe un număr de **624** de pacienți).
- Este evidentă predominanța numărului de eșecuri, abandonuri și decese în cei doi ani (2008- 2009). Toți acești pacienți alimentează rezervorul de cazuri pentru anii următori, cu selectarea de noi rezistențe în timp prin multiplele abandonuri și reluări de tratament. Foarte probabil că aceasta este cauza pentru care, în ultimii ani a început să crească numărul de cazuri preXDR și XDR TB.

- Procentul total de pacienți ce sunt eliminați din povara totală a cazurilor de chimiorezistență (vindecați; tratament încheiat; deces; plecați din țară) este mai redus decât al celor ce cresc continuu povara de cazuri MDR-TB (eșecuri, abandonuri, pierduți)– 43% fata de 56,2% în 2008 si 34,1% față de 56,9% în 2009.

V. DISCUȚII:

- Rezultatele studiului evidențiază faptul că se pot obține rate de succes terapeutic apropiate de recomandările OMS și de cele înregistrate în unele țări din UE (70%) doar prin respectarea recomandărilor ghidurilor.
- Aceasta presupune tratament neîntrerupt furnizat în dozele și durata corespunzătoare de administrare ce poate fi asigurat doar cu o finanțare corespunzătoare (pentru loturile analizate fiind asigurat prin Green Light Comitee cu finanțare de la Fondul Global).
- Pentru profile asemănătoare de pacienți tratați în unități de pneumoftiziologie din rețea, deși schemele terapeutice au fost construite sub îndrumarea Comisiei MDR rezultatele au fost mult mai descurajante (sub 35% rata de succes) datorită neasigurării continue a medicației în lipsa fondurilor suficiente pentru procurarea acesteia.
- Pacienții tratați în centrele de excelență pe o perioadă îndelungată (3-6 luni) au beneficiat pe perioada spitalizării de sprijin psihologic specializat.
- Managementul reacțiilor adverse a fost adecvat ceea ce a contribuit la ameliorarea toleranței tratamentului.
- Recomandări mai recente ale OMS (Biroul Regional al OMS pentru Europa în 2016) sugerează tratarea a cât mai multor cazuri de MDR TB în condiții de ambulator (“ambulatory care”) pentru a preveni transmiterea în mediu spitalicesc a tulpinilor chimiorezistente
- S-a sugerat inclusiv folosirea a o parte din fondurile economisite prin reducerea spitalizărilor să fie folosite ca stimulente pentru pacienții cu tuberculoză pentru creșterea aderenței la tratament.

- În condițiile socio- economice actuale ale României, cu un nivel de educație sanitară destul de redus (și să nu uităm că o bună parte din cazurile de tuberculoză provin din medii vulnerabile), nu cred că aceasta este încă o soluție fezabilă pentru țara noastră.
- Condițiile de locuit uneori precare (locuințe supraaglomerate, condiții insalubre) pot favoriza mai mult răspândirea infecției cu tulpini rezistente, decât transmiterea intraspitalicească (ceai mai mare parte din unitățile de tratament al tuberculozei dispunând de un plan de control al infecției).
- Multe dintre unitățile ambulatorii pentru tratamentul tuberculozei funcționează în cladiri vechi, cu o arhitectură care nu permite realizarea unor circuite corecte pentru pacienții cu tuberculoză cu chimiosensibilitate și cei cu rezistențe sau cu pacienții cu afecțiuni pulmonare nontuberculoase.
- Cheltuielile pentru deplasare la unitățile ambulatorii pot fi împovărătoare pentru unii pacienți (deplasarea fiind necesară zilnic pentru a se asigura tratament sub directa observație!!).
- Serviciile de sănătate la nivel comunitar (inclusiv în domeniul tuberculozei, mai ales în ce privește asigurarea DOTS), ar trebui să fie furnizate de lucrătorii comunitari din domeniul sănătății angajați de municipalități cu fonduri de la Ministerul Sănătății. În prezent numărul acestor lucrători a scăzut în decursul anilor datorită tăierii fondurilor către municipalități și nevoii lor de a redistribui astfel de lucrători către alte activități.
- Remodelarea unui sistem existent de îngrijire a bolnavilor bazat pe îngrijirea în spital necesită modificări legislative și mai ales financiare (acestea putând fi împovărătoare pentru un segment subfinanțat).
- Pentru a facilita adoptarea noului model de tratament vor fi necesare investiții în personal (medical și nemedical), implicarea asistenților sociali și a rețelei de medicină primară.
- De aceea, consider că, nu este doar recomandabilă, ci imperativă spitalizarea pacienților cu tuberculoză multidrog- rezistentă (cel puțin până la negativare microscopică), acești pacienți neputând fi manageriați corespunzător în ambulator.

- Pentru a asigura o aderență optimă la tratament eforturi semnificative trebuie depuse în sfera educației pentru sănătate prin acțiuni de Informare, Educare, Comunicare [33], conștientizarea pacientului asupra pericolului bolii și complicațiilor acesteia prin lipsa tratamentului cântarind mai mult, în opinia mea, decât stimulentele oferite pacientului pentru a începe și finaliza un tratament.
- Rețeaua de medicină primară ar trebui cooptată în acțiunile PNSPCT privind tratamentul pacienților cu tuberculoză chimiorezistentă prin administrarea supravegheată a tratamentului în ambulator în zonele izolate sau la pacienți imobilizați, cât și prin supravegherea medicală atentă a contactilor acestora.
- Nu se poate asigura diagnostic precoce, atât al cazului, cât și a rezistențelor fără metode de diagnostic fiabil și rapid.
- Astfel, generalizarea efectuării testelor de sensibilitate la drogurile de prima linie (HIN și RMP) la toate cazurile TB confirmate în cultură este esențială în decelarea precoce a chimiorezistenței și în aceeași măsură măcar a tuturor laboratoarelor județene cu kituri de analiză GeneXpert (pentru diagnostic rapid al rezistenței la RMP).
- O colaborare strânsă cu medicii psihiatrii, personalul angajat în Centrele de Tratament pentru Consumatorii de droguri și din centrele de Reabilitare Psiho-Socială este esențială pentru categoria de pacienți din ce în ce mai numeroasă în zilele noastre (consumatorii de droguri).
- După vindecare, ar trebui încurajată reîncadrarea profesională și socială (unii pacienți abandonează tratamentul, preferând pensionarea din dorința de a prelungi această sursă de venit minimă, dar stabilă).

VI.CONCLUZII:

Tratamentul cazurilor de MDR-TB implica o un efort considerabil (pe măsura severității bolii și complicațiilor acesteia sau ale terapiei), cu consumuri financiare enorme, ce pot fi împovărătoare pentru un sistem sanitar subfinanțat.

Implementarea programului DOTS Plus la nivel național devine mandatorie, atât în sensul administrării zilnice și supravegheate a tratamentului cât și a asigurării medicației necesare (pe care să nu uităm, până acum România a asigurat-o în mare parte prin proiecte finanțate din surse externe). Programul național funcționează încă ca un program donor- dependent.

Indiferent de considerentele strict medicale, cadrul legislativ, organizatoric și financiar ar putea asigura implementarea acțiunilor de control al bolii, pentru a face din controlul tuberclozei în România o “poveste de succes”.

În condițiile rezultatelor îngrijorătoare ale tratamentului cazurilor de MDR/XDR TB actuale în România (chiar cu dotarea actuală a laboratoarelor de bacteriologie ce pot furniza un diagnostic rapid), cu noi clase de medicamente de linia a II-a intrate recent în uz, un studiu pe pacienți tratați în urmă cu aproximativ 10 ani (dar la care s-au obținut rezultate comparabile cu cele actuale din țările dezvoltate și cu un număr mic de cazuri chimiorezistente, de 60-70% rată de succes) atrage atenția asupra necesității unor centre specializate în tratamentul cazurilor chimiorezistente și în condițiile administrării continue, fără întreruperi cu medicamente, nelimitate de o finanțare defectuoasă. În timp, sistemul sanitar din România (Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate), va trebui să preia aceste cheltuieli (asigurate acum din proiecte cu finanțare externă) sau vom asista la o dramatică creștere a numărului de cazuri MDR/XDR TB.

Pentru obținerea unor rezultate comparabile cu țările europene în controlul MDR TB, România întâmpina niște obstacole majore: probleme de coerență legislativă și procedurală (care se speră a se corecta după depunerea noului proiect legislativ) și finanțare limitată, intermitentă și impredictibilă (finanțarea externă având deocamdată un rol important în tratarea acestor cazuri, dar aceasta este impredictibilă și limitată ca obiective și durată).

VII. BIBLIOGRAFIE:

5. Antituberculosis drug resistance worldwide. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2000; 75: 95-100.
12. Benedek, Thomas G. "The History of Gold Therapy for Tuberculosis." *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 2004 59(1): 50-89. Issn: 0022-5045 Fulltext: online at Project Muse and Oup.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2009; 54 (17):1-14.
33. Didilescu C, Irina Dincă, Mihaela Ștefan, Mariana Andrei-Strategia națională de informare-educare-comunicare pentru controlul tuberculozei- București, 2008, Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate (CPSS)
57. Ibraim E. si col. – Monitorizarea și evaluarea în controlul tuberculozei în România, Editor-Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate, București, 2010
64. Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 329:784, 1998.
72. Loddenkemper R, Sagebied D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2002; 20:66S-77S.
73. Marica C, Spinu V, Popa C, Botezatu E, Surveillance multidrug – resistance in Romania 2004-2005 –ERJ 2007 vol. 30 Suppl. 51:741
74. Marica C., Didilescu C, Galie N, Chiotan D, Zellweger J.P. G. Sotgiu L. D’Ambrosio, Centis R, L. Ditiu and G.B. Migliori- Reversing the tuberculosis upwards trend: a success story in Romania; *European Respiratory Journal* 2008; 33: 1–3 DOI: 10.1183/09031936.00104308
75. Marica C, Tănăsescu M, Chiotan D, Popescu- Hagen M- Tuberculoza multidrug- rezistentă in România în ultimii ani (2004-2007) – un fenomen social de maximă importanță- *REVISTA MEDICALĂ ROMÂNĂ – VOL. LVI, NR. 4, AN 2009*
76. Marica C., Didilescu C., “ Tuberculoza-trecut, prezent si viitor” Ed. Universitara “C. Davila” Bucuresti, 2004
77. Marica C., Didilescu C., Tănăsescu Mihaela., Murgoci Gh., Arghir O.- “Compendiu de tuberculoză”- Ed. Curtea Veche, 2011

83*** Ministerul Sănătății Publice, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta", "Strategia națională de control al tuberculozei 2006-2010" , București, 2007

84*** Ministerul Sănătății Publice, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta", " Ghid metodologic de implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei" , București, 2015

144. World Health Organization. *The Global MDR-TB et XDR-TB response Plan 2007-2008*. World Health Organization \ Document, 2008. WHO/ HTM/ TB/ 2007.387.

147. World Health Organization (2007) "Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis". Geneva, who/htm/tb/2007.385

153. World Health Organization. 2013. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

154. World Health Organization. 2014. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational "how-to": practical considerations. World Health Organization, Geneva, Switzerland.