



Republika e Kosovës

Republika Kosova – Republic of Kosovo

Qeveria – Vlada – Government

Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health

MENAXHIMI I INFEKSIONIT LATENT TË TURBEKULOZIT

UDHËRRËFYES KLINIK

Udhërrëfyti Nr 19

PRISHTINË, 2020

Verziori 1

Menaxhimi i Infeksionit Latent të Tuberkulozit

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Prof. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

Grupi punues:

1. Dr. MSc. Majlinda Gjocaj - Kryesuese
2. Dr. Nisret Hajrullahu - Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Ariana Kalaveshi - Anëtar
4. Dr. Nedihe Fejzullahu - Anëtar
5. Dr. Vjollca Zeqiri - Anëtar

Përmbajtja

Përmbledhja ekzekutive	7
A. Identifikimi i popullatave në rrezik për testimin dhe trajtimin e LTBI	7
Kontaktet shtëpiake me HIV	7
B. Algoritmet për të përjashtuar sëmundjen aktive të TB	8
C. Testimi për LTBI	9
D. Mundësitë e trajtimit për LTBI	9
E. Trajtimi parandalues për kontaktet e pacientëve me rezistencë ndaj multidrug-TB	10
F. Konsiderata të rëndësishme shtesë	10
Monitorimi i efekteve anësore	10
1. Hyrje	11
2. Qëllimi dhe fokusi	12
2.1 Definicioni	12
2.2 Të dhënat epidemiologjike	13
2.3 Popullata e synuar	14
2.4 Dedikimi i UK	14
2.5 Pyetjet shëndetësore sipas formatit PICO	14
3. Metodologjia	16
3.1 Burimet	16
3.2 Skriningu	17
3.2.1 Testi Tuberculinik Kutan (TTK)	17
3.2.2 Cfare eshte TTK?	18
3.2.3 Si aplikohet TTK?	18
3.2.4 Si lexohet TTK-ja?	18
3.2.5 Si interpretohet reaksioni i TTK?	18
3.2.6 Cilat janë reaksionet false pozitive?	19
3.2.7 Cilat janë reaksionet false-negative?	19
3.2.8 Kush mund të testohet me TTK?	20
3.2.9 A mund të përsëritet TTK?	20
3.2.10 A mund te aplikohet TTK tek femijet që marrin vaksinim me virus te gjalle?	21
3.3 IGRA - Analiza e lirimit të gama interferonit	21
4. Menaxhimi i ILTB	23

5. Trajtimi i ILTB.....	24
5.1 Regjimet e rekomanduara te trajtimit te ILTB-së:.....	24
5.2 Regjimet e trajtimit te LTBI	25
5.3 Përmbledhje e evidencave	25
5.4 Përmbledhja e provave	26
5.5 Balancimi i përfitimeve dhe dëmeve	28
5.6 Vlerat dhe preferencat e klientëve si dhe të ofruesve të kujdesit shëndetësor	29
5.7 Kosto efektiviteti i regjimeve te ndryshme te trajtimit te ILTB	29
5.7.1 Trajtimi preventiv për kontaktet e rasteve të TB-MRB.....	29
5.7.2 Përmbledhja e provave.....	30
5.7.3 Balancimi i përfitimeve dhe dëmeve	31
5.7.4 Vlerat dhe preferencat e klientëve si dhe të ofruesve të kujdesit shëndetësor	31
5.7.5 Faktorët e burimit	31
5.7.6 Konkluzionet.....	31
6. Grupet e vecanta për trajtimin e ILTB	33
6.1 Femijet nen moshen 5 vjec dhe femijet ne kontakt me te afert me indeks rastet.	33
6.2 Foshnjat dhe fëmijët që jetojnë me HIV	34
6.3 Kontaktet e afërta familjare HIV negativ me një person me TB pulmonar	34
6.4 Shtatzanat dhe ILTB (https://ëëë.cdc.gov/tb/publications/ltbi/treatment.htm).....	35
6.5 Gratë me gji	36
7. Menaxhimi, monitorimi dhe vlerësimi i programit sipas WHO 2018	37
8. Monitorimi i mjekimit.....	39
8.1 Monitorimi i reaksioneve të padëshirueshme.....	39
8.2 Rreziku nga rezistenca e ilaçit pas trajtimit të ILTB-së.....	39
8.3 Adherenca dhe përfundimi i trajtimit preventiv	40
8.4 Mundësitë e trajtimit të ILTB-së dhe monitorimi i ngjarjeve të padëshirueshme	42
8.4.1 Rezistencë ndaj barnave dhe mbikëqyrja!	42
8.4.2 Ndërveprimet me barnat e terapise antiretrovirale	42
8.4.3 Monitorimi i ngjarjeve anësore.....	42
8.4.4 Aderimi dhe përfundimi i trajtimit parandalues	43
9. Referencat	45

Mirenjohje dhe falenderime

Per hartimin e ketij udherrefyesi shprehim mirenjohje dhe falenderim per mbeshtetjen e ofruar nga Ministria e Shendetsise, Programi Kombetar i Kontrollit te TB-se, Projekti i TB-se ne CDF te financuar nga Fondi Global dhe te gjithë koleget dhe bashkepunetoret ne mbare Kosoven.

Nje falenderim i vecante shkon per grupin punues per hartimin e ketij udherrefyesi me perberje:

- [Dr. Majlinda Gjocaj](#), Pulmologe, Ministria e Shendetsise, PKKKT
- [Dr. Nisret Hajrullahu](#), Pulmolog, Drejtor, Spitali Rajonal Gjilan
- [Dr. Ariana Kalaveshi](#), Epidemiologe, IKSHPK -Departamenti i Epidemiologjise,
- [Dr. Nedihe Fejzullahu](#), Interniste/Pulmologe, ShSKUK, Klinika e Pulmologjise;
- [Dr. Vjollca Zeqiri](#), Mjeke Familjare, QKMF/KPSH, Prishtine

Shkurtesat

ART	Terapi Antiretrovirale
BCG	Bacilli Calmette-Guérin
GRADE	Gradimi i vlerësimit të rekomandimeve, Zhvillimit dhe Vlerësimit
HIV	Virusi i Imunodeficiencës Humane, nje retrovirus që shkakton AIDS.
IGRA	Analizat e Clirimit te Interferon-Gamma
ILTB	Infeksioni Latent me TB
IPT	Terapia Parandaluese me Isoniazid
MDR-TB	TB multi rezistent ndaj barnave
PICO	Ndërhyrja, Krahasesi dhe Rezultatet
PKKT	Programi Kombetar i Kontrollit te Tuberkulozit
TB	Tuberkulozi
TNF	Faktori i Nekrozës Tumorale
TTK	Mantoux tuberculin skin test /Testi Tuberkulin Kutan

Përmbledhja ekzekutive

A. Identifikimi i popullatave në rrezik për testimin dhe trajtimin e LTBI

Të rriturit, adoleshentët, fëmijët dhe foshnjat që jetojnë me HIV

Të rriturit dhe adoleshentët që jetojnë me HIV, me një test të panjohur ose pozitiv të lëkurës së tuberkulinës (TTK) dhe nuk ka gjasa të kenë TB aktive duhet të marrin trajtim parandalues të TB si pjesë e një pakete gjithëpërfshirëse të kujdesit për HIV. Trajtimi duhet t'u bëhet këtyre individëve, pavarësisht nga shkalla e imunosupresionit dhe gjithashtu tek ata që trajtohen me antiretroviral (ART), ata që janë trajtuar më parë për TB dhe gratë shtatzëna. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. Rekomandim ekzistues)

Foshnjat e moshës <12 muaj që jetojnë me HIV që janë në kontakt me një rast të TB dhe hetohen për TB duhet të marrin 6 muaj trajtim parandalues izoniazid (IPT) nëse hetimi nuk tregon sëmundje të TB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i perditësuar)

Fëmijëve të moshës 12 muajsh që jetojnë me HIV të cilët konsiderohet se nuk ka të ngjarë të kenë sëmundje të TB në bazë të shqyrtimit të simptomave dhe që nuk kanë asnjë kontakt me një rast të TB duhet tu ofrohet 6 muaj IPT si pjesë e një pakete gjithëpërfshirëse të parandalimit të HIV-it dhe kujdes nëse ata jetojnë në një mjedis me një prevalencë të lartë të TB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të ulët. Rekomandim ekzistues)

Të gjithë fëmijët që jetojnë me HIV që kanë përfunduar me sukses trajtimin për sëmundjen e TB mund të marrin izoniazid për 6 muaj shtesë. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët. Rekomandim ekzistues)

Kontaktet shtëpiake me HIV

Fëmijët me HIV nën moshën <5 vjeç të cilët janë kontakte shtëpiake me njerëz me TB pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht dhe për të cilët zbulohet se nuk kanë TB aktive në një vlerësim të duhur klinik ose sipas udhëzimeve kombëtare duhet t'u jepet TB trajtim parandalues. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. Rekomandim i perditësuar)

Në vendet me një incidencë të ulët të TB, të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët që janë kontakte shtëpiake me njerëz me TB pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht, duhet të testohen dhe trajtohen në mënyrë sistematike për LTBI. (Rekomandim i fortë, dëshmi me cilësi të lartë-mesatare. Rekomandim ekzistues)

Në vendet me një incidencë të lartë të TB, fëmijët e moshës 5 vjeç, adoleshentët dhe të rriturit që janë kontakte shtëpiake të personave me tuberkuloz pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht, të cilët zbulohet se nuk kanë TB aktive nga një vlerësim i duhur klinik ose sipas udhëzimeve kombëtare mund të jepet TB trajtimi parandalues. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët. Rekomandim i ri)

Grupe të tjera me rrezik negativ ndaj HIV

Pacientët që fillojnë trajtimin anti-TNF, pacientët që marrin dializë, pacientët që përgatiten për një organ ose transplant hematologjik dhe pacientët me silikozë duhet të testohen dhe trajtohen sistematikisht për LTBI. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të ulët shumë të ulët. Rekomandim i perditësuar)

Në vendet me një incidencë të ulët të TB-së, testimi sistematik dhe trajtimi i LTBI mund të konsiderohet për të burgosurit, punonjësit e shëndetit, emigrantët nga vendet me një barre të lartë të TB, njerëzit e pastrehë dhe njerëzit që përdorin droga të paligjshme. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët shumë të ulët. Rekomandim ekzistues)

Testimi sistematik për LTBI nuk rekomandohet për njerëzit me diabet, njerëzit me përdorim të dëmshëm të alkoolit, duhanpirësit dhe personat nën peshë, përveç nëse ato janë përfshirë tashmë në rekomandimet e mësipërme.

(Rekomandim i kushtëzuar, dëshmi me cilësi shumë të ulët. Rekomandim ekzistues)

B. Algoritmet për të përjashtuar sëmundjen aktive të TB

Të rriturit dhe adoleshentët që jetojnë me HIV duhet të kontrollohen për TB sipas një algoritmi klinik. Ata që nuk raportojnë ndonjë nga simptomat e kollës aktuale, etheve, humbjes së peshës ose djersitjes së natës nuk ka të ngjarë të kenë TB aktive dhe duhet t'u ofrohet trajtim parandalues, pavarësisht nga statusi i tyre ART. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i perditësuar)

Radiografia e krahavorit mund t'u ofrohet personave që jetojnë me HIV dhe ART dhe trajtimi parandalues të u jepet atyre që nuk kanë gjetje anormale radiografike. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët. Rekomandim i ri)

Të rriturit dhe adoleshentët që jetojnë me HIV të cilët kontrollohen për TB sipas një algoritmi klinik dhe të cilët raportojnë ndonjë nga simptomat e kollës aktuale, ethe, humbje peshe ose djersitje natën mund të kenë TB aktive dhe duhet të vlerësohen për TB dhe sëmundje të tjera që shkaktojnë të tilla simptoma. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i perditësuar)

Foshnjat dhe fëmijët që jetojnë me HIV që kanë rritje të dobët të peshës, ethe ose kollë aktuale ose që kanë histori kontakti me një rast të TB duhet të vlerësohen për TB dhe sëmundje të tjera që shkaktojnë simptoma të tilla. Nëse vlerësimi nuk tregon TB, këtyre fëmijëve duhet t'u ofrohet trajtim parandalues, pavarësisht nga mosha e tyre. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të ulët. Rekomandim i perditësuar)

Mungesa e simptomave të TB dhe mungesa e gjetjeve anormale të radiografisë së gjoksit mund të përdoret për të përjashtuar sëmundjen aktive të TB-së midis kontakteve shtëpiake me HIV me moshë 5 vjeç dhe grupe të tjera në rrezik para trajtimit parandalues. (Rekomandim i kushtëzuar, dëshmi me cilësi shumë të ulët. Rekomandim i ri)

C. Testimi për LTBI

Një provë e lëkurës tuberkuline (TTK) ose një analizë e interferonit-gamës (IGRA) mund të përdoret për të gjetjen e LTBI. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi shumë të ulët. Rekomandim i ri)

Njerëzit që jetojnë me HIV që kanë një test pozitiv për LTBI përfitojnë më shumë nga trajtimi parandalues sesa ata që kanë një test negativ LTBI; Testimi LTBI mund të përdoret, kur është e mundur, për të identifikuar persona të tillë. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. Rekomandim ekzistues)

Testimi i LTBI nga TTK ose IGRA nuk kërkohej domosdoshmerisht të bëhet menjëherë, për fillimin e trajtimit parandalues të njerëzit që jetojnë me HIV ose të kontaktet shtëpiake të fëmijëve nën moshën 5 vjeç. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i përdotues)

D. Mundësitë e trajtimit për LTBI

Monoterapia izoniazid për 6 muaj rekomandohet për trajtimin e LTBI si tek të rriturit ashtu edhe tek fëmijët në vendet me incidencë të lartë dhe të ulët të TB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. Rekomandim ekzistues)

Rifampicin plus izoniazid çdo ditë për 3 muaj duhet të ofrohet si një alternative për 6 muaj monoterapi izoniazid si trajtim parandalues për fëmijët dhe adoleshentët e moshës <15 vjeç në vendet me një incidencë të lartë të TB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të ulët. Rekomandim i ri)

Rifapentina dhe izoniazidi çdo javë për 3 muaj mund të ofrohet si një alternative për 6 muaj monoterapi izoniazid si trajtim parandalues si për të rriturit ashtu edhe për fëmijët në vendet me një incidencë të lartë të TB. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i ri)

Opsionet e mëposhtme rekomandohen për trajtimin e LTBI në vendet me incidencë të ulët të TB si alternativa për 6 muaj monoterapi izoniazid: 9 muaj izoniazid, ose një regjim 3-mujor i rifapentinës javore plus izoniazid, ose 3-4 muaj izoniazid plus rifampicin, ose 3-4 muaj rifampicinë vetëm. (Rekomandim i fortë, dëshmi me cilësi të lartë të moderuar. Rekomandim ekzistues)

Në ambientet me incidencë dhe transmetim të lartë të TB, të rriturit dhe adoleshentët që jetojnë me HIV që kanë një TTK të panjohur ose pozitiv dhe nuk kanë gjasa të kenë sëmundje aktive të TB duhet të marrin së paku 36 muaj IPT, pavarësisht nëse ata po marrin ART. IPT gjithashtu duhet të jepet, pavarësisht nga shkalla e imunosupresionit,

historia e trajtimit të mëparshëm me TB dhe shtatzënisë. (Rekomandim i kushtëzuar, dëshmi e ulët. Rekomandim ekzistues).

E. Trajtimi parandalues për kontaktet e pacientëve me rezistencë ndaj multidrug-TB

Në rastet e zgjedhura me rrezik të lartë me kontakt të afert shtëpiak me pacientet me MDR-TB, trajtimi parandalues mund të konsiderohet i bazuar në vlerësimin e rrezikut të individual dhe bazuar në një arsyetim të shëndoshë klinik.

(Rekomandim i kushtëzuar, dëshmi me cilësi shumë të ulët. Rekomandim i ri)

F. Konsiderata të rëndësishme shtesë

Monitorimi i efekteve anësore

Rreziku i efekteve anësore gjatë trajtimit parandalues duhet të minimizohet. Personat që marrin trajtim për LTBI duhet të monitorohen në mënyrë rutinore dhe rregullisht në vizitat mujore të ofruesit të kujdesit shëndetësor. Ofruesi i kujdesit shëndetësor që përshkruan duhet të shpjegojë procesin e sëmundjes dhe arsyetimin për trajtimin dhe të theksojë rëndësinë e përfundimit të tij. Njerëzit që marrin trajtim duhet të nxiten të kontaktojnë ofruesit e tyre të kujdesit shëndetësor nëse zhvillojnë simptoma midis vizitave, të tilla si anoreksia, nauze, të vjella, shqetësime abdominale, lodhje të vazhdueshme ose dobësi, urinë me ngjyrë të errët, jashtëqitje të zbehtë ose verdhëz. Nëse një ofrues i kujdesit shëndetësor nuk mund të konsultohet në fillimin e simptomave të tilla, pacienti duhet të ndërpresë menjëherë trajtimin.

Aderimi dhe përfundimi i trajtimit parandalues

Aderimi në kursin e plotë dhe përfundimi i trajtimit janë përcaktues të rëndësishëm të përfitimit klinik, si për individin, ashtu edhe për suksesin e programit. Ndërhyrjet duhet të përshtaten për nevojat specifike të grupeve të rrezikut dhe kontekstit lokal për të siguruar aderimin dhe përfundimin e trajtimit.

Menaxhimi, monitorimi dhe vlerësimi programor

Programi kombëtar duhet të përgatisë një plan kombëtar për menaxhimin programatik të LTBI, duke përfshirë dhe identifikuar grupet me rrezik të lartë në bazë të epidemiologjisë lokale dhe sistemit shëndetësor. Ata duhet të krijojnë një mjedis të favorshëm për politikën dhe programin, duke përfshirë politikat kombëtare dhe lokale dhe procedurat standarde të funksionimit për të lehtësuar zbatimin e rekomandimeve në këto udhëzime. Menaxhimi programatik i LTBI duhet të përfshijë sisteme monitorimi dhe vlerësimi që janë në përputhje me sistemet kombëtare për monitorimin dhe mbikëqyrjen e pacientëve. Duhet të zhvillohen mjete të përshtatshme për regjistrimin dhe percjelljen e vazhdueshme të tyre.

1. Hyrje

Infeksioni latent i tuberkulozit (ILTB) përcaktohet si një gjendje e reagimit /përgjigjies të vazhdueshme imunitare ndaj stimulimit nga antigenet e Mycobacterium Tuberculosis pa ndonjë shenje/simptome të manifestuar klinikisht të TB aktiv (1). Pasi që nuk ka një provë "standard të artë" për ILTB, barra globale nuk dihet me siguri; sidoqoftë, deri në një e treta e popullsisë së botës vlerësohet se është e infektuar me M. Tuberkuloz (1-4), dhe shumica dërrmuese nuk kanë shenja ose simptoma të sëmundjes së TB dhe nuk janë infektive. Megjithëse janë në rrezik për TB aktive dhe për t'u bërë infektive. Disa studime kanë treguar që mesatarisht, 5-10% e të infektuarve do të zhvillojnë sëmundjen e TB-së gjatë jetës së tyre, zakonisht brenda 5 viteve të para pas infeksionit fillestar (1.5). Rreziku për sëmundje aktive të TB pas infeksionit varet nga disa faktorë, ku më e rëndësishmja është statusi imunologjik (1-5).

Riaktivizimi i TB mund të mënjanohet me një trajtim parandalues. Aktualisht trajtimet në dispozicion kanë një efikasitet duke filluar nga 60% deri 90% (4). Përfitimi i mundshëm i trajtimit duhet të jetë i balancuar me kujdes ndaj rrezikut të ngjarjeve të padëshirueshme të ndërlidhura me ilaçin. Trajtimi dhe testimi i ILTB-së në masë të gjerë të popullsisë nuk janë të mundura për shkak të testeve të papërkryera, rrezikut të efekteve anësore të rënda dhe fatale si dhe kostos së lartë. Përfitimet janë më të mëdha se sa dëmet për individët e infektuar në grupet e popullsisë në të cilën rreziku i progresit të sëmundjes aktive tejkalohet në mënyrë të konsiderueshme për popullatën në përgjithësi. Menaxhimi i ILTB-së kërkon një paketë të plotë të ndërhyrjeve që përfshinë: identifikimin dhe testimin e atyre individëve që duhet të testohen, paraqitjen e një trajtimi efektiv dhe të sigurtë, ashtu që shumica e atyre që kanë filluar regjimin e trajtimit do ta përfundojnë atë pa ose me rrezik minimal të efekteve të padëshirueshme si dhe duke siguruar monitorimin dhe vlerësimin e procesit

Udhërfyesi për Menaxhimin e ILTB është hartuar për të ndihmuar të gjithë profesionistët shëndetësor, që ofrojnë shërbime shëndetësore për pacientet me tuberkuloz dhe grupe të rrezikut(1-3).

2. Qëllimi dhe fokusi

Qëllimi i këtij UK është që punëtorëve shëndetësor, dhe të gjitha institucioneve shëndetësore, programeve kombetare për kontrollin e TB, dhe ato vendim marrëse që merren me diagnostikimin, trajtimin dhe aktivitete parandaluese për sëmundjen e tuberkulozit tju prezentohen rekomandimet bashkohore për Menaxhimin e ILTB. Me pak fjale qëllimi është që të përmirësohet diagnoza dhe menaxhimi i ILTB-së tek grupet e popullatës me gjasat më të larta të përparimit të sëmundjes aktive. Menaxhimi i ILTB-së tek grupet me rrezikshmëri të lartë është një nga veprimet prioritare për një strategji të eliminimit të TB, e cila është pjesë e strategjisë globale të përfundimit të TB pas vitit 2015.

Si përmbledhje e qëllimit: UK ofron rekomandime të bazuara në evidencë, për menaxhimin e ILTB, me qëllim të parandalimit të zhvillimit të sëmundjes së tuberkulozit duke i zbatuar praktikën më të mira dhe bashkëkohore mjekësore.

Fokusi i UK janë popullata e rrezikuar nga sëmundja e tuberkulozit e sidomos disa grupe të rrezikut sic janë;

- Kontakti me burimin e infeksionit gjegjësisht me të sëmurin nga tuberkulozi infektues (baciloskopi direkte pozitive, Tbc e laringut),
- Femijët e moshës < 5 vjeç
- Personat HIV pozitiv dhe të sëmurët me AIDS,
- Personat me imunitet të komprometuar
- Personat me terapi Imunosupresive
- Punëtorët shëndetësor.

Ky UK parashihet të përdoret në nivel lokal dhe nacional.

2.1 Definicioni

Infeksioni latent i tuberkulozit (ILTB) definohet si një gjendje e përgjigjes së vazhdueshme imune ndaj stimulimit nga antigenet e *Mycobacterium tuberculosis* pa ndonjë evidencë të TB aktiv të manifestuar klinikisht. (1). Përafërsisht një e treta e popullatës botërore supozohet të jetë e infektuar me *M. tuberculosis* (2). Pjesa më e madhe e personave të infektuar nuk kanë shenja apo simptoma të TB dhe nuk janë infektues, por ata janë në rrezik për të zhvilluar TB aktiv dhe të bëhen infektues. Rreziku jetësor për riaktivizim të TB për një person me ILTB të dokumentuar, vlerësohet të jetë 5–10%, në shumicën e rasteve duke e zhvilluar TB brenda pesë viteve të para, pas infeksionit fillestar (3). Megjithatë, rreziku i zhvillimit të TB pas infeksionit varet nga disa faktorë, ndërsa më i rëndësishmi është statusi imunologjik i bartësit.

Riaktivizimi i TB mund të mënjanohet me një trajtim parandalues. Aktualisht trajtimet në dispozicion kanë një efikasitet duke filluar nga 60% deri 90%.

2.2 Të dhënat epidemiologjike

Situata epidemiologjike e Tuberkulozit në Kosovë

Tuberkulozi si sëmundje ngjitëse është e njohur shumë më heret se të njihet rëndësia epidemiologjike e tij. Në Kosovë, çdo vit regjistrohet një numër i konsideruar i rasteve i cili edhe pse në rënie, ende është i lartë krahasuar me vendet e tjera të Europës dhe rajonit.

Indicenca e tuberkulozit në rajonin European sipas ËHO është rritur nga viti 1990, duke arritur nivelin më të lartë më 1999. Ndërsa, nga viti 2000, numri i rasteve me TBC është ulur ndjeshëm. Rënia mesatare vjetore e shkallës së incidencës së tuberkulozit ishte 4.3% gjatë periudhës 2007-2016 dhe 4.4% në mes të 2015 dhe 2016. Për 10 vitet e fundit incidencia e TB në regjion është ulur nga 47 në 32 raste për 100.000 banorë.(17)

Megjithatë, pavarësisht kësaj ulje të numrit të sëmurëve, në krahasim me rajonet e tjera të botës, kjo rënie ende do të duhet të përshpejtohet për të plotësuar objektivat e strategjisë “End TB” në nivel global.

**(Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe. ËHO Regional Office for Europe (ËHO/Europe) And The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).*

Sa i përket Kosovës gjatë periudhës pesëvjeçare 2014-2018 në total janë raportuar 3744 raste të tuberkulozit. Edhe tek ne nga viti 2014 shihet një rënie e numrit të rasteve nga 834 ose 45.6 (Mb/100.000 banorë) në 702 ose 38.1 (Mb/ 100.000 banorë) gjatë vitit 2018.

Nga numri i përgjithshëm 3744 i rasteve të sëmurëve (2014-2018), raste pulmonare kanë qenë 2749 raste (73%), kurse si ekstrapulmonare kanë qenë 999 raste (27%). Analizuar sipas viteve po ashtu shihet dominim i rasteve pulmonare në krahasim me ato ekstrapulmonare. (17)

Konfirmimi laboratorik i rasteve (BD, Gene X-pert dhe kulturë) vazhdon të jetë i ulët. Në këtë periudhë nga 3744 raste 33.5% janë të konfirmuara me laborator, ndërsa 66.5% janë të konfirmuara me diagnoze klinike. Edhe pse konfirmimi laboratorik i rasteve tregon një tendencë të rritjes nga 28.3% në vitin 2014 deri në 33.5% në vitin 2018, në Kosovë, ende mbetet sfida duke pasur parasysh standardin e OBSH, sipas të cilit minimumi i konfirmimit laboratorik të rasteve duhet të jetë mbi 45%.

Mosha më e prekur gjatë kësaj periudhe është mbi 65 vjeçe me 26% e rasteve, 25-34 vjeçe (22%) dhe mosha 15-24 vjeçe me 20% të rasteve. Prekja e moshave me të vjetra nga tuberkulozi, tregon për një situatë epidemiologjike më të mirë dhe stabile.

Sa i përket paraqitjes së tuberkulozit sipas gjinisë, nuk ka ndonjë dallim sinjifikant, por, numër pak më i lartë është regjistruar tek meshkujt me 52%

Rezultatet e mjekimit janë rreth 86%, për secilin vit.

Në periudhën 2014-2018 nga numri total i rasteve të Tuberkulozit 3964 janë regjistruar në total 126 raste të vdekjes, me shkallë letaliteti 3.1%. Brenda kësaj periudhe nuk ka dallim të madh nëpër vite, përveç vitit 2016 kur numri i rasteve të vdekjeve është 35 (17).

Tabela 1. Numri i rasteve të Tuberkulozit në Kosovë, 2014-2018

	Rastet	Mb/100 000 ban.
2014	834	45.6
2015	770	42.1
2016	717	39.2
2017	721	39.4
2018	702	38.1
Total	3744	

2.3 Popullata e synuar

Udhërrëfyesi ka për cak popullatën, të gjitha grupet moshat e infektuara ose të dyshimta për infeksion me bacilin e tuberkulozit.

2.4 Dedikimi i UK

Udhërrëfyesi ju dedikohet në radhë të parë, ofruesëve të shërbimeve shëndetësore në të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor, institucioneve publike dhe private të licencuara nga MSH, menaxherëve të institucioneve shëndetësore, vendimarrësve në Ministri të Shëndetësisë në krijimin e politikave për uljen e incidencës së sëmundjes së tuberkulozit. Ato janë gjithashtu të përshtatshme për zyrtarët në ministri të tjera të linjës në lidhje me fushat e shëndetësisë, përfshirë shërbimet e burgut, shërbimet sociale dhe emigracionin (siç janë Ministria e Drejtësisë ose shërbimet korrektuese), klinikistët dhe ofruesit e shërbimeve shëndetësore që punojnë në TB, HIV, sëmundje infektive, parandalimi, shëndeti i fëmijëve dhe sëmundjet jo të transmetueshme. Rekomandimet në këtë udhërrëfyes janë të bazuara në evidencat më të mira mjeksore dhe janë të qarta për popullatën e synuar.

2.5 Pyetjet shëndetësore sipas formatit PICO

(Popullata, Treguesi, Krahësuesi dhe Rezultatet).

Janë identifikuar shtatë pyetje kyçe në diagnostikimin, trajtimin dhe menaxhimin e ILTB-së të cilave ju përgjigjet ky udhërrëfyes:

- Cilat popullata do të përfitojnë më së shumti nga diagnostikimi dhe trajtimi i ILTB-së?

- Cili është algoritmi më i përshtatshëm për t'i identifikuar individët që do të trajtohen për ILTB?
- Cila është alternativa më e mirë e trajtimit për ILTB?
- Tek individët që janë duke u trajtuar për ILTB, cilat janë mënyrat më të mira për të monitoruar dhe menaxhuar toksicitetin hepatic si dhe efektet tjera të padëshirueshme?
- Cilat intervenime janë efektive për të përmirësuar fillimin, kompletimin dhe përfundimin e trajtimit të ILTB-së ?
- A duhet të rekomandohet terapia parandaluese të kontaktet me pacientë me rezistencë të shumëfishtë ndaj barnave të TB (TB - MRB)?
- A është trajtimi dhe menaxhimi i ILTB-së me kosto efektive?

3. Metodologjia

Ky UK është hartuar sipas metodologjisë ADAPTE. Grupi për përshtatjen e udhërrëfyesit është emëruar me vendim të Ministrit me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara. Të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar dhe certifikuar për hartim të udhërrëfyesve klinik dhe kanë ekspertizë profesionale për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimii rekomandimeve është bërë përmes konsensusit të grupit punues. Fuqia e rekomandimeve është bazuar në cilësinë e dëshmive, ekuilibrin në mes të efekteve të dëshirueshme dhe të padëshirueshme dhe kostos, sipas fuqisë së rekomandimit dhe nivelit të evidencës të ËHO dhe GRADE.

Hartimi i udhërrëfyesit është përkrahur nga Ministria e Shëndetësisë dhe CDF/FG përmes Njesisë Implementuese të Projektit të TB.

Para fillimit të punës të gjithë anëtarët e grupit punues e kanë nënshkruar Deklaratën e konfliktit të interesit!

Grupi e ka hartuar planin e punës dhe dinamikën e takimeve. Takimet janë mbajtur në QZMHF dhe varesisht nga mundësitë e mbështetjes së donatorëve në proces edhe në lokacione tjera.

Duke qenë të vetëdijshëm që ky UK me kalimin e kohës duhet të ndryshohet, grupi punues e vlerëson të arsyeshme rishikimin e tij në një periudhë të ardhshme brenda 5 viteve. Rishikimi mund të fillojë më herët nëse identifikohet ndonjë evidencë sinjifikante e cila ndikon në rekomandime.

Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc. Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

3.1 Burimet

Gjatë procesit të adaptimit të udhërrëfyesit, grupi ka grumbulluar, klasifikuar dhe vlerësuar udhërrëfyes rajonal, udhërrëfyes global, doracak, dhe publikime të ndryshme nga literatura botërore.

Në mënyrë të detajuar janë shqyrtuar udhërrëfyesit e 5 viteve të fundit të publikuar nga ËHO, CDC, ECDC, The End TB Strategy, IUAT etj, që kanë të bëjnë diagnozën dhe trajtimin e ILTB-së.

Kriter për përcaktimin e Udhërrëfuesit për adaptim kanë qenë pyetjet shëndetësore nga praktika e përditshme e që i përgjigjen situatës epidemiologjike në Kosovë dhe formatit PICO.

Në këta udhërrëfytes kemi gjetur përgjigjet e pyetjeve tona dhe rekomandimet përkatëse si dhe kemi vlerësuar se mund të jenë të aplikueshme për vendin tonë.

1. *Updated and consolidated guidelines for programmatic management* ËHO, The end TB Strategy -2018
2. *European Centre for Disease Prevention and Control. Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management. Stockholm: ECDC; 2018*
3. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, ËHO 2018*

3.2 Skriningu

3.2.1 Testi Tuberculinik Kutan (TTK)

Të merret qëndrim për testim me test të tuberkulinës, te personat me risk të lartë për një infektion latent tuberkular kohëve të fundit me rrethana klinike që e rrisin rrezikun për tuberkuloz pa marr parasysh moshën. Konverzioni i një testi të tuberkulinës definohet atëherë kur ndodh një rritje $\geq 10\text{mm}$ e induracionit Brenda 2 viteve pamarrë parasysh moshën (1, 5-7)

Personat që janë me risk të lartë për të zhvilluar tuberkuloz aktiv nëse janë të infektuar me m.tuberculosis(p.sh. personat me HIV infektion, personat me terapi imunosupresive, personat që kanë pasur kontakt të afërt ditëve të fundit me personat me tuberkuloz infektiv, personat me abnormalitet radiologjike të ngjajshme për ndryshime tuberkulare të vjetra), induracion $\geq 5\text{mm}$ konsiderohet testi pozitiv.

Tek pacientët me transplant të organeve dhe pacientë të tjerë me imunosupresion(p.sh. personat që marrin doza ekuivalente më shumë se 15mg/në ditë prednison më gjatë se një muaj) induracioni $\geq 5\text{mm}$ e testi tuberculinik konsiderohet pozitiv.

Për personat të tjerë me një probabilitet të rritur nga një infektion i afërt ose gjendje klinike tjera që e rrisin rrezikun për të progreduar në tuberkuloz aktive induracioni $\geq 10\text{mm}$ konsiderohet pozitiv testi. Këtu përfshihen personat sic janë imigrantët (p.sh. brenda 5 viteve) nga vendet me prevalencë të lartë, përdoruesit e drogave injektabile, banorët dhe të punësuarit në vendet në bashkësi me dendësi të madhe (duke përfshirë punëtorët shëndetësor që i ekspozohen infektionit të tuberkulozit), personeli i laboratoreve mikrobiologjike, personat me silikoz, diabet mellit, insuficiencë kronike renale, leukemitë dhe limfomat, karcinomat e qafes, kokes dhe e mushkërive, humbje e peshës $\geq 10\%$ e peshës ideale, personat me gastrektomi, me bypass jejunaleal, fëmijët më të rinj se 5 vite dhe adoleshentët të ekspozuar nga kategorite me rrezik të lartë.

Personat me rrezik të ulët për tuberkuloz, për të cilët testi tuberculinik nuk është i indikuar në përgjithësi induracioni, $\geq 15\text{mm}$ konsiderohet testi pozitiv.

3.2.2 Cfare eshte TTK?

Testi Tuberkulinik Kutan (TTK) sipas metodes Mantoux është metoda standarde për të përcaktuar nëse një person është i infektuar me Mycobacterium tuberculosis. Administrimi i besueshëm dhe leximi i TTK kërkon standardizimin e procedurave, trajnim të stafit, mbikëqyrje dhe përvojë klinike.

3.2.3 Si aplikohet TTK?

TTK aplikohet duke injektuar 0,1 ml derivat të proteinës së pastruar nga tuberkulina (PPD) në kufirin në mes të sipërfaqes së brendshme dhe të jashtme të parakrahut. TTK është një injeksion intradermal. Kur aplikohet si duhet, injeksioni duhet të krijojë një ngritje të zbehtë të lëkurës (në formë të rrumbullakët) me diametër 6-10 mm.

3.2.4 Si lexohet TTK-ja?

Reaksioni i TTK-së duhet të lexohet 72 orë pas aplikimit. Një pacient i cili nuk kthehet brenda 72 orëve do të duhet të planifikohet për një test tjetër të lëkurës.

Reaksioni duhet të matet në milimetra ne pjesa e induracionit (zonë e palpueshme, e ngritur, zona e ngurtësuar ose ënjtja). Nuk duhet të matët eritema (skuqja).

3.2.5 Si interpretohet reaksioni i TTK?

Bazuar në sensitivitetin dhe specificitetin e derivatit të purifikuar të proteines (PPD) - testi tuberkulinik dhe prevalences së tuberkulozit në grupet e ndryshme, rekomandohen tri nivele të dimensionit të induracionit për të definuar pozivitetin e reaksionit; $\geq 5\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$, $\geq 15\text{mm}$. (5)

Tabela 2. Klasifikimi i reaksionit të Testit Tuberkulinik Kutan

Klasifikimi i reaksionit të Testit Tuberkulinik Kutan	
Një indurim prej >/5 ose më shumë milimetra konsiderohet pozitiv	Personat e infektuar me HIV Një kontakt i kohëve të fundit me një personi me sëmundje të TB Personat me ndryshime fibrotike në radiografinë e krahërorit në përputhje me një TB të mëparshme Pacientët me transplantim organesh Personat të cilët janë me terapi imunosupresive
Një indurim prej >/10 ose më shumë milimetra konsiderohet pozitiv	Personat të cilët kohëve të fundit (<5 vjet) kanë migruar nga vendet me incidencë të lartë Përdoruesit e drogave Banoret ose të punësuarit në institucione me rrezik të lartë Personeli i laboratorit të mikobakteriologjisë Personat me sëmundje kronike me rrezik të lartë për të zhvilluar formën aktive të TB Fëmijët <5 vjeç Fëmijët dhe adoleshentët të ekspozuar ndaj të rriturve me rrezik të lartë infektues
Një indurim prej >/15 ose më shumë milimetra konsiderohet pozitiv	Për çdo person, përfshirë personat që nuk janë në kategoritë e mësipërme.
TTK për LTBI duhet të aplikohet vetëm te personat që i takojnë grupeve me rrezik të lartë, për të zhvilluar TB aktiv!	

3.2.6 Cilat janë reaksionet false pozitive?

Disa persona mund të reagojnë në TTK edhe pse nuk janë të infektuar me M. tuberkuloz. Shkaqet e këtyre reagimeve fals pozitiv mund të përfshijnë:

Infeksioni me mikobakteriet atipike

Vaksinimi i mëparshëm me BCG

Aplikimi jo korrekt i PPD-së

Matja dhe interpretimi i pasaktë i reaksionit

Flakoni i ruajtur në ambiente jo të duhura dhe me paketim të dëmtuar (6-7)

3.2.7 Cilat janë reaksionet false-negative?

Disa persona mund të mos reagojnë ndaj PPD edhe pse janë të infektuar me M. tuberkuloz. Arsye të këtyre reaksioneve fals negative mund të përfshijnë:

- Anergjia për shkak të sistemit imunitar të dobësuar

- Infeksioni i fundit me TB (brenda 8-10 javëve nga ekspozimi)
- Infeksion shumë i vjetër i TB (shumë vite)
- Moshë shumë e re (më pak se 6 muajshe)
- Vaksinimi i fundit me virus të gjallë (p.sh., fruthi dhe polio)
- Format të diseminuara të TB
- Disa sëmundje virale (psh, fruthi dhe varicela)
- Mononucleoza infektive
- Sarkoidoza
- Terapia me kortikosteroide me shumë se 15 mg në ditë në kohë zgjatje më shumë se një muaj,
- HIV infeksioni,
- Metoda e pasaktë e aplikimit të PPD-së
- Matja dhe interpretim i pasaktë i reaksionit
- PPD me afat të skaduar të përdorimit

3.2.8 Kush mund të testohet me TTK?

Të gjithë personat mund të testohen me TTK. TTK është kundërlindur vetëm për personat që kanë patur një reaksion të ashpër paraprak (p.sh., nekroza, fshikëzimi, shoku anafilaktik ose ulçerimet).

3.2.9 A mund të përsëritet TTK?

Në përgjithësi, nuk ka asnjë rrezik për rritje eventuale me PPD. Nëse një person nuk kthehet brenda 72 orësh për një lexim të Testit Tuberkulinik Kutan, një test i dytë mund të aplikohet pas 96 orëve.

Nuk ka kundërlindim për përsëritjen e TTK, përveç nëse një TTK e mëparshme është shfaqur me reaksion të rëndë.

Booster fenomeni - Disa persona të infektuar me M.tuberculosis mund të kenë test kutan tuberkulinik negativ kur testohen disa vite pas infeksionit të parë. Ky test mund të stimuloj aftësinë e sistemit imunologjik të reagojnë në tuberkulin duke shkaktuar reaksion pozitiv në testimin pasues. Fenomeni booster mund të induktohet më shumë se një vit pas testimit inicial. (5-7)

Testimi dy-pjesësh (të dy step): është testim i përdorur për të dalluar reaksionin booster ndaj reaksionit gjatë një infeksioni të ri. Ky testim rekomandohet tek personat që duhet përsëritur testin tuberkulinik (punëtorët shëndetësor një herë në vit . etj).

Pas testit dy pjesësh inicial të gjitha testet pasuese përsëriten vetëm një herë. Nëse testi tuberkulinik inicial është negativ një test pasues duhet kryer pas një deri tri javë dhe nëse perseri testi është negativ personi konsiderohet i pa infektuar me m.tuberculosis. Por nëse testi pasues është pozitiv personin duhet konsideruar si të infektuar rishtas e jo si konvertor.

TTK nuk duhet te kryhet ne nje person qe ka dokumentacion te shkruar ose te nje rezultati te meparshem pozitiv te TTK dhe trajtim per Infeksion latent dhe semundje te TB. (6-7)

3.2.10 A mund te aplikohet TTK tek femijet qe marrin vaksinim me virus te gjalle?

Vaksinimi me viruse te gjalla mund te ndërhyjë në reagimet e TTK. Për personat e planifikuar per tu testuar me TTK, testimi duhet të bëhet si më poshtë:

Në të njëjtën ditë si vaksinimi me vaksinën ndaj virusit të gjallë ose 4-6 javë pas administrimit të vaksinës me virusit të gjallë.

3.3 IGRA - Analiza e liritimit të gama interferonit

{Quanti FERON-TB Gold test (QFT-G), dhe T-SPOT.TB test (T-Spot)}

Testi IGRAs mund të përdoret në vend të testit tuberkulinik në të gjitha situatat që e rekomandojnë testin tuberkulinik kutan në ndihmë për ta diagnostifikuar infeksionin me M.tuberculosis.(5) Një test IGRA preferohet për testimin e personave nga grupet e atyre që kanë marrë BCG vaksinën me qëllim imunizimit apo për trajtimin e kancerit.Në grupin e fundit Testi Tuberkulinik kutan e ka një indeks të lartë të fals-pozitivitetit

IGRA apo edhe testi kutan tuberkulinik (pa ndonje preference) mund të përdoren për testimin kontaktit të freskët me tuberkulozen infektive.Gjithashtu këto dy teste mund të përdoren për skringun periodik te eksponimi profesional (1.5)

Rekomandimet e tanishme sygjerojne që IGRA ka një sensivitet të njejte por specifitet më të lartë në diagnostifikimin e tuberkulozit se sa testi kutan tuberkulinik. Gjithashtu rekomandohet IGRA në vend te testit tuberkulinik në rastet kur personat e testuar me testin e tuberkulinës të cilët nuk mund të vijnë në leximin e testit si dhe personat të cilët më parë janë të vaksinuar me BCG apo edhe ata të infektuar me format atipike të M.tuberculosis.

Një provë e lëkurës tuberkuline (TTK) ose një analizë e interferonit-gamës (IGRA) mund të përdoret për të gjetjen e LTBI. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi shumë të ulët. Rekomandim i ri) (1)

Vërejtje: Disponueshmëria dhe përballueshmëria e testeve do të përcaktojë se cilat do të zgjidhen nga klinikistët dhe menaxherët e programeve. As TTK dhe IGRA nuk mund të përdoren për të diagnostikuar sëmundjen aktive të TB-së dhe as për përgatitjen diagnostikuese të të rriturve që dyshohet se kanë TB aktive.

Njerëzit që jetojnë me HIV që kanë një test pozitiv për LTBI përfitojnë më shumë nga trajtimi parandalues sesa ata që kanë një test negativ LTBI; Testimi LTBI mund të

përdoret, kur është e mundur, për të identifikuar persona të tillë. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. Rekomandim ekzistues)

Testimi i LTBI nga TTK ose IGRA nuk është një kërkesë për fillimin e trajtimit parandalues te njerëzit që jetojnë me HIV ose kontakte të afërta familjare të fëmijëve nën moshën 5 vjeç. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i perditësuar).

Burimi i rekomandimit ekzistues: Udhëzime për intensifikimin e rastit të gjetjes së tuberkulozit dhe terapinë parandaluese izoniazid për njerëzit që jetojnë me HIV në mjediset e kufizuara të burimeve. Gjenevë; Organizata Botërore e Shëndetësisë; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Tabela 3. Dobite parashikuese të IGRA dhe TTL/TTC

Tabela 1: Vlerësimet e grumbulluara në dobinë parashikuese të IGRA dhe TTL në studimet e drejtpërdrejta që e kanë vlerësuar TB e mundshëm aktiv tek individët e patrajtuar

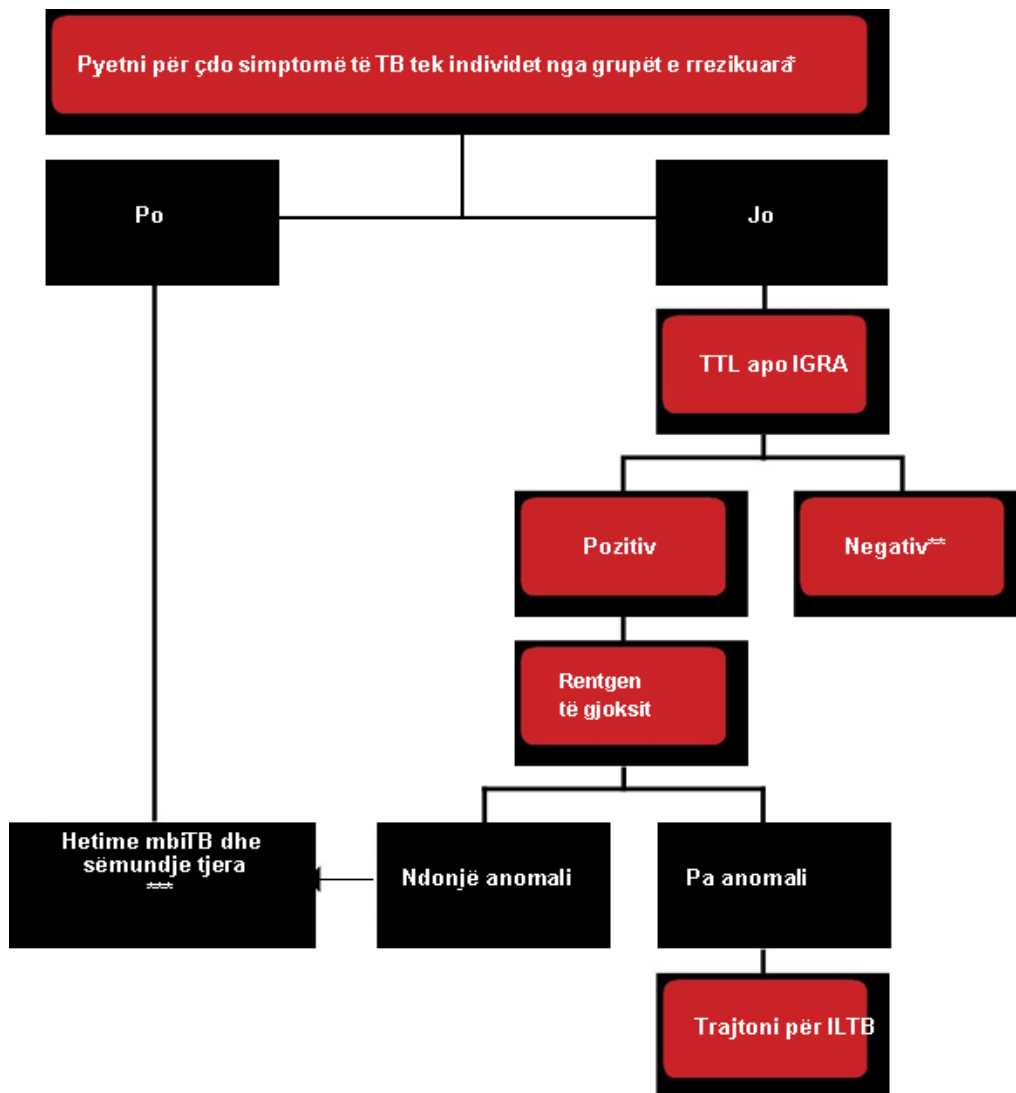
Rezultati	Vlerësimi i grumbulluari TTK	I2 (P-vlera)	Vlerësimi i grumbulluar i IGRA	I2 (P-vlera)	Vërejtje
Prop.i rrezikut (8 studime)	2.58 (95% CI: 1.72–3.88)	14% (0.320)	4.94 (95% CI:1.79– 13.65)	72.3% (0.001)	<i>Shqyrtimi sistematik për të plotësuar këtë informacion me parametrat shitesë klinike si dhe parametratjerë që nuk kanë dhënë rezultate</i>
Prop.i incidencës së rrezikut (3 studime)	2.07 (95% CI: 1.38–3.11)	0% (0.604)	2.40 (95% CI: 1.26– 4.60)	41% (0.183)	

4. Menaxhimi i ILTB

Futja në përdorim e trajtimit të ILTB-së si një intervenim i shëndetit publik përfshin edhe evidentimin e individëve të trajtuar. Duhet të zhvillohet një sistem i mirë i regjistrimit dhe raportimit si dhe të caktohen indikatorët e standardizuar të cilët ndihmojnë në implementim të programit.

Aspektet kritike të shëndetit publik për monitorim dhe vlerësim rutinor përfshijnë: fillimin dhe përfundimin e trajtimit, monitorim të efekteve të padëshiruara të barnave dhe zhvillimit eventual të TB aktive gjatë dhe pas përfundimit të trajtimit për TB latent.

Algoritmi për diagnostikimin e planifikuar dhe trajtim të ILTB-së tek individët nga grupet e rrezikuara



5. Trajtimi i ILTB

5.1 Regjimet e rekomanduara te trajtimit te ILTB-së:

Mundësitë vijuese të rekomanduara për trajtim të ILTB-së:

6-muaj Isoniazid ose 9-muaj Isoniazid,
3-muaj regjim me Rifapentine javor plus Isoniazid,
3–4 muaj Isoniazid plus Rifampicin,
3–4 muaj vetëm Rifampicin.

(Rekomandim i fuqishëm, cilësi mesatare në të lartë të evidencës) (1)

Tabela 4. Barnat dhe dozat e rekomanduara për trajtimin e LTBI

Barnat e rekomanduara	Doza per kg/peshe	Doza maksimale ditore
Isoniazid , cdo ditë për 6 ose 9 muaj	Të rriturit , 5 mg Fëmijë, 10 mg (7–15 mg)	300 mg
Rifampicin cdo ditë për 3–4 muaj	Të rriturit, 10 mg Fëmijë, 15 mg (10–20 mg)	600 mg
Isoniazid me Rifampicin për 3–4 muaj	Isoniazid: Te rriturit , 5 mg Fëmijë, 10 mg (7–15 mg) Rifampicin Te rriturit, 10 mg Fëmijët, 15 mg (10–20 mg)	Isoniazid, 300 mg Rifampicin, 600 mg
Rifapentine me Isoniazid 1 here ne javë për 3 muaj (12 doza)	Mosha ≥ 12 vjecare : Isoniazid: 15 mg Mosha 2–11 vjecare: Isoniazid: 25 mg Rifapentine: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg 25.1–32.0 kg = 600 mg 32.1–50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg

**Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management EHO “The End TB” Strategy -2018*

5.2 Regjimet e trajtimit të LTBI

Monoterapia me Isoniazid me kohëzgjatje 6 muaj rekomandohet për trajtim të ILTB tek të rriturit dhe fëmijët në vendet me incidencë të lartë dhe të ulët të TB. (Rekomandimi i fortë, kualitet i lartë i evidences, Rekomandim ekzistues)

Rifampicin plus Isoniazid cdo ditë për tre muaj mund të jetë alternative e zëvendësimit të regjimit 6 mujor të Isoniazidit si trajtim preventiv për fëmijë dhe adoleshent >5 vjeç në vendet me incidencë të lartë të TB (Rekomandim i fortë, evidence e kualitetit të ulët, Rekomandim i ri).

Rifapentin dhe Isoniazid regjimi javor me kohëzgjatje 3 muaj është ofruar si regjim alternativ për regjimin 6 mujor të Isoniazidit si regjim preventiv për të gjithë të rriturit dhe fëmijët në vendet me incidencë të lartë të TB (Rekomandim i kushtëzuar, evidence e kualitetit mesatar, Rekomandim i ri)

Regjimet e mëposhtme rekomandohen për trajtimin e ILTB në vendet me incidencë të ulët të TB si alternative të regjimit 6 mujor me Isoniazid;

9 muaj me Isoniazid, ose me regjimin javor Rifapentin plus Isoniazid 3 deri 4 muaj , Isoniazid plus Rifampicin 3 deri 4 muaj vetëm Rifampin
(*Rekomandim i fortë, evidence e kualitetit mësues të lartë, Rekomandim ekzistues*).

Në vendet me incidence dhe transimion të lartë të sëmundjes së TB, të rriturit dhe adoleshentët që jetojnë me HIV të cilët kanë një TTK pozitive ose të panjohur por që nuk janë të sëmure nga TB duhet të marrin 36 muaj terapi preventiv pa marrë parasysh a marrin regjim të trajtimit me ARV .

Terapia preventiv duhet gjithashtu të jepet pa marrë parasysh statusin imunologjik, historikun e mjekimit të mëparshëm për TB edhe të shtatzëna (Rekomandim i kushtëzuar, evidence e kualitetit të ulët, Rekomandim ekzistues).

5.3 Përmbledhje e evidencave

Monoterapia me Isoniazid me kohëzgjatje 6 muaj është trajtim standard për të gjithë të rriturit dhe fëmijët që jetojnë në vendet me incidencë të lartë dhe të ulët të TB. Disa rishikime sistematike kanë demonstruar efikasitetin preventiv të këtij trajtimi. Një rishikim sistematik i RTCs duke përfshirë popullatën që jeton me HIV tregon se monoterapia me Isoniazid redukton rrezikun total për TB për rreth 33% (RR 0.67; 95% CI 0.51;0.87), dhe efikasiteti preventiv arrijnë 64% për popullatën me një TTK pozitiv (RR 0.36; 95% CI 0.22;0.61). Gjithashtu efikasiteti i regjimit 6 mujor nuk ka ndonjë dallim statistik nga regjimi 12 mujor i monoterapisë me Isoniazid (RR 0.58; 95% CI 0.3;1.12). Studimet e fundit kanë treguar një ulje me të madhe në incidencën e TB-se të participantëve që marrin regjimin 6 mujor se sa ata që marrin placebo. (odds ratio, 0.65; 95% CI 0.50;0.83).

Regjimi 9 mujor me monoterapi me Isoniazid.

Nuk janë gjetur hulumtime të kontrolluara për regjimin 9 mujor kundrejt atij 6 mujor me monoterapi me Isoniazid.

Regjimi 36mujor me monoterapi me Isoniazid.

Një rishikim sistematik dhe metaanalize e RCTs në popullatën që jeton me HIV në vendet me incidence dhe transimion të lartë të TB tregon se trajtimi preventiv i vazhdueshëm mund të zvogëlë rrezikun për TB aktive nga 38% me shumë se regjimi 6 mujor me Isoniazid. Efekti ishte më i madh në popullatën me TTK positive 49% për TB aktive dhe 50% për vdekjet. Në popullatën me TTK negative asnjë efekt nuk ishte sinjifikant edhe pse në popullatën e vlerësuar vërehet një zvoglim 27% e incidencës së TB.

Rifampicin plus Isoniazid cdo ditë 3-4 muaj.

Studimet sistematike (48) dhe perditësimi i tyre (45) tregon se efikasiteti dhe profili i sigurisë së regjimit 3-4 mujor i Rifampicines plus Isoniazid është i njëjtë me atë të regjimit 6 mujor me Isoniazid me UK e mëparshme. Megjithatë këto studime kanë arritur në përfundimin se regjimi Rifampicin plus Isoniazid duhet të përdoret si regjim alternativ i regjimit me Isoniazid në vendet me incidencë të ulët të TB.

Evidenca GRADE tabelat janë të prezentuara në Anexet 1 dhe 2.

Monoterapia me Rifampicin cdo ditë për 3-4 muaj

Studimet sistematike të mëparshme lidhur me LTBI, udhërefyesi klinik (48) të vitit 2015 dhe të përditësuar në vitin 2017(45) tregojnë efikasitet të njëjtë për regjimin 3-4 mujor cdo ditë me Rifampicin dhe regjimin me Isoniazid 6 muaj (odds ratio, 0.78; 95% CI, 0.41;1.46).

Studimet gjithashtu tregojnë se dhenja individuale cdo ditë Rifampicin për 3-4 muaj ka një rrezik të ulët të hepatotoksicitetit se sa ata të trajtuar me monoterapi me isoniazid (odds ratio, 0.03; 95% CI 0.00;0.48).

5.4 Përmbledhja e provave

Bazuar në rishqyrtime sistematike të kryera për të vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e trajtimit të ILTB-së (11) janë përfshirë edhe pesëdhjetë e tre studime, ku të gjitha kanë qenë prova të kontrolluara dhe randomizuara ku dhe është bërë regjistrimi i së paku njëres prej dy pikave përfundimtare të para-përcaktuara (duke parandaluar TB aktiv, hepatotoksicitetin e Gradës III apo më lartë). Të dhënat nga rishqyrtimi sistematik ishin në dispozicion për 15 regjime të trajtimit, ndonëse janë raportuar relativisht pak krahasime të drejtpërdrejta, disa me të dhëna të rralla, veçanërisht për regjimet moderne. Për shkak të toksicitetit të raportuar, nga shqyrtime të mëtejshme, ishin të përjashtuara regjimet që

përmbajnë Pyrazinamide. Është matur vlerësimi i normave të hepatotoksicitetit të rëndë dhe vdekja nga regjimet që përmbajnë Pyrazinamide-në krahasim me një kontroll historike të Isoniazid (10). Kombinacionet Rifampinpyrazinamide kishin fatalitet dhe norma të hospitalizimit prej 0.9 (95% CI: 0.4–1.9) dhe 2.8 (95% CI: 1.8 - 4.3) për 1000 inicime të terapisë me Rifampicin–Pyrazinamide përkatësisht në krahasim me normat fatale të 0.0 - 0.3 vdekjeve për 1000 persona tek individët me terapi preventive me Isoniazid.

Asnjë eksperiment i trajtimit apo placebo nuk ka krahasuar drejtpërdrejtë efikasitetin dhe sigurinë e regjimit 9 mujor me Isoniazid. Gjithashtu është vërejtur se eksperimentet klinike në krahasim me regjimin 3-mujor me Rifapentine javor plus Isoniazid me placebo apo pa trajtim, nuk ishin në dispozicion. Kjo sepse kur kanë qenë duke u bërë eksperimentet e regjimit 3-mujor me Rifapentine javor plus Isoniazid, krahasimi me degëzime me placebo/pa trajtim ishte në mënyrë etike jo të pranueshme.

Paneli i ekspertëve e ka vlerësuar relativisht evidencën mbi efikasitetin dhe sigurinë e opsioneve të trajtimit në dispozicion. Rezultatet e krahasimeve të çifteve me placebo janë raportuar në tabelën 5 — Isoniazid për 6 muaj është përdorur si një krahasues i referencës në analizën e normave të incidencës së TB, dhe hepatotoksicitetit (Grada III/IV) me regjime tjera .

Tabela 5: Regjimet që kanë shfaqur efikasitet të konsiderueshëm gjatë krahasimit me placebo dhe profil të hepatotoksicitetit

Krahasuesi	Intervenimi	Zhvillimi i TB me incidencë OR (95% CI) Cilësia e evidencës	Hepatotoksiciteti OR (95% CI) Cilësia e evidencës
Placebo	Isoniazid 6 muaj	0.61 (0.48–0.77)e ulët	0.99 (0.42–2.32)e ulët
Placebo	Isoniazid 12–72 muaj	0.53 (0.41–0.69)e ulët	0.59 (0.23–1.55)shumë e ulët
Placebo	Rifampicin 3–4 muaj	0.48 (0.26–0.87)mesatare	- -
Placebo	Rifampicin dheisoniazid 3–4 muaj	0.52 (0.33–0.84)e ulët	- -

Tabela 6: Krahاسimi i efikasitetit të trajtimit 6-muaj isoniazid me regjime të tjera për zhvillim të TB me incidencë dhe hepatotoxicitetit

Krahasuesi	Intervenimi	Zhvillimi i TB incidente OR (95% CI) Cilësia e evidencës	Hepatotoxiciteti OR (95% CI) Cilësia e evidencës
Isoniazid 6-muaj Isoniazid	Rifampicin 3–4 muaj	0.78 (0.41–1.46)mesatare	0.03 (0.00–0.48)e ulët
6- muaj Isoniazid	Rifampicin dhe isoniazid 3–4 muaj	0.89 (0.65–1.23)e ulët	0.89 (0.52–1.55)shumë e ulët
6- muaj Isoniazid 6- muaj	3- muaj rifapentin javor plus isoniazid*	1.09 (0.60–1.99)e ulët	1.00 (0.50–1.99)e ulët
Isoniazid 9- muaj	3- muaj rifapentin javor plusisoniazid	0.44 (0.18–1.07)e ulët	0.16 (0.10–0.27)mesatare

*ekskluzivisht në mesin e njerëzve që jetojnë me HIV.

Në përgjithësi, këto krahasime nuk kanë treguar ndonjë superioritet të ndonjë regjimi mbi ndonjë tjetër. Megjithatë, në aspektin e sigurisë, një regjim 3–4 mujor me Rifampicin dhe një regjim 3-mujor me Rifapentine javor plus Isoniazid kishte më pak hepatotoxicitet në krahasim me regjimin 6-mujor dhe 9-mujor me Isoniazid.

5.5 Balancimi i përfitimeve dhe dëmeve

Grupi punues i ka shqyrtuar evidencat mbi efikasitetin e regjimeve të ndryshme të trajtimit kundrejt TB me incidencë në krahasim me placebonë, profilin e hepatotoxicitetit të secilit regjim, dhe krahasimin e regjimeve të ndryshme kundrejt trajtimit 6-mujor me Isoniazid si referencë.

Grupi punues në mënyrë unanime është pajtuar me ekuivalencën me regjimet 6-muaj isoniazid, 9-muaj isoniazid dhe 3-4muaj Rifapentine javor plus Isoniazid si mundësi alternative të trajtimit.

Grupi punues ka ardhur në perfundimin se vetem njeri nga regjimet vijuese mund të rekomandohet si mundesi për të trajtuar ILTB-në:

Regjimi i trajtimit 6-muaj Isoniazid, Regjim i trajtimit 9-muaj Isoniazid, Regjim i trajtimit 3–4 muaj vetem Rifampicine , Regjim i trajtimit 3–4 muaj Isoniazid plus Rifampicin,
--

5.6 Vlerat dhe preferencat e klientëve si dhe të ofruesve të kujdesit shëndetësor

Grupi punues është pajtuar se regjimet që preferohen më shumë janë regjimet me kohëzgjatje më të shkurtër se sa ato regjime në afat më të gjatë dhe kjo është bërë nga perspektiva e individëve që janë duke marrë trajtim, klinikistët që janë duke ofruar trajtim si dhe menaxherët e programeve. Po ashtu grupi punues është pajtuar se regjimi 6-muaj Isoniazid preferohet më shumë se sa 9-muaj Isoniazid për shkak të resurseve financiare, fizibilitetit dhe pranimit nga pacientët.

Regjimet që përmbajnë Rifampicin- dhe Rifapentine-duhet të përshkruhen me kujdes tek njerëzit që jetojnë me HIV dhe të cilët janë në trajtim me terapi antiretrovirale për shkak të ndërveprimeve të mundshme të barnave. Grupi punues ka shprehur shqetësim në lidhje me koston e lartë aktuale të Rifapentines dhe mungesën e regjistrimit në shumë vende (përfshirë edhe Kosovën) që e kufizojnë disponueshmërinë dhe përdorimin e saj.

5.7 Kosto efektiviteti i regjimeve të ndryshme të trajtimit të ILTB

Grupi punues ka theksuar se mundësitë e ndryshme të trajtimit kanë kërkesa të ndryshme të financimit dhe ka konkluduar se menaxherët e programit të TB dhe Komiteti Kombëtar për TB duhet të vendosin mbi mundësitë e trajtimit duke marrë në konsideratë mundësitë e tyre financiare në kontekstin lokal dhe kombëtar. Grupi punues ka theksuar se nevoja për mbikëqyrje të drejtpërdrejtë të regjimit 3-mujor me Rifapentine plus Isoniazid i rrite kërkesat për resurse shtesë, përveç koston aktuale të lartë të barnave (Rifapentine).

5.7.1 Trajtimi preventiv për kontaktet e rasteve të TB-MRB

Kufizimet serioze të cilësisë së provave e parandalojnë nxjerrjen e ndonjë rekomandimi të ri mbi terapinë preventive të TB-MRB si një masë e shëndetit publik. Mbikëqyrja strikte klinike dhe monitorimi i ngushtë rreth zhvillimit të TB aktiv për më së paku dy vite preferohet për trajtim preventiv për kontaktet e rasteve me TB-MRB.

Në kontaktet e aferta me rrezik të lartë të pacientëve me tuberkulozë multi rezistente MDR, trajtimi preventiv mund të konsiderohet bazuar në vlerësimin individual të rrezikut dhe një arsyetim të mirefilltë klinik.

(Rekomandim i kushtëzuar, dëshmi me cilësi shumë të ulët. Rekomandim i ri)

Vërejtje

Trajtimi preventiv duhet të jetë individual pas një vlerësimi të kujdesshëm të kohezgjatjes të ekspozimit, diagnozes së sigurtë për MDR, si dhe të dhenat mbi barnat rezistente dhe mundësitë e shfaqjeve të efekteve anesore.

Trajtimi preventiv duhet të bëhet vetëm në kontaktet e aferta dhe me rrezik të lartë (p.sh. fëmijët, njerëzit që marrin terapi immunosupresive dhe njerëzit që jetojnë me HIV).

Barnat duhet të zgjidhen sipas profilit të ndjeshmërisë së barnave në rastin e burimit të infeksionit.

Ne këto raste kërkohet konfirmimi i infeksionit për ILTB!

Për kontaktet e aferta me MDR-TB kërkohet mbikqyrja e rreptë klinike dhe monitorimi sistematik çdo muaj për të paktën 2 vite për mundësinë e zhvillimit të sëmundjes aktive të TB, pavarësisht nga sigurimi i trajtimit parandalues!

5.7.2 Përmbledhja e provave

Bazuar në shqyrtime sistematike për të përcaktuar efektivitetin e barnave anti-TB në parandalimin e TB aktiv në kontaktet e pacientëve me MDR-TB. Në analizë janë përfshirë katër studime; të gjitha ishin studime kohorte prej të cilave njëra (14) ishte një studim prospektiv që përfshinë vetëm fëmijët nën moshën 5 vjeçare ndërsa të tjerat ishin studime retrospektive duke i përfshirë si të rriturit ashtu edhe fëmijët (15–17). Regjime të ndryshme të trajtimit janë përdorur gjatë shqyrtimeve sistematike.

Për analizën finale, janë përjashtuar dy nga studimet ku të gjithë apo shumica e kontakteve me MDR-TB kanë marrë trajtim preventiv me Isoniazid (14, 16). Studimi tjetër që përmbante vetëm 11 kontakte duke pranuar regjim me më së paku një bar ishte përjashtuar për shkak të madhësisë së tij të vogël (16). Prandaj, cilësia e provave ishte përcaktuar vetëm për një studim krahasues i cili ka përdorur një regjim të përshtatur duke marrë parasysh modelin e rezistencës të rastit indeks në mesin e kontakteve të fëmijërisë (14). Në këtë studim të thjeshtë vetëm dy nga 41 fëmijët që kanë marrë terapi të përshtatur parandaluese kanë zhvilluar TB (të konfirmuar apo TB të mundshme) në krahasim me 13 nga 64 fëmijë që nuk kanë marrë terapi parandaluese (OR=0.2, 95% CI: 0.04–0.94).

5.7.3 Balancimi i përfitimeve dhe dëmeve

Sipas literatures se shqyrtuar verëhet mungesë e provave në dispozicion për efektivitet dhe siguri të përdorimit të barnave anti-TB në mesin e të rriturve dhe kontakteve të fëmijëve të rasteve të MDR-TB. Regjimet që mund të përdorën për trajtim të kontakteve me MDR-TB dihet që kanë siguri dhe tolerancë të dobët veçanërisht tek të rriturit. Përveç kësaj, regjimet që janë përdorur për trajtim të kontakteve të rasteve të MDR-TB të cilat shesh kanë qenë të përbëra nga një apo dy barna, janë të pamjaftueshme për të trajtuar sëmundjen aktive duke bartur një rrezik të mëtejshëm të marrjes së rezistencës shtesë. Shumë fëmijë të shëndetshëm të cilët nuk do të zhvillojnë TB-MRB do të vendosën në regjimet që janë potencialisht toksike për të cilat nuk janë në dispozicion formulimet pediatrike.

5.7.4 Vlerat dhe preferencat e klientëve si dhe të ofruesve të kujdesit shëndetësor

Bazuar ne literaturen e shqyrtuar theksohet se nevojiten ekzaminime adekuate, të kontrolluara dhe të përzgjedhura për t'i përcaktuar përfitimet dhe dëmet e trajtimit të kontakteve të TB-MDR për klientë dhe ofrues të kujdesit shëndetësor.

Bazuar ne literaturen e shqyrtuar theksohet shqetësimi se përdorimi më i gjerë i trajtimit të kontakteve të TB-MDR pa evidenca të bazuara mund të përbënte precedent dhe të sfidonte sjelljen e gjykimeve të vështira klinike. Mungesa e formulimeve pediatrike për disa barna, gjithashtu është përmendur si një shqetësim ne literature e studjuar nga grupi punues.

5.7.5 Faktorët e burimit

Bazuar ne literaturen e shqyrtuar theksohet njohja e faktit se determinimi i profilit të ndjeshmërisë së barnave që duhet të përdorën si trajtim preventiv për MDR paraqet sfida si teknike ashtu edhe logjistike. Për më tepër, nevoja për një monitorim më të ngushtë klinik përcjellja e kontakteve si dhe përshkrimi i regjimeve të trajtimit do të shkaktonte më shumë shpenzime shtesë dhe të ngarkonte kapacitetin e shërbimeve të trajtimit të MDR.

Nevoja për farmakovigjilencën aktive për individë që janë në trajtimin preventiv për TB-MRB ka implikime të resurseve shtese.

5.7.6 Konkluzionet

Bazuar ne literaturen e shqyrtuar vihen ne dukje kufizimet serioze të cilësisë së provave për të nxjerrë ndonjë rekomandim të terapisë preventive të TB-MRB si një masë e shëndetit publik. Duke e bërë krahasimin e mungesës së evidencës kundër pasojave të rënda të zhvillimit të TB-MRB, konkludohet se menaxhimi i kontakteve të pacientëve të TB-MDR duhet të udhëhiqet nga një vlerësim gjithëpërfshirës individual që merr parasysh ekuilibrin në mes të rrezikut dhe përfitimeve. Observimi strikt klinik dhe monitorimi i ngushtë për zhvillim të TB aktiv për më së paku dy vite, preferohet më shumë se aplikimi i trajtimit preventiv për kontaktet e rasteve të TB-MRB. Nga ana tjetër, duhet theksuar se në këto rrethana ku ka mundësi të arsyeshme se personi i ekspozuar gjithashtu ka

mundur të jetë i ekspozuar edhe ndaj TB të ndjeshëm në barna, individit duhet t'i jepet një kurs standard i trajtimit të ILTB-së duke u bazuar në udhëzuesit nacional.

Megjithatë, literatura thekson se mjekët si pjesë e praktikës së mire klinike mund të marrin në konsideratë regjimet individuale të trajtimit të bazuara në profilin e ndjeshmërisë së barnave të rastit indeks e veçanërisht për fëmijët kontakt nën moshën 5 vjeçare ku përfitimet mund të jenë më të mëdha se dëmet dhe të merren parasysh mundësitë e kufizimeve teknike të testimit të ndjeshmërisë për shumicën e atyre që marrin barna anti-TB të rendit të dytë. Në rastet individuale ku terapia preventive merret në konsideratë për kontaktet e rasteve të TB-MDR, programi ka nevojë të sigurojë se burimet e nevojshme janë në vendin e duhur për të siguruar testim të ndjeshmërisë të cilësisë së mirë, të gjitha medikamentet e nevojshme, dhe të monitorojë për së afërmi mbi dëmet, përparimin e sëmundjes si dhe rezistencën e fituar.

Tabela 7 Regjimi i trajtimit për MDR LTBI, Chuuk, 2009–2012*

Burimi i izoluar nga pacienti	MDR LTBI regjimi i trajtimit
<i>M. tuberculosis</i> rezistent në INH, RMP dhe ETH	Te rriturit me moshe >12 vjeç: MFX 400 mg peroral një here/dite dhe EMB 15 mg/kg peroral një here/dite për 12 muaj Fëmijet e moshës ≤12 vjeç: LVX 20 mg/kg peroral, një here/dite dhe EMB 15 mg/kg per oral në një here/ ditë për 12 muaj.
<i>M. tuberculosis</i> resistant to INH, RMP, PZA, EMB	Te rriturit dhe fëmijet e moshave >12 vjeç: MFX 400 mg peroral, një /ditë për 12 muaj Fëmijet e moshave ≤12 years: LVX 20 mg/kg peroral, një/ditë dhe ETH 20 mg/kg peroral /ditë për 12 muaj (Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children ;Carvalho^{a,*}, D. Golett^b, S. Mangac, D.R. Silva^d, D. Manissero^e, G. Migliori) *Regimens këtu rekomanduar nga MDR-TB Expert Netëork, një grup i ekspertëve TB nacionalë të SHBA-së që mbledhen çdo 2 muaj për të ofruar mendime të ekspertëve mbi trajtimin dhe menaxhimin e rasteve të drogës rezistente.

6. Grupet e vecanta për trajtimin e ILTB

6.1 Femijet nen moshen 5 vjec dhe femijet ne kontakt me te afert me indeks rastet.

Ky grupacion kane nje rrezik relativisht te larte per zhvillimin e semundjes TB aktive dhe LTBI, dhe dhenia prioritet e kesaj ceshtje eshte mjaft me rendesi per gjetjen e rasteve me LTBI tek kjo grup moshe dhe trajtimin e tyre.

Fakti qe incidenca e TB zvogëlohet me largimin e ekspozimit, te fëmijët rrite mbështetjen per zbatimin e skringut te kontakteve ne rrethin e ngushtë, duke filluar nga kontaktet familjare, për të vazhduar me kontaktet tjera të afërta dhe më të largëta dhe izolimin indeks rastit, sa me shpejt që është e mundur.

Rekomandimet e trajtimit te LTBI: Rishikimet sistematike dhe metaanalizat raportojne qe prevalenca e formës aktive te TB, ne gjitha kontaktet *te jete* 3.1%.

(95% CI 2.2-4.4%,*I*² = 99.4%), 1.2% (95% CI 0.9-1.8%,*I*² = 95.9%) ne TB e konfirmuara bakteriologjikisht me TB latent ne 51.5% (95% CI 47.1-55.8%,*I*² = 98.9%).

Të dhëna të ngjashme janë përsëritur kur është shikuar ekspoziminë MDR-TB. Incidenca ka qenë e larte në vitin e parë pas ekspozimit dhe po ashtu incidence ka mbetur e larte edhe deri në 5 vite pas ekspozimit. Duhet pasur parasysh që fëmijët nën moshat 5 vjec dhe personat me HIV, që janë në kontakt me personat me TB aktiv , futen në grupin me rrezik tëlartë, për zhvillimin e TB aktiv, vecanarisht brenda vitit të parë, është e domosdoshme te behet skringu per HIV/ TB co-infeksion ne këto grupe.

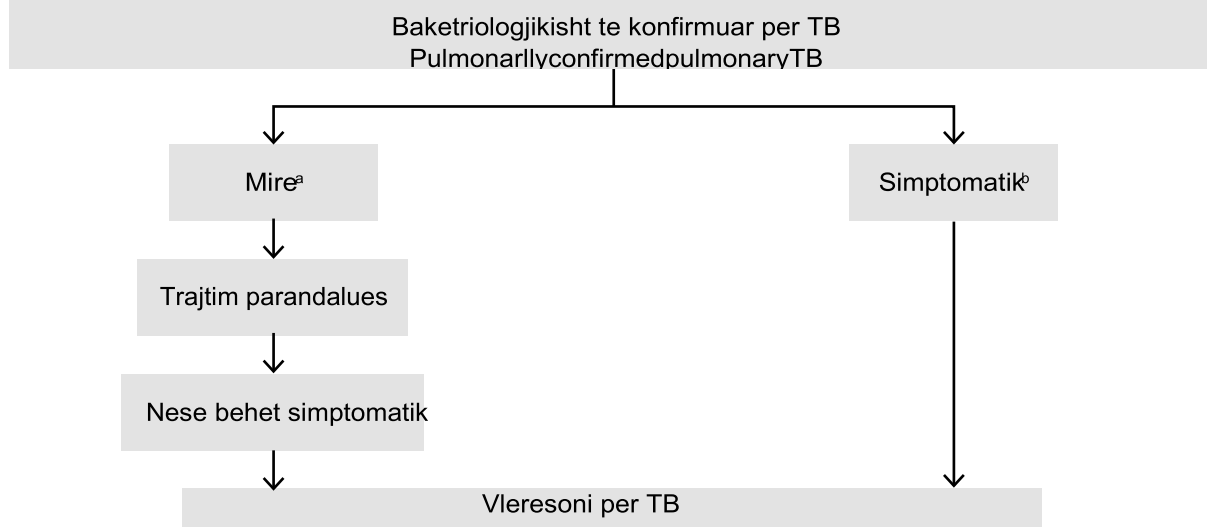
Femijet nen 5 vjec te diagnostikuar me LTBI, duhet te marrin trajtim preventiv ose percjellje 2 vjecare radiologjike, varësisht nga mundësia e zhvillimit te TB.

Regjimet e pranuar të trajtimit, janë të bazuara në si vijon: Të dhënat e sensitivitetit të barnave nga burimi iinfeksionit (nese dihet), bashkekzistenca e sëmundjeve dhe mundësia për interaksion të barnave mes vete. Në të gjitha rastet, fëmijët duhet të shkojnë në DOT- Directly Observed Therapy, për trajtim të LTBI.

Isoniazid (INH) Regjimi --- janë dy opsione për trajtim në Isoniazid: regjimi 9 ose 6 mujor. Regjimi 9 mujor është më i preferuar sepse eshte me efektiv. Trajtimi i LTBI per 6 muaj, me rralle se 9 mujor, mund te jete me me shume kosto efektive dhe me I pranuar nga pacienti, prandaj sherbyesit shendetsore mund te preferojne implementimin e regjimit 6 mujor, me shume se ate 9 mujor. Regjimi preferuar per femijet e moshave 2-11 vjeq eshte ai 9 mujor/cdo dite.

Cdo perpjekje duhet te behet qe te jemi te sigurte qe pacienti ti permbahet trajtimit per LTBI ne 6 muajt vijues!

Fëmijet nën moshën 5 vjeç dhe fëmijet në kontakt me të afërt me indeks me rast të TB.



6.2 Foshnjat dhe fëmijët që jetojnë me HIV

Foshnjat e moshës <12 muaj që jetojnë me HIV që janë në kontakt me një rast të TB aktiv dhe hulumtohen për TB duhet të marrë 6 muaj trajtim parandalues Isoniazid edhe nëse testimi nuk tregon TB sëmundje por vetëm ILTB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të moderuar. Rekomandim i përditësuar)

Fëmijët e moshës mbi 12 muaj që jetojnë me HIV të cilët konsiderohet se nuk ka të ngjarë të kenë sëmundje të TB në bazë të ekzaminimit dhe simptomave, dhe të cilët nuk kanë asnjë kontakt me një rast të TB duhet të jepet për 6 muaj terapi preventive me Isoniazid si pjesë e paketës gjithëpërfshirëse të parandalimit dhe kujdesit për HIV nëse ata jetojnë në një mjedis me një prevalencë të lartë të TB. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të ulët, rekomandim ekzistues).

Të gjithë fëmijët që jetojnë me HIV që kanë përfunduar me sukses trajtimin për sëmundjen e TB mund të marrin terapi preventive me Isoniazid për 6 muaj shtesë. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët. Rekomandim ekzistues)

6.3 Kontaktet e afërta familjare HIV negativ me një person me TB pulmonar

Fëmijët me HIV negativ nën moshën 5 vjeç të cilët janë kontakt i afërt familjar me njerëz me TB pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht dhe të cilët zbulohet se nuk kanë TB aktive në një vlerësim të duhur klinikose sipas udhëzimeve kombëtare duhet t'u jepet terapia preventive. (Rekomandim i fortë, prova me cilësi të lartë. rekomandim i përditësuar)

Në vendet me një incidencë të ulët të TB, të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët që janë kontakte të afërta familjare me njerëz me TB pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht,

duhet të testohen dhe trajtohen në mënyrë sistematike për LTBI. (Rekomandim i fortë, dëshmi me cilësi të lartë-mesatare. rekomandim ekzistues)

Në vendet me një incidencë të lartë të TB, fëmijët e moshës mbi 5 vjeç, adoleshentët dhe të rriturit që janë kontakte të afërta familjare të njerëzve me TB pulmonar të konfirmuar bakteriologjikisht të cilët zbulohet se nuk kanë TB aktive nga një vlerësim i duhur klinik ose sipas udhëzimeve kombëtare mund të jepen terapi preventive për TB. (Rekomandim i kushtëzuar, prova me cilësi të ulët. rekomandim i ri).

Fëmijet që janë në kontakt të afert familjar me burim të infeksionit me TB pozitive ose TB të laringut, janë në rrezik të vecantë për infeksion me TB dhe zhvillimin e TB aktiv. Rreziku nga infeksioni është më i madh në rrethanat kur ka kontakt me të afert dhe me të gjatekohor, sic është kontakti i foshnjave që flejnë në të njëjtin shtrat me nënat e tyre ose ata që kujdesen për ta. Rreziku për të zhvilluar sëmundje është më i madh te foshnjat nën moshën 5 vjeçare, se te ata mbi moshat 5 vjeç. Rreziku pastaj zvogëlohet me rritjen e moshës te fëmijut. Poashtu, foshnjat dhe fëmijet e vegjël kanë afinitet për të zhvilluar forma të rrezikshme të TB, në vecanti TB të meningjeve dhe të diseminuar, krahasuar me fëmijet me të rritut dhe adultet.

Nëse sëmundja është zhvilluar, ajo zakonisht ndodh brenda 2 viteve të infeksionit, por te foshnjat kjo periudhë mund të jetë më e shkurtër se disa javë. Terapija preventive me Isoniazid (INH) për fëmijet e vegjël me infeksion ILTB që ende s'kanë zhvilluar sëmundje, do të reduktojë shumë mundësinë për TB gjatë periudhës së fëmijërisë me reduktim të rrezikut për 70-90%.

6.4 Shtatzanat dhe ILTB

(<https://ëëë.cdc.gov/tb/publications/lb/treatment.htm>)

Pasi të përjashtohet sëmundja e TB, merrni parasysh trajtimin e menjëhershëm për ILTB nëse gruaja është një kontakt dhe monitor i fundit. Në mungesë të faktorëve të rrezikut, prisni derisa gruaja të ketë dorëzuar për të shmangur administrimin e ilaçeve të panevojshme gjatë shtatëzanisë. INH çdo ditë ose dy herë në javë (përdorimi i DOT) për 9 muaj është regjimi i preferuar i trajtimit.

Rekomandohet plotësim me 10-25 mg / d piridoksinë (vitaminë B6).

Regjimi me 12 doza të INH dhe RPT nuk rekomandohet për gratë shtatzëna ose gratë që presin të mbeten shtatzënë gjatë periudhës së trajtimit.

Ekziston mundësia për një rrezik të shtuar të hepatotoksicitetit gjatë shtatëzanisë dhe 2-3 muajve të parë të periudhës pas lindjes.

Konsideroni vonimin e trajtimit për LTBI deri në 2-3 muaj pas lindjes, përveç nëse ekziston një rrezik i lartë i përparimit në sëmundjen e TB (p.sh., kontakti i fundit). Infeksion latent i TB.

Kombinimi Isoniazit dhe Rifapentine nuk rekomandohet për gratë shtatzëna ose gratë që presin të mbeten shtatzënë në 3 muajt e ardhshëm!

6.5 Gratë me gji

Ushqyerja me gji nuk është kundërindikuar në gratë që marrin INH ose RIF!

Plotësimi me 10-25 mg / d piridoksinë (vitamina B6) rekomandohet për gratë me gjidhënje dhe për foshnjat me gji.

Sasia e INH ose RIF në qumështin e gjirit është e papërshtatshme për trajtimin e foshnjave me LTBI.

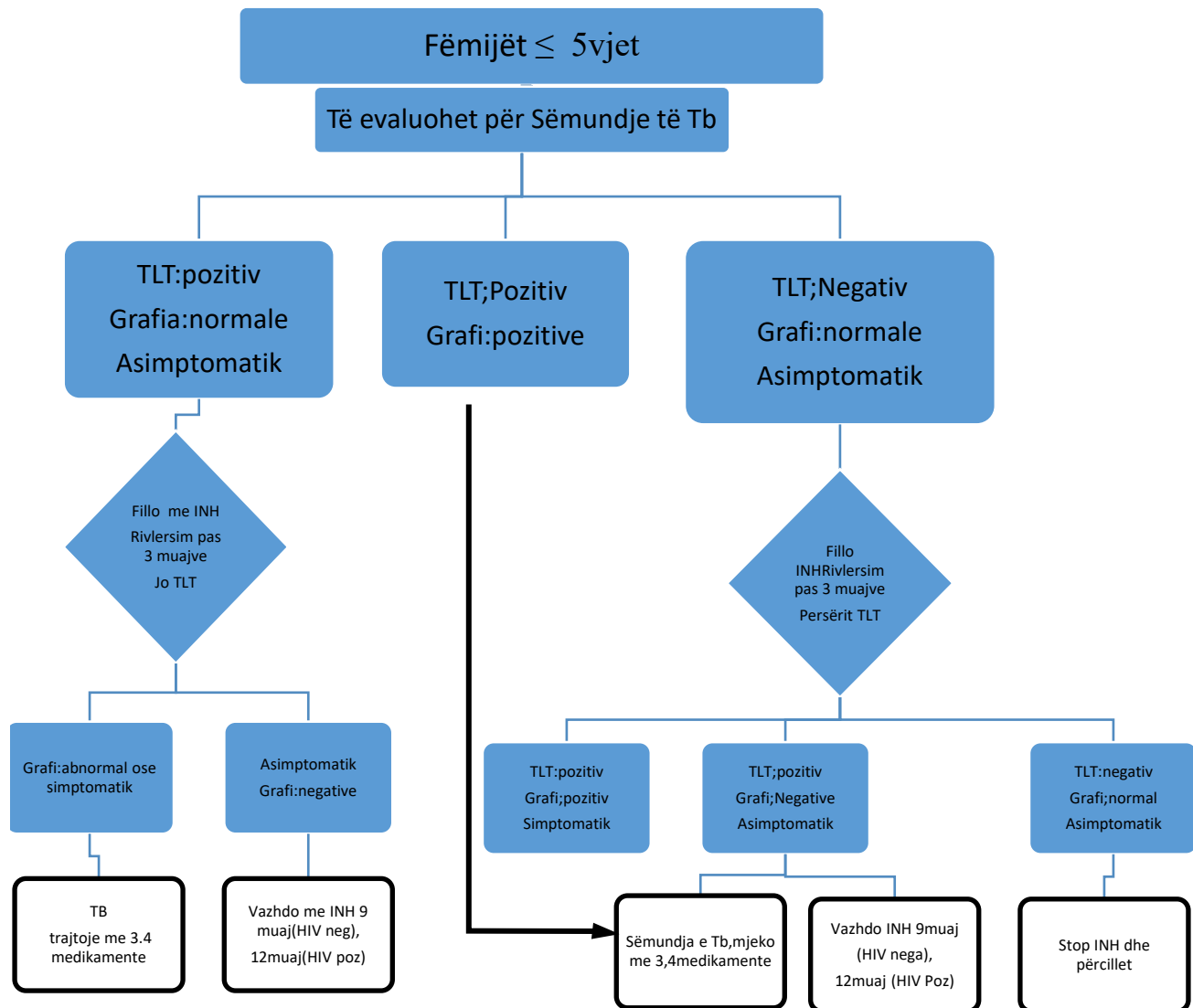
RIF mund të shkaktojë njollë portokalli të lëngjeve të trupit, përfshirë qumështin e gjirit.

7. Menaxhimi, monitorimi dhe vlerësimi i programit sipas WHO 2018

Programet nacionale duhet të përgatisin një plan kombëtar për menaxhimin programatik të ILTB, duke përfshirë prioritetet e grupeve me rrezik të lartë në bazë të epidemiologjisë lokale dhe karakteristikave të sistemit shëndetësor. Ata duhet të krijojnë një politikë të favorshme dhe një mjedis programatik, duke përfshirë politikat kombëtare dhe lokale dhe procedurat standarde të funksionimit për të lehtësuar zbatimin e rekomandimeve në këto udhëzime. Kjo duhet të përfshijë promovimin e mbulimit shëndetësor universal dhe ofrimin e financimit publik për menaxhimin e LTBI. Për më tepër, burimet e dedikuara duhet të ndahen, përfshirë zhvillimin e burimeve njerëzore dhe ofrimin e shërbimeve në komunitet. Programet Kombëtare të TB duhet të sigurojnë një angazhim domethënës me popullatën e prekur, komunitetet e tyre, sektorin privat, programe të tjera relevante shëndetësore dhe ministritë e linjës në planifikimin dhe zbatimin e ndërhyrjeve. Programi kombëtar i TB gjithashtu inkurajohet të sigurojë qasje në kujdesin gjithëpërfshirës për faktorët e rrezikut bashkë-ekzistues për TB, të tilla si diabeti, ushqimi i ulët dhe pirja e duhanit.

Trajtimi parandalues i TB për njerëzit që jetojnë me HIV duhet të jetë një komponent thelbësor i kujdesit parandalues të HIV dhe duhet të jetë përgjegjësi e programeve nacionale të AIDS dhe ofruesve të shërbimeve HIV. Trajtimi parandalues nuk duhet të shihet si një ndërhyrje e izoluar por duhet të jetë pjesë e një pakete gjithëpërfshirëse të kujdesit.

Mbulimi i hetimit të kontaktit dhe trajtimi i ILTB midis kontakteve të fëmijëve dhe personave që jetojnë me HIV janë ndër 10 treguesit kryesorë për monitorimin e zbatimit të Strategjisë së TB-së Fundore. Menaxhimi programatik i LTBI duhet të përfshijë sisteme monitorimi dhe vlerësimi që janë në përputhje me sistemet kombëtare të monitorimit dhe mbikëqyrjes së pacientëve (76). Duhet të hartohen mjete të përshtatshme për regjistrim dhe raportim, dhe treguesit e standardizuar duhet të maten për të informuar rregullisht vendimmarrjen për zbatimin e programit. Disa mund të kërkojnë ndryshime në legjislacionin kombëtar (p.sh. duke e bërë ILTB një gjendje të njoftueshme) dhe në kornizën e politikave, e cila duhet të adresohet sipas kontekstit lokal dhe kombëtar. Është e rëndësishme të përfshihet sektori privat shëndetësor dhe të sigurohet regjistrimi dhe raportimi i duhur nga sektori privat dhe publik. Përdorimi i monitorimit elektronik të bazuar në raste do të lehtësojë regjistrimin dhe raportimin për menaxhimin e ILTB.



(Published online 2013 Nov 8. PMCID: PMC3836635. PMID: [24273656](#). **Management of Infants and Children who are Contacts of Contagious Tuberculous Patients.** [George Paul](#),^{1,*} [Amal S. Al-Maani](#),¹ and [Padmamohan J. Kurup](#)²)

8. Monitorimi i mjekimit

8.1 Monitorimi i reaksioneve të padëshirueshme

Individët që marrin trajtim për ILTB nuk kanë sëmundje aktive, dhe për këtë arsye, minimizimi i rreziqeve gjatë trajtimit është i detyrueshëm. Reaksionet specifike negative të barnave mund të lajmërohen isoniazid (vlerësim asimptomatik i koncentrimit të serumit të enzimeve të mëlçisë, neuropati periferike dhe hepato-toksicitet); rifampicin dhe rifapentine (reaksione kutane, reaksione hipersensitive, intolerancë gastro-intestinale dhe hepato-toksicitet). Përderisa shumica e reagimeve të padëshirueshme të barit janë të vogla dhe lajmërohen rrallë, grupi i punës ka theksuar se vëmendja maksimale duhet t'i kushtohet parandalimi të hepatotoksicitetit të nxitur nga barnat.

Shqyrtime të ndryshme sistematike janë kryer për të vlerësuar mënyrën më të mirë dhe për të menaxhuar hepatotoksicitetin dhe reaksionet e tjera të padëshirueshme të barnave por asnjë studim nuk është identifikuar.

Grupi i punës thekson rëndësinë e monitorimit të rregullt rutinor klinik të individëve që janë duke marrë trajtim për TB latent përmes një vizite mujore tek ofruesi i kujdesit shëndetësor. Ofruesi i caktuar i kujdesit shëndetësor duhet ta shpjegojë procesin e sëmundjes si dhe arsyet e trajtimit dhe ta theksojë rëndësinë e përfundimit të trajtimit. Pacientet apo familjarët me të afert të tyre duhet të trajnohen për t'i kontaktuar ofruesit e kujdesit shëndetësor nëse tek ata paraqiten simptomat të tilla si anorexia, nauzea, të vjella, shqetësime abdominale, dobësi dhe lodhje konstante, ngjyrë të errët të urinës, verdhëz apo jashtëqitje pa ngjyrë. Nëse ofruesi i kujdesit shëndetësor nuk mund të konsultohet në fillim të këtyre simptomave, atëherë trajtimi duhet menjëherë të ndërprehet.

Bazuar në shqyrtime sistematike vëhen në dukje se nuk ka prova të mjaftueshme për të mbështetur testimin bazik laboratorik për matje të aminotransferase serum aspartate, aminotransferase alanine, dhe bilirubinit. Megjithatë, fuqimisht e inkurajohet testimi bazik laboratorik për individët me faktor të përbashkët të rrezikut vijues: histori të sëmundjes së mëlçisë; përdorim të rregullt të alkoolit; sëmundje kronike të mëlçisë; infeksion me HIV; moshë më të vjetër se 35 vjeçare; si dhe shtatzëni apo periudhë të menjëhershme të pas lindjes (p.sh. brenda 3 muajve nga lindja). Për individë me rezultate anormale të testimit bazik, duhet të bëhet testimi rutinor periodik laboratorik.

8.2 Rreziku nga rezistenca e ilaçit pas trajtimit të ILTB-së

Rishikimi sistematik ishte bërë për të përcaktuar nëse trajtimi i ILTB-së çon në zhvillimin e konsiderueshëm të rezistencës: Rishikimi sistematik i merr në konsideratë këto regjime vijuese të trajtimit:

Isoniazid për 6 deri 12 muaj: Në rishikimin sistematik janë përfshirë 13 studime të cilat e kanë krahasuar terapinë preventive me Isoniazid për 6 deri 12 muaj kundrejt asnjë trajtimi apo placebo (shtatë nga ato që e përfshijë popullsitë jo të infektuara me HIV); nuk janë gjetur difere nca në rrezikun e rezistencës tek rastet me incidencë të TB (proporcioni i rrezikut = 1.45 (95% CI: 0.85– 2.47)). Kishte pak evidencë të heterogjenitetit ($p=0.923$) dhe proporcioni i rrezikut tek popullsitë e infektuara dhe ato jo të infektuara ishte i krahasueshëm. Cilësia e evidencës ishte mesatare.

Isoniazid për 36 muaj tek individët e infektuar me HIV: Ishin rishikuar tre studime që e krahasonin 36- dhe 6-muaj isoniazid por vetëm një studim ka dhënë normë të rezistencës, si dhe nuk është gjetur asnjë diferencë e rëndësishme në rezistencën e ilaçit (proporcioni i rrezikut = 5.96 (95% CI: 0.24–146) (24). Dy studime tjera kanë raportuar se përqindja e vërejtur e rasteve rezistente ishte e ngjashme me normën e pritur të popullsisë, por nuk ka ofruar ndonjë krahasim direkt të normave të rezistencës në mesin e atyre që marrin 36 muaj në krahasim me ata që marrin vetëm 6 muaj trajtim (25, 26). Prandaj, është konstatuar se nuk ka ndonjë evidencë për të treguar nëse përdorimi i vazhdueshëm i isoniazidit e rrit rrezikun e rezistencës së isoniazidit.

Regjimet që përmbajnë Rifampicin: Pesë studime janë përfshirë në krahasimin e rezistencës me Rifampicin tek individët e trajtuar me regjime që përmbajnë rifamycin kundrejt regjimeve që nuk përmbajnë rifampicin. Kishte shumë pak raste të rezistencës me rifampicin, ishin gjithsej gjashtë raste (0.1%) tek 5790 individë të trajtuar me ILTB me rifampicin dhe pesë raste (0.09%) tek 5537 individë të grupit kontrollues me një rrezik relativ prej 1.12 (95% CI: 0.41–3.08). Cilësia e evidencës ishte shumë e ulët pas uljes në shkallë të rrezikut në bias, indirektsisë dhe pasaktësisë.

Bazuar ne literaturen e shqyrtuar vërehet se nuk është shfaqur ndonjë ndërlidhje domethënëse në mes të rezistencës së barnave anti TB dhe përdorimit të Isoniazidit dhe Rifampicines për ILTB. Megjithatë, vërehet cilësinë shumë e ulët e evidencës, veçanërisht tek regjimet me Rifampicin. Prandaj duhet te theksohet rëndësia e përjashtimit të sëmundjes aktive të TB duke i përdorur të gjitha investigimet duke u bazuar në udhëzuesit nacional të TB dhe duke i marrë parasysht rekomandimet e paraqitura në këtë udherrefyes.

8.3 Adherenca dhe përfundimi i trajtimit preventiv

Adherenca ndaj kursit të plotë dhe përfundimi i trajtimit janë determinante të rëndësishëm të përfitimit klinik të individit sidhe është një sukses i programit.

Rishikimi sistematik është bërë për t'i shqyrtuar intervenimet që janë efektive në përmirësimin e inicimit, adherencës dhe përfundimin e trajtimit për ILTB. Janë rishikuar

njëzet artikuj e raportuara tek norma e inicimit të trajtimit të ILTB dhe 35 tek norma e përfundimit të trajtimit në tetë grupet e ndryshme të popullsisë. Normat e përfundimit janë shfaqur të ndryshme në masë të madhe në të gjitha grupet e rrezikuara, në vlerësimet e grumbulluara që variojnë nga 22% (95% CI: 6%–43%) tek të burgosurit 82% (95% CI: 66%–94%) tek njerëzit që jetojnë me HIV. Në përgjithësi, normat e përfundimit ishin më të ulëta tek të burgosurit dhe imigrantët në krahasim me njerëzit që jetojnë me HIV dhe kontaktet e tyre, si dhe ato ishin të gjitha në përpjesëtim me kohëzgjatjen e trajtimit.

Janë përfshirë tridhjetë e tre artikuj për determinanta të inicimit, adherencës dhe përfundimit të trajtimit. Analiza i ka identifikuar 10 determinantet vijues si të dëmshëm për përfundim të trajtimit: (i) reaksionet e dëmshme të barnave, (ii) periudhë më të gjatë të trajtimit, (iii) statusin e emigrantit, (iv) distancë të gjatë deri tek institucioni shëndetësor, (v) histori të burgosjes, (vi) mungesë të perceptimit të rrezikut, (vii) prezencë të stigmës, (viii) përdorim të alkoolit dhe barnave, (ix) papunësia, dhe (x) intervali kohor në mes të diagnostikimit dhe trajtimit.

Evidenca mbi efikasitetin e intervenimeve për të përmirësuar adherencën e trajtimit dhe përfundimi është marr nga 17 nene. Periudha më e shkurtër e trajtimit ishte dukshëm e ndërlidhur me adherencën e ngritur në dy eksperimente të randomizuara (OR = 1.5, 95% CI: 1.0–2.3) (27,28). Një eksperiment i randomizuar ka shfaqur rritje të dukshme të normës përfundimtare në 3-muaj rifapentine javor plus regjim me isoniazid në krahasim me regjimin 9-muaj isoniazid (29). Megjithatë, ky studim është paksa i hutuar dhe atë për faktin se edhe regjimi i shkurtër është administruar gjithashtu nën mbikëqyrjen direkte. Ka evidencë kontradiktore në rolin e stimujve monetary për të përmirësuar normat e përfundimit të trajtimit: ndërsa dy eksperimentet e randomizuara kanë shfaqur përfitim të stimujve (ose monetare ose me methadone) në normat e përfundimit të trajtimit tek përdoruesit e drogave të paligjshme (OR = 18.4, 95% CI: 7.7–43.7) (30,31), dy eksperimente tjera të randomizuara tek të pastrehuarit (32) dhe të burgosurit (33) nuk kanë shfaqur ndonjë ndikim të rëndësishëm të stimujve monetar në përmirësimin e shkallës së përfundimit të trajtimit. Rritje të ndjeshme në normat e përfundimit u demonstuan me përkrahje të kolegëve trajnim në mesin e adoleshentëve dhe të rriturve (OR = 1.4, 95% CI: 1.1–1.9) (34–36); menaxhim të çështjeve infermiere tek të pastrehuarit (OR = 3.01, 95% CI: 2.15–4.20) (37); menaxhim kulturor të rasteve tek emigrantët (OR = 7.8, 95% CI: 5.7–10.7) (38); si dhe intervenimet edukative tek të burgosurit (OR = 2.2, 95% CI: 1.04–4.72) (33).

Bazuar në analizat dhe shqyrtimet e bera nga grupi punues theksohet se evidenca në dispozicion është heterogjene dhe jobindëse për të rekomanduar në intervenimet më të mira për të përmirësuar adherencën dhe përfundimin e trajtimit. Sidoqoftë, duhet nënvizuar rëndësia e prezantimit të intervenimeve që janë përgjegjëse ndaj nevojave specifike të grupeve të rrezikuara. Programet nacionale të TB duhet të përcaktojnë

intervenime fleksibile që janë të përshtatura për t'iu përgjigjur kontekstit dhe nevojave të popullatës lokale për të siguruar një inicim të pranueshëm, adherencë dhe përfundim të trajtimit të ILTB-së.

8.4 Mundësitë e trajtimit të ILTB-së dhe monitorimi i ngjarjeve të padëshirueshme

Konsiderata për zbatim:

8.4.1 Rezistencë ndaj barnave dhe mbikëqyrja!

Nuk ka asnjë dëshmi të një lidhshmerie të konsiderueshme midis rezistencës bakteriale ndaj barnave të TB dhe përdorimit të Isoniazidit ose Rifampicines për trajtimin e LTBI (58, 59). Sidoqoftë, sëmundja aktive e TB-së duhet të përjashtohet para se të fillohet trajtimi parandalues i TB-së, dhe kërkohet ndjekje e rregullt për të siguruar identifikimin e hershëm të personave që zhvillojnë TB aktive ndërsa marrin trajtimin parandalues të TB-së. Sistemet nacionale të mbikëqyrjes për rezistencën ndaj ilaçeve nga TB duhet të vendosen në vendet që zbatojnë menaxhimin programatik të LTBI.

8.4.2 Ndërveprimet me barnat e terapise antiretrovirale

Regjimet që përmbajnë Rifampicinë dhe Rifapentinë duhet të përshkruhen me kujdes për njerëzit që jetojnë me HIV që janë në RTSH për shkak të ndërveprimeve të mundshme me barnave. Këto regjime nuk duhet të administrohen tek njerëzit që marrin frenues të proteinazës ose Nevirapinë. Grupi punues bazuar në shqyrtimet e bera thekson se regjimi 3-mujor i Rifapentinës javore plus Isoniazid mund të administrohet tek pacientët që marrin regjime antiretrovirale me bazë Efavirenz pa rregullim të dozës, sipas një studimi të farmakokinetikës (60). Administrimi i Rifapentinës me Raltegravir është zbuluar se ishte i sigurt dhe tolerohet mirë (61). Regjimet që përmbajnë Rifapentinë nuk duhet të administrohen me Dolutegravir derisa të bëhen më shumë hulumtime dhe evidence të bazuara mjeksore

8.4.3 Monitorimi i ngjarjeve anësore

Megjithatë individët që marrin trajtim për LTBI nuk kanë sëmundje aktive, rreziku i tyre për ngjarje anësore gjatë trajtimit duhet të minimizohet. Reagimet anësore janë shoqëruar me izoniazidin (ngritje asimptomatike e përqendrimeve të enzimave të mëlçisë serum, neuropatisë periferike dhe hepatotoksicitetit), rifampicinës dhe rifapentinës (reaksione të lëkurës, reaksione të mbindjeshmërisë, intolerancës gastrointestinale dhe hepatotoksicitetit). Ndërsa shumica e këtyre reaksioneve janë të vogla dhe ndodhin rrallë, vëmendje specifike duhet t'i kushtohet parandalimit të hepatotoksicitetit të shkaktuar nga droga.

Personat që marrin trajtim për LTBI duhet të monitorohen në mënyrë rutinore në vizitat mujore tek ofruesit e kujdesit shëndetësor, të cilët duhet të shpjegojnë procesin e sëmundjes dhe arsyetimin e trajtimit dhe të theksojnë rëndësinë e përfundimit të tij.

Pacientët që marrin trajtim duhet të këshillohen që të kontaktojnë ofruesin e tyre të kujdesit shëndetësor në çdo kohë nëse ata bëhen të vetëdijshëm për simptoma të tilla si anoreksi, nauze, të vjella, shqetësime abdominale, lodhje të vazhdueshme ose dobësi, urinë me ngjyrë të errët, stool të zbehtë ose verdhëz. Nëse një ofrues i kujdesit shëndetësor nuk mund të konsultohet në fillimin e simptomave të tilla, pacienti duhet të ndërpresë menjëherë trajtimin.

Nuk ka prova të mjaftueshme për të mbështetur testimin e funksionit fillestar të mëlçisë (62). Sidoqoftë, inkurajohet fuqishëm, kur është e mundur, për individët me faktorët e mëposhtëm të rrezikut: histori të sëmundjes së mëlçisë, përdorim të rregullt të alkoolit, sëmundje kronike të mëlçisë, infeksion HIV, moshë > 35 vjeç, shtatzëni ose në periudhën e menjëhershme pas lindjes (Brenda 3 muaj dorëzim). Për individët me rezultate anormale të testit fillestar, gjykimi i shëndoshë klinik është i nevojshëm për të siguruar që përfitimi i trajtimit parandalues të TB tejkalon rreziqet, dhe ato duhet të testohen në mënyrë rutinore në vizitat pasuese. Testimi i duhur laboratorik duhet të bëhet gjithashtu për pacientët që bëhen simptomatikë gjatë trajtimit (p.sh. testet e funksionit të mëlçisë për ata me simptoma të hepatotoksicitetit).

Individët në rrezik për neuropatinë periferike, siç janë ata me kequshqyerje, varësi kronike nga alkooli, infeksion HIV, dështim i veshkave ose diabeti, ose që janë shtatzënë ose ushqehen me gji, duhet të marrin shtesa me vitaminë B6 kur marrin regjime që përmbajnë izoniazid.

8.4.4 Aderimi dhe përfundimi i trajtimit parandalues

Aderimi në kursin e plotë dhe përfundimi i trajtimit janë përcaktues të rëndësishëm të përfitimit klinik për individët dhe suksesin e programeve. Një përmbledhje sistematike e kryer për udhëzimet e EHB 2015 LTBI (9, 10) dha rezultate heterogjene për ndërhyrje për të përmirësuar aderimin e trajtimit dhe përfundimit të trajtimit, dhe provat u konsideruan jospërfshirëse. GDG vuri në dukje se ndërhyrjet për të siguruar respektimin dhe përfundimin e trajtimit duhet t'i përshtaten nevojave specifike të grupeve të rrezikut dhe kontekstit lokal. Udhëzimet e OBSH për trajtimin e TB aktiv të ndjeshëm ndaj drogës propozojnë disa ndërhyrje për të mbështetur aderimin (63), të cilat mund të zbatohen për trajtimin e LTBI. Kombinime me dozë fikse si cotrimoxazole plus izoniazid dhe izoniazid plus rifampicin duhet të përdoren ku është e mundur për të zvogëluar numrin e pilulave që duhen marrë. Shqetësimet për aderimin nuk duhet të jenë pengesë për përdorimin e trajtimit parandalues.

Zhvillimi i regjimeve të trajtimit që janë më të shkurtë dhe që tolerohen më mirë në krahasim me këto të rekomanduara në këta udhëzues, është një prioritet i rëndësishëm për hulumtim. Thelbësore janë studimet për matjen e efikasitetit dhe rrezikut të toksicitetit dhe ngjarjeve të padëshirueshme tek grupet e veçanta të rrezikut (p.sh. njerëzit që përdorin drogë apo njerëzit me përdorim të pa masë të alkoolit). Ndërveprimet e ilaçeve ndërmjet regjimeve që përmbajnë rifamycin dhe barnave antiretrovirale (duke i përfshirë barnat e radhës së dytë dhe të tretë) tek njerëzit që jetojnë me HIV është një hendek tjetër prioritar që duhet të adresohet.

Kërkohen studime të randomizuara dhe prospektive për t'i matur përfitimet në rritje të monitorimit rutinor të enzimeve të mëlçisë më shumë se vetëm edukimi dhe mbikëqyrja klinike në aspektin e parandalimit të ngjarjeve të rënda klinike të padëshirueshme. I një rëndësie të lartë është edhe shtresimi i evidencës nga grupet e rrezikuara të popullsisë. Kjo njohuri do të jetë shumë e dobishme në aspektin e kosto-efektivitetit, pasi që monitorimi rutinor laboratorik mund të jetë i kushtueshëm dhe i parealizueshëm.

9. Referencat

1. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax* 2009;64:271.
3. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.
4. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kaemura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912–8. 67.
5. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;66:283–93.
6. Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition. Ontario: Public Health Agency of Canada; 2014.
7. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Counterpoint. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
8. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
9. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797–801. 48.
10. Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, Darby J, Johnson PD, Graham SM, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995–2010. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1320–5.
11. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports* 2011;3:E16.
12. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677–86.
13. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
14. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP).

15. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd Edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf). Recommendation
16. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva; World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).
17. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011.
18. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>).
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.
20. Hirsch-Moverman Y, Colson P, Bethel J, Franks J, El-Sadr E. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculosis infection? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1178–85.
21. Kominski GF, Varon SF, Morisky DE, Malotte CK, Ebin VJ, Coly A, et al. Costs and cost-effectiveness of adolescent compliance with treatment for latent tuberculosis infection: results from a randomized trial. *J Adolesc Health* 2007;40:61–8.
22. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:331–5.
23. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018
24. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, CDC, Centre for disease control and prevention, Page last reviewed: October 20, 2014
25. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2013.
26. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603–22.
27. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.
28. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med* 2001;20:103–7.

29. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11–20.
30. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1125–33.
31. Moro R, Scott N, Vernon A, Goldberg S, Schöartzman K, Narita M, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7859. In: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.
32. Nyamathi A, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:775–82.
33. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45–55.
34. Raportet vjetore të PKT, 2014-2018, MSh
35. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012.
36. Recommendations for Therapy, Chemoprevention and Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Adults and Children. *Pneumologie* 2012;66:133-71.
37. Samandari T, Agize TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588–98.
38. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multi drug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765–71. 68.
39. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
40. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715–22.

41. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419–28. 49.
42. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection – a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-1019. Published online first at www.annals.org on August 2014.12.
43. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
44. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *Plos One* 2012;7:E47400.
45. TB Treatment & Pregnancy, CDC, Centre for disease control and prevention, Page last reviewed: April 5, 2016
46. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza M, García J, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:276–81
47. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):500–3. 66.
48. Tuberculosis - Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Manchester, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
49. Tulskey J, Hahn J, Long H, Chambers D, Robertson M, Chesney M, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:83–91.
50. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
51. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012.
52. WHO. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis. 2014.