

WHO

دليل الإرشادات الموحدة

حول علاج مرض

السل المقاوم للأدوية

THE  
**END TB**  
STRATEGY



World Health  
Organization

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

ISBN 978-92-4-155052-9

© World Health Organization 2019

Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Under the terms of this licence, you may copy, redistribute and adapt the work for non-commercial purposes, provided the work is appropriately cited, as indicated below. In any use of this work, there should be no suggestion that WHO endorses any specific organization, products or services. The use of the WHO logo is not permitted. If you adapt the work, then you must license your work under the same or equivalent Creative Commons licence. If you create a translation of this work, you should add the following disclaimer along with the suggested citation: "This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition".

Any mediation relating to disputes arising under the licence shall be conducted in accordance with the mediation rules of the World Intellectual Property Organization.

**Suggested citation.** WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Cataloguing-in-Publication (CIP) data.** CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

**Sales, rights and licensing.** To purchase WHO publications, see <http://apps.who.int/bookorders>. To submit requests for commercial use and queries on rights and licensing, see <http://www.who.int/about/licensing>.

**Third-party materials.** If you wish to reuse material from this work that is attributed to a third party, such as tables, figures or images, it is your responsibility to determine whether permission is needed for that reuse and to obtain permission from the copyright holder. The risk of claims resulting from infringement of any third-party-owned component in the work rests solely with the user.

**General disclaimers.** The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall WHO be liable for damages arising from its use.

Technical editing and design by Inis Communication

Printed in Switzerland

WHO/CDS/TB/2019.7

# WHO

دليل الإرشادات **الموحدة**

حول علاج مرض السل

المقاوم للأدوية

THE  
**END TB**  
STRATEGY



# الفهرس

4	الاختصارات
6	التعريفات الأساسية
8	الملخص التنفيذي
12	ملاحظات و توصيات
12	القسم 1. أنظمة السل المقاوم للإيزونيازيد
19	القسم 2. مركبات أنظمة علاج MDR-TB الأطول
31	القسم 3. مدة أنظمة علاج MDR-TB الأطول
35	القسم 4. استخدام نظام موحد أقصر لعلاج السل
41	القسم 5. مراقبة استجابة المريض لعلاج MDR-TB باستخدام الزرع
45	القسم 6. بدء استخدام العلاج المضاد للفيروسات القهقرية في المرضى على الخط الثاني المضاد للسل
46	القسم 7. إجراء الجراحة للمرضى الذين يتعالجون من MDR-TB
47	لقسم 8. الرعاية و الدعم لمرضى MDR/RR-TB
57	أولويات البحث
60	شكر و تقدير
67	المراجع و المصادر
80	الملحق 1: أسئلة PICO
93	الملحق 2: الجرعة حسب وزن المجموعة للأدوية المستخدمة في MDR TB للبالغين والأطفال

## [المرفقات على الانترنت](#)

- الملحق 3: جدول أعمال اجتماعات مجموعة تطوير المبادئ التوجيهية
- الملحق 4: المشاركون في اجتماعات مجموعة المبادئ التوجيهية للتنمية
- الملحق 5: الإعلانات ذات الاهتمام
- الملحق 6: الطرق الرئيسية
- الملحق 7: جداول ملخص أدلة GRADE
- الملحق 8: دليل GRADE لجدول القرارات
- الملحق 9: ملخصات للبيانات غير المنشورة، وخطط التحليل وتقارير المراجعات المنهجية

### **Note**

These consolidated guidelines have been updated following Guideline Development Group (GDG) processes carried out between 2011 and 2018 in accordance with WHO requirements ([online Annexes 3–5](#)) (7). The document replaces other WHO recommendations relating to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) issued since 2011 (2–6) (as well as recommendations in other guidelines relevant to the care of drug-resistant TB (DR-TB); see Box 1). The PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes) questions underlying the recommendations and the revised dosage of medicines used in second-line regimens and key references are included in this document (Annexes 1 and 2 and the References section, respectively). More details on the GDG processes and participants, the main methods used to develop the recommendations, the resultant Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) evidence summaries and decision frameworks for each recommendation, and unpublished data, data analysis plans and reports of systematic reviews are available online ([online Annexes 3–9](#)). The recommendations and other practical information to support their implementation will be reproduced in a forthcoming update of the WHO TB programmatic management handbook (7).



# الاختصارات

تدبير ومراقبة فعالة لأمان الأدوية السلية	aDSM
بيانات المريض الفردية للبالغين	aIPD
حدث كارثي	AE
متلازمة نقص المناعة المكتسب	AIDS
نسبة الأرجحية المعدلة	aOR
اختلاف الخطر المعدل	aRD
علاج مضاد للفيروسات المتفجرة أو التراجعية	ART
ناقلة أمين الأسبارتات	AST
الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر	ATS
مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (الولايات المتحدة)	CDC
(95%) حدود الثقة	CL
الجهاز العصبي المركزي	CNS
سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة	DALY
إعلان مصلحة منظمة الصحة العالمية	DOI
العلاج تحت الإشراف المباشر	DOT
السل المقاوم للأدوية	DR-TB
اختبار حساسية تجاه الدواء	DST
مجموعة المراجعة الخارجية	ERG
المركبات الدوائية المشتركة الثابتة	FDC
مرفق الأدوية العالمي	GDF
مجموعة المبادئ التوجيهية للتطوير	GDG
تصنيف التوصيات، التقييم، التطوير و التقييم	GRADE
أداة عبر الإنترنت لإنشاء مواد توجيهية (see <a href="https://gradepro.org/">https://gradepro.org/</a> )	GRADEPro
لجنة مراجعة المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية	GRC
برنامج السل العالمي لمنظمة الصحة العالمية	GTB
التهاب الكبد الوبائي ودراسة عدوى السل الكامنة	HALT
فيروس نقص المناعة البشرية	HIV
أيزونيازيد - ريفامبيسين-الإيثامبوتول-بيرازيناميد	(H)REZ
السل المقاوم للأيزونيازيد-حساس للريفامبيسين	Hr-TB
بيانات المريض الفردية	IPD
التحليل التلوي لبيانات المريض الفردية	IPD-MA
المدى الرباعي	IQR
نية العلاج	ITT

مؤسسة KNCV للسل	<b>KNCV</b>
فحص خط التحفيق	<b>LPA</b>
عدوى السل الكامنة	<b>LTBI</b>
السل المقاوم للأدوية المتعددة	<b>MDR-TB</b>
السل المقاوم للأدوية المتعددة / ريفامبيسين	<b>MDR/RR-TB</b>
معايرة المقاومة الدوائية المورثية لأدوية الخط الثاني	<b>MTBDRs/</b>
نسبة الاحتمالات	<b>OR</b>
السكان، التدخل، المقارنة والنتائج	<b>PICO</b>
الحرائك الدوائية/الديناميكا الدوائية	<b>PK/PD</b>
حاملي فيروس HIV	<b>PLHIV</b>
تجربة عشوائية مضبوطة	<b>RCT</b>
السل المقاوم للريفامبيسين	<b>RR-TB</b>
حوادث كارثية خطيرة جداً	<b>SAE</b>
العلاج الذاتي أو العلاج غير الخاضع للإشراف	<b>SAT</b>
ناقلة الأمين الأسبارتية	<b>SGOT</b>
خدمة الرسائل القصيرة (رسالة نصية للهاتف المحمول)	<b>SMS</b>
السل	<b>TB</b>
الاتحاد الدولي لمكافحة السل وأمراض الرئة	<b>UNION</b>
الوكالة الأمريكية للتنمية الدولية	<b>USAID</b>
معاهد الولايات المتحدة الوطنية للصحة (المعهد الوطني للحساسية والأمراض المعدية)	<b>US NIH (NIAID)</b>
مراقبة العلاج بالفيديو	<b>VOT</b>
منظمة الصحة العالمية	<b>WHO</b>
برنامج السل العالمي لمنظمة الصحة العالمية	<b>WHO/GTB</b>
السل المقاوم للأدوية على نطاق واسع	<b>XDR-TB</b>

## اختصارات عوامل السل

<b>Am</b>	amikacin	<b>Km</b>	kanamycin
<b>Amx-Clv</b>	amoxicillin-clavulanic acid	<b>Lfx</b>	levofloxacin
<b>Bdq</b>	bedaquiline	<b>Lzd</b>	linezolid
<b>Cfz</b>	clofazimine	<b>Mfx</b>	moxifloxacin
<b>Cm</b>	capreomycin	<b>Mpm</b>	meropenem
<b>Cs</b>	cycloserine	<b>PAS</b>	<i>p</i> -aminosalicylic acid
<b>Dlm</b>	delamanid	<b>Pto</b>	prothionamide
<b>E</b>	ethambutol	<b>R</b>	rifampicin
<b>Eto</b>	ethionamide	<b>S</b>	streptomycin
<b>Gfx</b>	gatifloxacin	<b>T</b>	thioacetazone
<b>Hh</b>	high-dose isoniazid	<b>Trd</b>	terizidone
<b>Imp-Cln</b>	imipenem-cilastatin	<b>Z</b>	pyrazinamide

## المصطلحات الرئيسية<sup>2</sup>

**اختبار الحساسية الدوائية (DST)** يشير إلى الاختبار داخل المختبر باستخدام إما الأساليب المظهرية لتحديد القابلية للتأثر أو التقنيات الجزيئية للكشف عن طفرات المقاومة للمرض تجاه دواء ما (7,8).

**تحديد مدى أو شدة المرض** عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 14 عامًا يتم من خلال وجود كهوف أو مرض ثنائي يظهر في التصوير الشعاعي للصدر أو لطاخة إيجابية (انظر الملحق 9 عبر الإنترنت). عند الأطفال دون سن 15 عامًا، يُعرّف المرض الشديد عادةً بوجود كهوف أو مرض ثنائي يظهر في التصوير الشعاعي للصدر أو إصابة السل خارج الرئة بخلاف اعتلال عقد لمفية (العقد المحيطة أو الكتلة المنصفية المعزولة دون انضغاط) (مقتبس من (9)).  
أما عند الأطفال، حدوث سوء تغذية متقدم (يتم تحديده بواسطة المتلازمة أو المقاييس) أو آفة مناعية متقدمة أو إصابة سلبية إيجابية (لطاخة، Xpert® MTB / RIF ، الزرع) هي عوامل هامة لا يمكن تجاهلها عند تحديد شدة المرض.

**المرحلة المكثفة (أو القابلة للحقن)**، كما هو مستخدم في هذا الدليل وفي مراجعات الأدلة التي بلغت التوصيات، هي الجزء الأولي من نظام أقصر أو أطول لعلاج السل المقاوم للأدوية أو مقاوم للريفامبيسين (MDR / RR-TB). خلال هذه المرحلة، يتم استخدام عامل قابل للحقن - أميكاسين أو كابريوميسين أو كاناميسين أو ستربتومايسين. هذا و تعتبر الأنظمة التي لا تحتوي على عامل حقن ليس لها مراحل مكثفة.

**يشير السل المقاوم للأيزونيازيد (Hr-TB)** إلى سلالات المتفطرة السلية التي تأكدت فيها مقاومة الإيزونيازيد والتحصن على الريفامبيسين في المختبر.

**نظم MDR-TB الأطول** هي تلك المستخدمة لعلاج MDR / RR-TB. هذه الأشهر الثمانية عشر الأخيرة أو أكثر يقليل وقد تكون موحدة أو فردية. عادة ما يتم تصميم هذه النظم لتشمل الحد الأدنى لعدد أدوية السل في الخط الثاني التي تعتبر فعالة على أساس تاريخ المريض أو أنماط مقاومة الأدوية. تم توضيح خصائص وبيانات هذه الأنظمة في القسمين 2 و 3 تحت التوصيات والملاحظات الواردة في هذا الدليل الموحد. تم استخدام المصطلح "تقليدي" سابقًا للإشارة إلى مثل هذه الأنظمة ولكن ذلك تم إيقافه في عام 2016.

**الحالة الجديدة** يتم تعريفها على أنها حالة مسجلة حديثًا من مرض السل لمريض لم يتم علاجه أبدًا من مرض السل أو تناول أدوية مضادة للسل لمدة تقل عن شهر واحد.

**مقاوم لأدوية متعددة Polyresistance** يشير إلى مقاومة أكثر من دواء مضاد للسل من الخط الأول، بخلاف إيزونيازيد وريفامبيسين معًا.

**معالج سابقا** يشير إلى المرضى الذين تعالجوا بالأدوية المضادة للسل في الماضي شهرًا أو أكثر. الحالات التي عولجت سابقًا ربما تكون قد عولجت باستخدام نظام الخط الأول للسل القابل للعلاج بالدواء، أو نظام الخط الثاني للسل المقاوم للأدوية (مثل نظام MDR-TB الأقصى).

لا تعتبر سلالات السل المقاومة للريفامبيسين (RR-TB) متحسسة على الريفامبيسين لعلقاعدة DST، ونتيجة لذلك، تكون مؤهلة لتلقي العلاج باستخدام نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة. قد تكون سلالات السل المقاومة للريفامبيسين متحسسة أو مقاومة للإيزونيازيد (على سبيل المثال MDR-TB)، أو مقاومة لأدوية السل الأخرى في الخط الأول (مقاومة للعديد من الأدوية) أو أدوية السل من الخط الثانية (على سبيل المثال مقاومة للأدوية TB - [XDR] على نطاق واسع). في هذا الدليل وفي أماكن أخرى، غالبًا ما يتم جمع حالات MDR-TB و RR-TB معًا في حالات السل المقاوم للأدوية المتعددة.

<sup>2</sup> انظر أيضًا الملحق 9 عبر الإنترنت لمزيد من التفاصيل حول كيفية تعريف الأنظمة والنتائج والمقاييس الأخرى لتحليل 2018. WHO دليل التعليمات الموحد لعلاج السل المقاوم للأدوية المتعددة

**أدوية الخط الثاني لعلاج السل المقاوم للأدوية.** تعتبر عوامل محتفظ بها لعلاج السل المقاوم للأدوية. العقاقير المستخدمة لعلاج السل المستجيب للعقاقير ( إيثامبوتول ، أيزونيازيد وبيرازيناميد) يمكن أن تستخدم أيضا في أنظمة علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة (يعتبر الستربتومايسين الآن دواء للسل في أدوية الخط الثاني ويستخدم فقط كبديل للأميكاسين عندما لا يكون الأميكاسين متاحا أو توجد مقاومة له).

**حوادث معاكسة خطيرة (SAEs)،** لغرض المراجعات التي تم إجراؤها من أجل إرشادات علاج منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للأدوية والريفامبيسين، تم تحديثها في 2018، هي تلك الحوادث المعاكسة الخطيرة (AEs) مصنفة على أنها من الدرجة الثالثة (شديدة)، الدرجة الرابعة (مهدة أو معطلة للحياة) أو الدرجة الخامسة (الوفاة المرتبطة ب AE) (10)، أو التي أدت إلى التوقف عن تناول الدواء بشكل دائم. غالبًا ما يتم تعريف SAEs على أنها AEs (حوادث خطيرة) التي أدت إلى الموت أو إلى تجربة مهدة للحياة؛ البقاء في المستشفى لفترة طويلة؛ حدوث إعاقة دائمة أو كبيرة؛ أو حدوث شذوذ خلقي (11). قد تتطلب إدارة تلك الحوادث SAEs توقيف أخذ الدواء المشتبه في أنه تسبب في وقوع الحادث.

**يشير نظام MDR-TB الأقصر** إلى دورة علاج ل MDR / RR-TB تدوم من 9 إلى 12 شهرًا، والتي تم توحيد إجراءاتها و أدويتها إلى حد كبير، والتي يطابق تكوينها ومدتها تماما تلك التي تم توثيقها بأدلة محددة في بيئات مختلفة. تم توضيح خصائص هذا النظام و أعراضه في القسم 4 تحت **التوصيات والملاحظات الواردة** في هذا الدليل التوجيهي.

تم تطبيق **فئات نتائج العلاج** المستخدمة في هذه المبادئ التوجيهية ومصطلح الانتكاس وفقا للتعريف المتفق عليها للاستخدام من قبل برامج السل، ما لم ينص على خلاف ذلك (12،13).

# ملخص تنفيذي

يصعب علاج سلالات السل (TB) وخاصة تلك المقاومة للعقاقير (DR-TB) أكثر من تلك التي تستجيب للعقاقير، وتهدد التقدم العالمي لمنظمة الصحة العالمية (WHO) نحو الأهداف المحددة في استراتيجيتها للقضاء على السل. وبالتالي ، هناك حاجة ماسة لسياسة توصيات قائمة على التوصيات بشأن علاج ورعاية مرضى السل-DR، تستند على أحدث الأدلة المتوفرة والشاملة. في هذا الصدد، يفي الدليل التوجيهي الموحد لمنظمة الصحة العالمية بشأن علاج السل المقاوم للعقاقير بالغرض لإبلاغ جميع العاملين في مجال الصحة في الدول الأعضاء بكيفية تحسين علاج ورعاية مرضى السل.

بين عامي 2011 و 2018، طورت منظمة الصحة العالمية وأصدرت سياسة توصيات قائمة على الأدلة بشأن علاج ورعاية مرضى السل المقاوم للأدوية. تم تقديم هذه التوصيات المتعلقة بتلك السياسات في العديد من وثائق منظمة الصحة العالمية والمرفقات المرتبطة بها (المدرجة في الإطار 1) ، بما في ذلك الدليل التوجيهي للعلاج الذي وضعته منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للأدوية والريفامبيسين، التحديث 2018، الصادر عن منظمة الصحة العالمية في ديسمبر 2018.

تم تطوير توصيات السياسة العامة في هذه المبادئ التوجيهية من قبل مجموعات تطوير المبادئ التوجيهية التي تعقدتها منظمة الصحة العالمية، وذلك باستخدام نهج GRADE (تصنيف التوصيات و الاحتياجات والتطوير والتقييم) لتلخيص الأدلة وصياغة توصيات السياسة والملاحظات المرافقة لها. تتكون GDGs من مجموعات متعددة التخصصات من الخبراء الخارجيين من ذوي الخبرة في جوانب مختلفة من الإدارة البرنامجية والسرييرية ل DR-TB، وكذلك الأفراد المتضررين. الأساليب المستخدمة لتطوير التوصيات تمثل لمتطلبات لجنة مراجعة المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية (GRC) ، وقد أشرف GRC على تطوير كل من هذه المبادئ التوجيهية.

## إرشادات العلاج لمنظمة الصحة العالمية التي أدرجت في المبادئ التوجيهية الموحدة لمنظمة الصحة العالمية بشأن علاج السل المقاوم للأدوية

- مبادئ توجيهية لإدارة برنامجية السل المقاوم للأدوية: تحديث 2011. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2011.(WHO / HTM / TB / 2011.6)
- استخدام بيداكيلين في علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة: توجيه مؤقت للسياسة. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2013.(WHO / HTM / TB / 2013.6)
- استخدام الديلامانيد في علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة: توجيه مؤقت للسياسة. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2014.(WHO / HTM / TB / 2014.23)
- استخدام الديلامانيد في علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة عند الأطفال والمراهقين: توجيه مؤقت للسياسة. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2016.(WHO / HTM / TB / 2016.14)
- إرشادات علاج منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للأدوية: تحديث 2016. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2016.(WHO / HTM / TB / 2016.4)
- مبادئ توجيهية لعلاج السل المقاوم للأدوية والعناية بالمرضى: 2017 التحديث. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2017.(WHO / HTM / TB / 2017.05)
- إرشادات علاج منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للإيزونيازيد. تكمل المبادئ التوجيهية للعلاج منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للأدوية. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2018.(WHO / CDS / TB / 2018.7)
- الدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية بشأن علاج السل المقاوم للأدوية والريفامبيسين ، تحديث 2018. جنيف: منظمة الصحة العالمية ؛ 2018.(WHO / CDS / TB / 2018.15)

يتضمن الدليل التوجيهي الموحد الحالي مجموعة شاملة من توصيات منظمة الصحة العالمية لعلاج ورعاية مرض السل DR- المستمدة من وثائق المبادئ التوجيهية الثمانية لمنظمة الصحة العالمية، والتي تم استبدالها الآن. يشمل الدليل الموحد توصيات بشأن السياسات العلاجية لمرض السل المقاوم للأيزونيازيد (Hr-TB) والمقاوم للأدوية والريفامبيسين (MDR / RR-TB)، بما في ذلك نظم العلاج الأطول والأقصر لـ MDR / RR-TB، مراقبة الزروعات للمرضى بخصوص العلاج، توقيت العلاج المضاد للفيروسات الرجعية (ART) عند مرضى MDR / RR-TB المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV)، واستخدام الجراحة للمرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB، والنماذج المثلى لدعم المرضى ورعايتهم. فيما يلي قائمة كاملة تضم 29 توصية متعلقة بالسياسة، مجمعة في ثمانية أقسام. سيتم استكمال الدليل التوجيهي الجديد بمزيد من النصائح و كيفية تنفيذها في نسخة منقحة من كتيب منظمة الصحة العالمية حول "كيفية الاستخدام" خصيصاً لإدارة برنامج السل.

## توصيات السياسة الحالية بشأن العلاج والرعاية لمرض السل

### 1. أنظمة العلاج لمرض السل المقاوم للأيزونيازيد (Hr-TB)

- بالنسبة للمرضى الذين يعانون بشكل مؤكد من السل الحساس للريفامبيسين والمقاوم للإيزونيازيد، يوصى بالعلاج بالريفامبيسين والإيثامبوتول والبيرازيناميد والليفوفلوكساسين لمدة 6 أشهر.
- بالنسبة للمرضى الذين يعانون بشكل مؤكد من السل المتحسس للريفامبيسين و المقاوم للأيزونيازيد، لا ينصح بإضافة الستربتومييسين أو عوامل أخرى قابلة للحقن في نظام المعالجة.

### 2. مكونات الأنظمة العلاجية لـ MDR-TB الطويلة الأمد.

- إن مرضى السل المقاوم للأدوية المتعددة MDR/RR-TB الذين يتبعون أنظمة علاجية طويلة الأمد، يجب إدراج جميع عوامل المجموعة A الثلاثة وعامل واحد على الأقل من المجموعة B لضمان أن يبدأ علاج السل بأربعة عوامل على الأقل ليكون فعالاً، وأن يتم تضمين ثلاثة عوامل على الأقل بالنسبة لبقيّة العلاج بعد إيقاف البداكيلين<sup>3</sup>. في حالة استخدام عامل واحد أو اثنين فقط من المجموعة A، فيجب إدراج كلا من عاملي المجموعة B<sup>3</sup>. إذا تعذر أن يجمع النظام عوامل من المجموعتين A و B فقط، يتم عندها إضافة عوامل المجموعة C لإكماله.
- لا يتم تضمين الكاناميسين والكابريومييسين في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد.
- في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد ينبغي تضمين الليفوفلوكساسين أو الموكسيسيفلوكساسين.
- يجب إدراج البداكيلين في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 18 عاماً أو أكثر. يدخل البداكيلين كذلك في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6 سنوات و 17 سنة.
- في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد ينبغي تضمين اللينيزوليد.
- في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد قد يدرج الكلوفازيمين والسيكلوسرين أو التيريزيدون.
- في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد يمكن إدراج الإيثامبوتول.
- يمكن تضمين الديلامانيد في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد الذين تتراوح أعمارهم من 3 سنوات أو أكثر.
- يمكن تضمين البيرازيناميد في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد.
- يمكن تضمين إيميبينيم - سيلاستاتين أو ميروبينيم في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد<sup>4</sup>.
- قد يتم تضمين الأميكاسين في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد للمرضى تتراوح أعمارهم 18 عاماً أو أكثر، عندما يتم فحص القابلية للحساسية ويمكن ضمان اتخاذ تدابير كافية لمراقبة ردود الفعل السلبية. إذا لم يكن الأميكاسين متوفراً، فقد يحل الستربتومييسين محل الأميكاسين في نفس الظروف.

3- المجموعة A: = ليفوفلوكساسين / موكسيسيفلوكساسين ، بيداكيلين ، لينزوليد ؛ المجموعة ب = كلوفازيمين ، السيكلوسرين / تيريزيدون ؛ المجموعة C = إيثامبوتول ، ديلامانيد ، بيرازيناميد ، إيميبينيم-سيلاستاتين ، ميروبينيم ، أميكاسين (ستربتومييسين) ، إيثيوناميد / بروثيوناميد ، حمض أمينوساليسيليك (p انظر أيضا الجدول 2.1

4- يتم إعطاء إيميبينيم-سيلاستاتين وميروبينيم مع حمض كلافلونيك ، والذي يتوفر فقط في تركيبات مقترنة مع ال أموكسيسيلين (حمض أموكسيسيلين- كلافلونيك). عند تضمينه، لا يتم احتساب حمض كلافلونيك كعامل سل فعال إضافي و لا يجب استخدامه دون إيميبينيم-سيلاستاتين وميروبينيم.

- يمكن تضمين إيثيوناميد أو بروثيوناميد في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد فقط إذا لم يتم استخدام البيداكيلين، اللينزوليد، الكلوفازيمين أو الديلامانيد أو إذا لم تكن هناك خيارات أفضل لتكوين نظام علاج فعال.
- يمكن إدراج حمض بارا - أمينوساليسيليك أسيد في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد فقط في حال لم يتم استخدام البيداكيلين، لينزوليد، كلوفازيمين أو ديلامانيد أو إذا لم تكن هناك خيارات أفضل لتكوين نظام علاج فعال.
- لا ينبغي أن يدرج حمض الكلافولانيك في أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB العلاجية الطويلة الأمد.<sup>4</sup>

### 3. مدة أنظمة علاج مرضى MDR / RR-TB الطويلة الأمد

- عند مرضى MDR / RR-TB الذين يعتمدون على أنظمة علاج طويلة الأمد، يقترح علاج كامل لمدة 18-20 شهرًا لمعظم المرضى؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج.
- عند مرضى MDR / RR-TB الذين يعتمدون على أنظمة علاج طويلة الأمد، يتم اقتراح مدة علاج تتراوح من 15 إلى 17 شهرًا بعد انقلاب الزرع لمعظم المرضى؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج.
- عند مرضى MDR / RR-TB الذين يعتمدون على أنظمة علاج طويلة الأمد التي تحتوي على الأميكاسين أو الستريptomيسين، يتم اقتراح مرحلة مكثفة من 6 إلى 7 أشهر لمعظم المرضى؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج.

### 4. استخدام نظام MDR-TB الموحد والأقصر

- لمرضى MDR / RR-TB الذين لم تتم معالجتهم سابقًا لأكثر من شهر باستخدام أدوية الخط الثاني المستخدمة في نظام علاج السل MDR-TB الأقصر أو الذين تم استبعاد مقاومتهم للفلوروكينولونات والعوامل القابلة للحقن في الخط الثاني، يمكن استخدام نظام علاج أقصر يتراوح من 9 إلى 12 شهرًا بدلاً من الأنظمة العلاجية الأطول.

### 5. مراقبة استجابة المريض لعلاج MDR-TB باستخدام الزرع.

- لمرضى MDR / RR-TB الذين يتعالجون باستخدام أنظمة طويلة الأمد، التوعية فيما يخص زرع القشع هامة جدًا، بالإضافة إلى الفحص المجهرى للطاخة القشع لمراقبة استجابة العلاج. من المستحسن أن يتكرر الفحص المجهرى للبلغم على فترات شهرية.

### 6. بدء العلاج المضاد للفيروسات القهقرية عند المرضى الذين يتبعون أنظمة أدوية مضادة للسل من الخط الثاني.

- يوصى باستخدام العلاج المضاد للفيروسات القهقرية لجميع مرضى فيروس HIV و DR-TB الذين يحتاجون إلى أدوية مضادة للسل من الخط الثاني، بغض النظر عن تعداد خلايا CD4، في أقرب وقت ممكن (خلال الأسابيع الثمانية الأولى) بعد بدء العلاج الأولي بمضادات السل.

### 7. الجراحة بالنسبة للمرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB

- عند مرضى RR-TB أو MDR-TB، يمكن إتمام جراحة استئصال الرئة الجزئي الاختياري (استئصال الفص أو استئصال اسفين) جنباً إلى جنب مع نظام علاج MDR-TB الموصى به.

### 8. رعاية ودعم المرضى الذين يعانون من MDR / RR-TB

- ينبغي توفير التثقيف الصحي والمشورة الدائمة بشأن المرض وأهمية الالتزام بالعلاج للمرضى الذين يتلقون علاج TB. يمكن تقديم حزمة من تدخلات الالتزام بالعلاج 5 للمرضى الذين يتلقون علاج TB بالتزامن مع اختيار إدارة العلاج المناسبة.<sup>6</sup>
- قد يتم تقديم واحد أو أكثر من تدخلات الالتزام بالعلاج التالية (التكميلية وليس الحصرية بشكل متبادل) للمرضى الذين يتلقون علاج السل أو لمقدمي الرعاية الصحية:

<sup>5</sup> تشمل تدخلات الالتزام بالعلاج، الدعم الاجتماعي مثل الدعم المادي (مثل الغذاء والحوافز المالية ورسوم النقل)، والدعم النفسي، والمتابعة مثل الزيارات المنزلية أو التواصل الصحي الرقمي (مثل الرسائل القصيرة والمكالمات الهاتفية)، ومراقبة الأدوية وتعليم الموظفين. يجب اختيار التدخلات بناءً على تقييم احتياجات المريض الفردية، وموارد مقدم الرعاية وشروط التنفيذ.

<sup>6</sup> تشمل خيارات إدارة العلاج، العلاج الذي يتم ملاحظته مباشرة (DOT)، أو DOT غير اليومية، أو المعالجة التي تتم ملاحظتها بالفديو (VOT)، أو العلاج غير الخاضع للإشراف.

- (a) جهاز التتبع الرقمي 7 و / أو جهاز مراقبة الأدوية الرقمية؛8  
(b) الدعم المادي 9 للمريض.  
(c) الدعم النفسي 10 للمريض.  
(d) تعليم الموظفين.11

- يمكن تقديم خيارات إدارة العلاج التالية للمرضى الذين يتلقون علاج TB:  
(a) يوصى بالعلاج المباشر أو القائم على المجتمع المحلي (DOT) بالمعالجة القائمة على المرافق الصحية أو العلاج غير الخاضع للرقابة.  
(b) يقوم بإدارة (DOT) مجموعة من المدربين أو العاملين في مجال الرعاية الصحية و تدار من قبل أفراد الأسرة أو عن طريق العلاج غير الخاضع للرقابة.  
(c) قد يحل العلاج المرتبط بالفيديو (VOT) محل DOT عندما تتوفر تكنولوجيا الاتصال بالفيديو، ويمكن تنظيمه وتشغيله بشكل مناسب من قبل مقدمي الرعاية الصحية والمرضى.
- يجب علاج MDR-TB باستخدام الرعاية المتنقلة بشكل أساسي بدلاً من نماذج الرعاية التي تعتمد بشكل أساسي على العلاج في المستشفى.
- ينصح بنموذج الرعاية اللامركزية على نموذج مركزي للمرضى على علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة.

يشير المتتبعون إلى التواصل مع المريض، بما في ذلك الزيارات المنزلية أو عبر خدمة الرسائل القصيرة (SMS) أو الاتصال الهاتفي (الصوتي).  
8 جهاز مراقبة الدواء الرقمي هو جهاز يمكنه قياس الوقت بين فتح صندوق الأقرص. يمكن أن تحتوي شاشة الدواء على تذكيرات صوتية أو إرسال رسالة نصية قصيرة لتذكير المريض بتناول الأدوية، بالإضافة إلى تسجيل عند فتح علبة الحبوب.  
9 الدعم المادي يمكن أن يكون عبارة عن دعم غذائي أو مالي: الوجبات، سلال الطعام، المكملات الغذائية، فساتم الطعام، إعانات النقل، بدل المعيشة، حوافز الإسكان أو المكافأة المالية. يعالج هذا الدعم التكاليف غير المباشرة التي يتحملها المرضى أو الحاضرين من أجل الوصول إلى الخدمات الصحية، وربما يحاول التخفيف من عواقب خسارة الدخل المتعلقة بالمرض.  
10 يمكن أن يكون الدعم النفسي جلسات إرشادية أو دعم مجموعة من الأقران.  
11 يمكن أن يكون تعليم الموظفين هو دعم الالتزام أو الرسم البياني أو التذكير البصري والأدوات التعليمية وأدوات مساعدة سطح المكتب لاتخاذ القرارات والتذكير.

# التوصيات والملاحظات

## القسم 1. أنظمة مرض السل المقاوم للأيزونيازيد

### التوصيات

1.1 للمرضى المصابين بالسل المقاوم للأدوية والمثبت عندهم حساسية للريفا ومقاومة للإيزونيازيد، يوصى بالعلاج بالريفامبيسين والإيثامبوتول والبيرازيناميد والليفوفلوكساسين لمدة 6 أشهر (التوصية شرطية، واليقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).

1.2 للمرضى المصابين بالسل المقاوم للأدوية و عندهم مقاومة الإيزونيازيد وحساسية للريفامبيسين أكيدة، لا ينصح بإضافة الستربتومايسين أو عوامل أخرى قابلة للحقن إلى نظام العلاج (التوصية شرطية، واليقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).

### التبرير والأدلة

تتناول التوصيات الواردة في هذا القسم سؤالاً واحدًا عن PICO (السكان، التدخل، المقارن، النتائج) (انظر الملحق 1):

سؤال بيكو 1 (Hr-TB، 2018). عند المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للأيزونيازيد (بخلاف مرض السل المقاوم للأدوية المتعددة)، ما هي تركيبة نظام العلاج ومدته، عند مقارنته بستة أشهر أو أكثر من ريفامبيسين - بيرازيناميد - إيثامبوتول، مما يؤدي إلى احتمال أعلى للنجاح بأقل خطر ضرر محتمل؟

تم استخدام العلاج مع ريفامبيسين وإيثامبوتول وبيرازيناميد - مع أو بدون أيزونيازيد - لعلاج المرضى الذين يعانون من Hr-TB (14-16). قارنت الأدلة التي تمت مراجعتها لهذا الدليل التوجيهي نظم العلاج مع أيزونيازيد، ريفامبيسين، إيثامبوتول، بيرازيناميد (REZ (H)) على مدى فترات مختلفة، على سبيل المثال، نظم علاجية لمدة 6 أشهر مقابل نظم مدة زمنية أطول. بالإضافة إلى ذلك، ركزت مراجعة الأدلة على تحديد ما إذا كان يمكن تحسين نتائج العلاج لمرضى Hr-TB الذين يتلقون REZ (H) بنظم علاج ذات مدة متفاوتة مع إضافة الفلوروكينولون أو الستربتومايسين.

اعتمدت الأدلة المستخدمة لتحديد مكونات ومدة الأنظمة في المقام الأول على تحليل لبيانات المريض الفردية (IPD)، والتي تضم 33 قاعدة بيانات يبلغ عدد سكانها القابلين للتحليل 5418 من مرضى Hr-TB (انظر أيضًا قسم الوسائل في الملحق 6 على الإنترنت). تم استخلاص جميع البيانات المستخدمة لتطوير هذه التوصيات من الدراسات الرصدية التي أجريت في بيئات مختلفة (26٪ في آسيا، 33٪ في أوروبا، 31٪ في الأمريكتين، 6٪ في أفريقيا) (17). نظم علاج المرضى التي تم تحليلها من IPD احتوت على ريفامبيسين، إيثامبوتول، بيرازيناميد، الستربتومايسين، أيزونيازيد والفلوروكينولونات. وبالتالي، يمكن تقديم التوصيات فقط للأنظمة التي تحتوي على هذه العوامل المضادة للسل.

**المدة الزمنية ل REZ (H).** أظهرت التحليل التي قارنت أنظمة العلاج REZ (H) لمدة 6 و أكثر من 6 أشهر أن نظام العلاج REZ (H) لمدة 6 أشهر كان لديه احتمال أعلى لنجاح العلاج مقارنة مع نظام أقل من 6 أشهر. أظهرت تحليلات إضافية أنه لم يكن هناك أي فرق ذي دلالة إحصائية في نتائج علاج المرضى الذين يتلقون REZ لمدة 6 أشهر وأولئك الذين تعالجوا بنظام REZ لمدة أقل من 6 أشهر. بما أن تلك البيانات لم تتضمن أي معلومات عن الجرعات الغير منتظمة لنظم REZ لمدة 6 أشهر و أقل من 6 أشهر (H)، لا يمكن استخلاص أي استنتاجات حول استخدام نظم المعالجة بالتناوب مقابل الأنظمة اليومية.

12 يشير عدد المرضى الذين تم تسليط الضوء عليهم في هذا القسم إلى حجم عينة كل دراسة. ومع ذلك، تم تعديل حجم العينة القابلة للتحليل في وقت لاحق، وهذا يتوقف على توافر IPD لكل نتيجة قابلة للتحليل (النجاح؛ معدل الوفيات).

تم تقييم تأثير طول استخدام البيرازيناميد في نظام REZ (H) للتحقيق فيما إذا كان يمكن تقليل استخدام هذا الدواء إلى أقصر مدة ممكنة، ارتبط الانخفاض في العلاج مع بيرازيناميد إلى أقل من 3 أشهر بنتيجة علاج أسوأ، حتى مع إضافة الستربتومايسين (0.2–0.7) [CL] 95% confidence limits [AOR], 0.4; adjusted odds ratio). فعند 118 مريضاً الذين تم علاجهم بنظم تحتوي على الفلوروكينولون و تلقوا بيرازيناميد لمدة تقل عن 4 أشهر، كانت احتمالات نجاح العلاج أعلى من أولئك الذين تلقوا 6 REZ (H)، على الرغم من أن الفرق لم يكن ذو دلالة إحصائية.

**مدة استخدام الليفوفلوكساسين.** في عينة فرعية من 241 مريضاً على نظام REZ (H) بالإضافة إلى الفلوروكينولون، كان متوسط مدة استخدام الفلوروكينولون 6.1 أشهر (المدى بين الربيعين [IQR] 3.5; 8.4) وبالنسبة لـ REZ، كان 9.0 أشهر (IQR 7; 11). لذلك يبدو أن طول العلاج كان يعتمد على الانتهاء من 6 أشهر من العلاج مع الفلوروكينولون في الدراسات الرصدية التي أبلغت IPD.

**اكتساب مقاومة العقاقير.** أظهرت التحاليل أن زيادة المقاومة للريفامبيسين كان بنسبة أقل عند المرضى الذين يتلقون نظام REZ (H) 6 (0.6%) بالمقارنة مع أولئك الذين يتلقون REZ (H) 4.3% (لأقل من 6 أشهر. يمكن أن تكون هذه الملاحظة بسبب تأثير اختيار وتخصيص المرضى في نظم محددة. على سبيل المثال، كان عدد المرضى الذين يعانون من المرض بشكل كبير (تجاويف أو مرض ثنائي أو إيجابية لطخة عبيدة) أكثر قليلاً في أولئك الذين يتلقون علاجات أطول (REZ (H) أكثر من 6 أشهر؛ ومع ذلك، بشكل عام، كان عدد الملاحظات لكل مقارنة صغيراً وكان التأثير بدون أي دلالة إحصائية (0.02–1.70) CL 95% (aOR, 0.2).

**أحداث كارثية.** لم يتم تقييم البيانات حول الأحداث الكارثية (AEs) بسبب عدم وجود معايير موحدة (بلاغات متباينة). نظرت مجموعة Guideline Development Group (GDG) (مجموعة تطوير الدليل الموحد) أيضاً في تقريرين يحتويان على بيانات من مرضى من الولايات المتحدة أشار تقييم AES مفصّل لهما على أنه يبدو أن هناك خطر زيادة سمية للكبد مع توليفة الـ 6 REZ (H) (18). تسمم الكبد الناتج عن العقاقير لا يعد مألوفاً مع الأدوية المضادة للسّل. كما تم الإبلاغ عنه عند أشخاص يتلقون الريفامبيسين و البيرازيناميد لمدة شهرين لعلاج عدوى السل الكامنة (LTBI). في مثل هذه الحالات، لوحظ حدوث تسمم كبدي أعلى بكثير مقارنة بالأشخاص الذين يتلقون فقط العلاج الوقائي أيزونيازيد (19). ما يزال من غير المؤكد ما إذا كان خطر السمية الكبدية يختلف بين REZ6 و HREZ6.

**إضافة الفلوروكينولون.** في المرضى الذين يعانون من Hr-TB، كانت معدلات نجاح العلاج أعلى عندما أضيفت الفلوروكينولونات إلى أنظمة REZ (H) بالمقارنة مع المرضى الذين عولجوا لمدة 6 أشهر أو أكثر بالـ REZ (H) دون إضافة الفلوروكينولونات (1.1–7.3) CL 95% (aOR, 2.8). مع إضافة الفلوروكينولونات للمرضى الذين يتلقون REZ (H)، انخفض عدد الوفيات (1.1–0.2) CL 95% (aOR, 0.4). مع تقدم علاج السل، تم تقليل مقاومة السل للأدوية المتعددة أيضاً عند إضافة الفلوروكينولونات إلى نظام REZ (H)  $\geq 6$  (0.01–1.2) CL 95% (aOR, 0.10)، على الرغم من الأرقام المطلقة صغيرة، مع 0.5% (1/221) من المرضى تلقوا نظام العلاج REZ (H)  $\geq 6$  بالإضافة إلى الفلوروكينولونات و الذين لديهم مقاومة للريفامبيسين مقابل 3.8% (1160/44) من المرضى الذين لم يتلقوا الفلوروكينولونات. بما أن الإرباك يعترى هذا التأثير الملحوظ، تم تخفيض درجة المباشرة للأدلة لأنه كان من غير الواضح ما إذا كان الفلوروكينولونات قد استخدمت في بداية العلاج أو مرة واحدة فقط. اختبار الحساسية للعقار (DST) كانت متاحة (في الشهر الثاني أو في وقت لاحق).

**إضافة الستربتومايسين.** أظهرت التحليل أن إضافة الستربتومايسين (حتى 3 أشهر) إلى نظام REZ (H) مع أقل من 4 أشهر من استعمال البيرازيناميد قللت من فرص نجاح العلاج (AOR, 0.4; 95% CL 0.2–0.7)، وهو تأثير قد يكون في جزء منه مسبباً للإرباك. إضافة الستربتومايسين لم تقلل الوفيات بشكل كبير (انظر أيضا الملحقين 7 و 8 على الإنترنت). لم تكن هناك بيانات عن استخدام عوامل أخرى عن طريق الحقن (مثل كاناميسين، أميكاسين، كاربوميسين) لعلاج Hr-TB.

**نتائج العلاج.** عند تحليل نتائج العلاج الشاملة لكل واحد من الأنظمة التي تم تقييمها من أجل هذا الدليل، كانت القيود الأخرى المتعلقة بخصائص المرضى المشمولين في هذه الدراسات واضحة ولا يمكن التحكم فيها (أي اختيار المريض وتخصيص العلاج باستخدام أنظمة محددة و علاقتهم مع شدة المرض).

نتائج المرضى الذين يعانون من مرض السل، واستمرار إيجابية لطاخة البلغم والتاريخ السابق لعلاج السل، الذين تلقوا نظام (H)RE لمدة تساوي أو تقل 6 أشهر مع الاستمرار 3 أشهر إضافية على البيرازيناميد و1-3 أشهر على الستربتومييسين بدا أنها أسوأ (انظر على الإنترنت الملحق 7؛ [Hr-TB, 2018]). ومع ذلك، فإن العدد المحدود من المراقبات قد جعل من الصعب استخلاص استنتاجات نهائية على أساس شدة مرض السل أو تأثير الأمراض المصاحبة الأخرى على هذا النظام. في صياغة التوصيات، ساعدت GDG على تواجد التوازن العام بين فوائد ومضار نظام REZ – levofloxacin (H)، مع إيلاء اهتمام خاص لاعتبارات العدالة، مدى القبول وقابلية التنفيذ، الجدوى، بالإضافة إلى النتائج السريرية و المخاطر المحتملة لزيادة السميات (انظر الملحقين 7 و 8 على الإنترنت لمزيد من التفاصيل). كانت استنتاجات GDG أن نظام يتكون من 6 أشهر من REZ بالإضافة إلى الفلوروكينولونات ارتبط مع ارتفاع معدلات نجاح العلاج (مع أو بدون إضافة أيزونيازيد). كان الفارق بين أنظمة REZ(H)6 و ال REZ(H)6 الأطول متواضعًا، مفضلين نظام الـ 6 أشهر أكثر بقليل (ليس ذا دلالة إحصائية).

أقرت GDG أنه لا يمكن التحكم في حجم الإرباك المحتمل من خلال الإشارة إلى أنه عند مقارنة تطبيق REZ (H) لمدة 6 أشهر بالنسبة إلى نظام (H)REZ الأطول. كمثل (على الرغم من أن البيانات حول مدى شدة المرض لم يتم جمعها بشكل منهجي لجميع المرضى)، من المحتمل أن عددًا كبيرًا من الحالات التي لديها مرض واسع النطاق قد تلقت أنظمة علاجية REZ(H) لفترة تزيد عن 6 أشهر، مما أدى إلى نتائج سيئة لهذه المجموعة (بالنظر إلى حجم المرض) وربما كان يفضل تزويدها بنظام 6 أشهر فقط.

أقرت GDG بالاستعمال الآمن للـ REZ – levofloxacin (H)، خاصة بالنسبة للتسمم الكبدى المرتبط بالاستخدام المطول للأنظمة متعددة الأدوية المحتوية على pyrazinamide. ومع ذلك، ارتبط تقليل مدة العلاج بالبيرازيناميد إلى 3 أشهر أو أقل مع نتائج علاجية أسوأ، على الأقل في نظم Hr-TB دون الفلوروكينولون. علاوة على ذلك، ارتبط استخدام الستربتومييسين في هذه النظم مع عدم وجود فائدة مضافة كبيرة. ارتبط استخدام الستربتومييسين وعوامل الحقن الأخرى أيضًا بزيادة الأحداث الخطيرة (20-22) (SAEs). و بناء عليه، وافقت GDG على أن البيانات الحالية تدعم استخدام نظام ليفوفلاكسين - REZ(H) بدون الستربتومييسين أو أي عامل آخر عن طريق الحقن في حالات Hr-TB، إلا إذا كان هناك سبب مقنع للقيام بذلك (مثل بعض الأنواع المقاومة للعقاقير).

لاحظت GDG أيضًا أنه من المحتمل أن يضع المرضى قيمة عالية على نظام مدته 6 أشهر، واحتمالية الحصول على نتائج ناجحة خالية من الانتكاس، ولا سيما تنفيذ النظام بدون استخدام العوامل القابلة للحقن. اتفق أعضاء GDG على أن استخدام نظام REZ(H)6 قد يعمل على زيادة العدالة الصحية، نظرًا لأن تكلفة مكونات النظام منخفضة نسبيًا (مقارنة بالنظم الموصى بها من أجل MDR / RR-TB) بالإضافة إلى زيادة احتمالية الشفاء عند عدد كبير من المرضى. بالإضافة إلى ذلك، يتم تقليص الحواجز المحتملة لإدارة النظام مع استبعاد الستربتومييسين وغيرها من العوامل القابلة للحقن.

على الرغم من أن تكاليف المرضى لم تؤخذ في الحسبان أثناء التحليل، وافقت GDG على أن تحسين القدرة التشخيصية للكشف عن مقاومة الإيزونيازيد سيكون مفيدًا. في تحليل النمذجة الذي أجري عام 2011 لتحديث دليل منظمة الصحة العالمية للإدارة البرنامجية للسل المقاوم للأدوية، قدر أن DST لجميع المرضى قبل العلاج باستخدام اختبار سريع يكتشف مقاومة أيزونيازيد وريفامبيسين كان أفضل إستراتيجية لتفادي الوفيات ومنع عدوى الـ MDR-TB (23). أظهر عمل النمذجة هذا أيضًا أن الاختبار السريع لمقاومة كل من الأيزونيازيد وريفامبيسين في وقت التشخيص كان استراتيجية الاختبار الأكثر فعالية من حيث التكلفة لأوضاع المرضى، حتى عند مستويات منخفضة للغاية من المقاومة بين مرضى السل، (MDR-TB in >1% and isoniazid resistance [other than MDR-TB] in >2%)

بشكل عام، اعتبرت GDG أن استخدام نظام الـ REZ-levofloxacin (H) سيكون ممكنًا و متاحًا في معظم إعدادات علاج DR-TB. بالإضافة إلى ذلك، فإن استخدام نظام يعتمد على الأدوية التي يتم إدارتها بشكل كامل عن طريق الفم قد يزيد من الجدوى. إجمالًا، واستنادًا إلى الأدلة الحالية، عند مناقشة التوازن بين المزايا والأضرار، والأفضليات والقيم للمرضى والمستخدمين المتابعين للنهائية، توصلت GDG إلى توافق شامل بشأن التأثير المفيد الذي قد يحدثه نظام Hr-TB، في حال تم استخدام النظام وفق توصيات السياسة هذه.

على الرغم من عدم وجود دليل واضح يشير إلى أن إضافة أيزونيازيد سيكون لها أي فائدة لهذا النظام، فإن تركيبة الجرعات الثابتة REZ (H) 4-drug (FDC) قد تكون أكثر ملاءمة للمريض وللخدمة الصحية لأنها تمنع استخدام العقاقير المفردة.

تمشيا مع الإطار العام لإدارة ورعاية المرضى الذين تم تشخيصهم بمرض السل -DR، فإن الاختيار الدقيق للمرضى يعتبر مبدأ أساسياً. قبل بدء نظام REZ – levofloxacin (H)، من الضروري أن يتم استبعاد مرضى مقاومة الريفامبيسين من خلال الطرق المخبرية أو المظهرية التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية (24,25). من المفضل كذلك أن يتم استبعاد مرضى مقاومة الفلوروكينولونات، وإذا أمكن البيرازيناميد، قبل العلاج من أجل المساعدة في تجنب اكتساب مقاومة إضافية للأدوية. (انظر أيضاً اعتبارات التنفيذ في هذا القسم).

بالعموم، لا ينصح بالعلاج التجريبي لمرضى Hr-TB. في الحالات التي يُفترض فيها بشدة تشخيص Hr-TB (على سبيل المثال، التلامس الوثيق لحالات Hr-TB مع السل النشط ولكن بدون تأكيد مخبري Hr-TB)، يمكن اقتراح REZ-levofloxacin (H) ريثما يتم التأكيد المخبري لمقاومة الأيزونيازيد، طالما تم بالتأكد استبعاد مقاومة الريفامبيسين. إذا كانت نتائج DST تشير في النهاية إلى الحساسية للإيزونيازيد، يتم إيقاف الليفولوكساسين وبكامل المريض نظام HREZ / 4HR2. بالنسبة للمرضى الآخرين، الذين تم تشخيصهم بـ Hr-TB، بعد بدء العلاج باستخدام نظام HREZ / 4HR2، يستمر بإعطاء العقاقير المكونة لـ REZ (H) (أو يتم إعادة استخدام بيرازيناميد وإيثامبوتول) ويتم إضافة ليفولوكساسين بمجرد استبعاد مقاومة الريفامبيسين. عادة ما يتم تحديد مدة نظام REZ – levofloxacin (H) من خلال الحاجة إلى إكمال 6 أشهر من نظام يحتوي على levofloxacin. وبالتالي، في الحالات التي يتم فيها تشخيص Hr-TB بعد بدء علاج الخط الأول بالفعل، قد يتلقى المريض (H) REZ لأكثر من 6 أشهر بحلول نهاية العلاج. عندما يصل تأكيد المقاومة للإيزونيازيد في وقت متأخر إلى العلاج بنظام 2HRZE/4HR (على سبيل المثال بعد 5 أشهر من بدء مرحلة الاستمرارية)، سيتعين على الطبيب أن يقرر، بناءً على تقييم حالة المريض، ما إذا كان يجب أن يبدأ كورس REZ-levofloxacin (H) في تلك المرحلة أم لا.

يوصى بإضافة الليفولوكساسين إلى REZ (H) لجميع مرضى Hr-TB، باستثناء ما يلي: (1) في الحالات التي لا يمكن فيها استبعاد مقاومة الريفامبيسين؛ (2) المقاومة المعروفة أو المشتبه بها للليفولوكساسين؛ (3) عدم التحمل للفلوروكينولونات؛ (4) الخطر المعروف أو المشتبه به لتناول فاصل QTC على تحطيط القلب الكهربائي؛ و (5) الحمل أو الرضاعة الطبيعية (ليست موانع مطلقة). في حالات السل Hr-TB التي لا يمكن فيها استخدام الفلوروكينولون، قد يستمر علاج المريض بـ 6(H)REZ

عند الاشتباه في وجود مقاومة إضافية (خاصة للبيرازيناميد) أو تأكيدها، عندها يجب تصميم أنظمة علاجية مناسبة بشكل فردي. لا يمكن للبيانات التي تمت مراجعتها لهذا الدليل التوجيهي تقديم توصيات منفصلة قائمة على الأدلة لمثل هذه الحالات.

حينما أمكن، يجب أن يشمل اختبار مقاومة الأيزونيازيد أيضاً معلومات عن الطفرات المحددة المرتبطة بمقاومة الأيزونيازيد (katG or inhA). بالإضافة إلى ذلك، ستكون معرفة الوضع العام لمضيف الأسيتيل 13 على المستوى الفطري أو الإقليمي مفيدة، لأن تلك المعلومات من شأنها أن تكون ذات أثر على تصميم النظام العلاجي (26).

منصات التشخيص عالية الإنتاجية قيد التطوير (LPA Line Probe Assay)، والتي يمكنها اكتشاف عصبية السل، ومقاومة الريفامبيسين والإيزونيازيد في وقت واحد. دراسات تقييم هذه التشخيصات جارية.

## اعتبارات المجموعة الفرعية

**الأطفال.** في مراجعة البيانات الشخصية للمرضى IPD، كان 2% فقط من مرضى Hr-TB من الأطفال، وبالتالي لم يكن من الممكن تسجيل تقدير منفصل للمرضى من الأطفال. ومع ذلك، لا يوجد سبب يمنع استقراء النتائج والتوصيات من البالغين إلى الأطفال، مع الأخذ في الاعتبار أن مكونات الأنظمة هي أدوية TB المعيارية للأطفال لسنوات عديدة.

**المرضى الذين يعانون من مرض عالي الشدة.** على الرغم من أن تحليل IPD لم يقدم أدلة على مدة تمديد العلاج، يمكن النظر في إطالة نظام REZ-levofloxacin (H) لأكثر من 6 أشهر على أساس فردي للمرضى الذين يعانون من مرض شديد، على النحو الذي يحدده وجود مرض متكهن واستمرار وجود البكتيريا في البلغم في الشهر الثالث أو بعده

<sup>13</sup> يرتبط انخفاض فعالية وسمية أيزونيازيد بزيادة الأيض (acetylation) عند بعض الأفراد، على النحو الذي تحدده الطفرات في جين N-acetyltransferase type 2 (NAT2).

(عن طريق الزرع الجرثومي أو المجهر) (27). قد يؤدي إطالة فترة العلاج إلى زيادة خطر الإصابة بالأنفلونزا في بعض الحالات (انظر أيضًا المراقبة والتقييم في هذا القسم).

**الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية HIV.** تمت دراسة تأثير علاج مرض السل لفترة أطول بين المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية HIV مع وبدون العلاج المضاد للفيروسات العكوسة (ART) بين مرضى السل المتحسسين للأدوية (28). في هذه الحالات، تم الإبلاغ عن أن الانتكاس أعلى بنسبة 2.4 مرة في المرضى المصابين بعدوى فيروس HIV الذين لم يتلقوا العلاج المضاد للفيروسات الرجعية والذين تلقوا علاجًا لمدة 6 أشهر مقارنة بالمرضى الذين استمر علاجهم لمدة تصل إلى 9 أشهر. عند المرضى الذين يعانون من السل المقاوم للأدوية والذين بدأوا في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، لم يلاحظ أي تأثير ملحوظ من إطالة النظم التي تحتوي على ريفامبيسين لأكثر من 6 أشهر (29). في التحليل الحالي، تلقى عدد محدود فقط من المرضى العلاج المضاد للفيروسات القهقرية؛ ومع ذلك، عند مرضى السل المصابين بفيروس HIV، فإن الأولوية الأولى هي ضمان أن يبدأوا العلاج المضاد للفيروسات القهقرية في غضون 8 أسابيع من بدء علاج السل (بغض النظر عن عدد CD4)، وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية (30). لذلك يوصى باستخدام نظام REZ – levofloxacin لمدة 6 أشهر للمرضى المصابين HIV.

**السل خارج الرئة.** لا يوجد بيانات متاحة للمرضى الذين يعانون من السل خارج الرئة Hr-TB. تركيبة النظام المقترحة من المحتمل أن تكون فعالة حتى عند هؤلاء المرضى. إلا أنه، ينبغي تصميم نظام علاج مرضى السل خارج الرئة بالتشاور الوثيق مع المتخصصين المناسبين، مثل أطباء الأمراض المعدية وأطباء الأعصاب، لاتخاذ قرار بشأن الاختلافات الفردية في مدة العلاج والرعاية الداعمة حسب الحاجة.

## اعتبارات التنفيذ

**سيناريوهات حالات.** يتطلب تنفيذ هذه التوصيات أن يدار نظام REZ (H)-ليفوفلوكساسين فقط عند المرضى الذين تأكدت مقاومتهم للإيزونيازيد وتم استبعاد مقاومة الريفامبيسين. و يفضل بهذه الحالة، أن يتم اختبار مقاومة الفلوروكينولونات، وإذا أمكن للبيرازيناميد، أيضًا قبل بدء العلاج. من المتصور أن يتم تطبيق نظام علاج Hr-TB في الحالات التالية:

تم التأكد من الإصابة ب Hr-TB قبل بدء علاج السل. يبدأ العلاج ب REZ – levofloxacin (H) على الفور. إذا كان التشخيص يفترض بشدة (على سبيل المثال: أقرباء جدا لحالة Hr-TB مؤكدة) ولكن نتائج DST لا تزال معلقة، عندها يمكن تقديم النظام العلاجي. إذا أظهرت نتائج DST التي تم إجراؤها في البداية حساسية للإيزونيازيد، يجب عندها إيقاف الليفوفلوكساسين وبواصل المريض العلاج وإكمال نظام HREZ / 4HR2.

تأكدت الإصابة ب Hr-TB بعد بدء العلاج باستخدام نظام 2HREZ/4HR. ويشمل ذلك المرضى الذين لديهم مقاومة للإيزونيازيد غير مشخصة في البداية أو الذين طوروا مقاومة إيزونيازيد لاحقًا أثناء العلاج باستخدام نظام الخط الأول. في مثل هذه الحالات، يجب إجراء اختبار جزئي سريع لمقاومة الريفامبيسين (أو تكراره). بمجرد استبعاد مقاومة ريفامبيسين، يتم إعطاء المريض كورس كامل لمدة 6 أشهر من REZ – levofloxacin (H). أعطيت له هذه الفترة بسبب الحاجة إلى منحه الليفوفلوكساسين لمدة 6 أشهر، مما يوحي عادةً أن أدوية الخط الأول المصاحبة تؤخذ لمدة أطول من هذا.

إذا تم اكتشاف مقاومة للريفامبيسين، فيجب أن يبدأ المريض في نظام علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR-TB) (انظر الأقسام التالية من هذه الإرشادات).

**الإمكانات التشخيصية:** الهدف العام من علاج مرض السل هو تحقيق العلاج دون الانتكاس لجميع المرضى، وقف انتقال مرض السل ومنع اكتساب (أو تضخيم) مقاومة الأدوية الإضافية. على الصعيد العالمي، يعتبر Hr-TB أكثر انتشارًا من السل المقاوم للأدوية المتعددة. يجب بذل الجهود من قبل جميع البلدان للمضي قدمًا نحو إجراء اختبار شامل لمقاومة كل من الأيزونيازيد الريفامبيسين في بداية علاج السل لضمان الاختيار الدقيق للمرضى المؤهلين لنظام REZ-levofloxacin (H). (14) يتطلب تنفيذ هذه التوصيات إجراء اختبار جزئي و سريع لمقاومة الريفامبيسين قبل بدء العلاج باستخدام الريفامبيسين العلاجي للتدرن المقاوم للإيزونيازيد، ويفضل أن يجرى استبعاد للمقاومة على الفلوروكينولون باستخدام التوصيات المخبرية من قبل منظمة الصحة العالمية.

يفضل إجراء الاختبارات الجزيئية السريعة مثل Xpert MTB/RIF و LPAs لتوجيه اختيار المريض لنظام - REZ (H) levofloxacin.

تشير مراقبة مرض السل DR-TB إلى أن مقاومة الفلوروكينولون بين مرضى السل المتحسسين على الريفامبيسين منخفضة عمومًا في جميع أنحاء العالم (31). ومع ذلك، يمكن أن تساعد البيانات الوطنية حول انتشار مقاومة الفلوروكينولون - بما في ذلك التسلسل المستهدف أو الجينوم الكامل لاكتشاف الطفرات المحددة المرتبطة بمقاومة الفلوروكينولونات (32) - في توجيه سياسات الاختبار عند تنفيذ توصيات علاج Hr-TB في البلدان.

عندما تكون هناك مقاومة إضافية (لكلا من الفلوروكينولونات والبيرازيناميد) مشتبه فيها أو مؤكدة، فقد يتعين تصميم أنظمة علاج فردية مع أدوية السل الأخرى في الخط الثاني. المراجعة الحالية لا يمكن أن توفر أدلة إضافية على نظم فعالة عند المرضى الذين يعانون من مرض السل متعدد المقاومة. Polyresistant

الدعم والمراقبة الدقيقة للمرضى هامين جداً من أجل زيادة الالتزام بالعلاج وتمكين الاكتشاف المبكر للمرضى الذين لا يستجيبون للعلاج (مثل أولئك الذين لديهم ثقافة البلغم المستمرة أو اللطخة الإيجابية). يجب أن تكرر ملاحظة DST للريفامبيسين والفلوروكينولونات، ويفضل أن يكون ذلك مع Xpert MTB/RIF or LPA، في حال عدم الاستجابة. توثيق اكتساب مقاومة الريفامبيسين أو الفلوروكينولون أثناء اتباع نظام علاج Hr-TB يجب أن ينبه الطبيب إلى مراجعة الحالة السريرية والميكروبيولوجية للمريض بالكامل وتغيير النظام وفقًا لذلك.

يقترح الليفوفلوكساسين باعتبار الفلوروكينولون هو الخيار الأول في نظام علاج Hr-TB للعديد من الأسباب. أولاً، يتمتع هذا الدواء بسمعة آمنة أفضل بالمقارنة مع الفلوروكينولونات الأخرى كما أنه كان الأكثر استخدامًا أثناء الدراسات التي تمت مراجعتها لهذا الدليل. ثانياً، لدى الليفوفلوكساسين تفاعلات دوائية أقل مع الأدوية الأخرى مقارنةً بالميكوسيفلوكساسين. على سبيل المثال، بينما تصل لذروة التركيز البلازمي فإن التعرض للموكسيسيفلوكساسين ينخفض بدرجة ملحوظة عندما يتشارك مع الريفامبيسين (33)، لم يتم الإبلاغ عن نفس التأثير بالنسبة لليفوفلوكساسين، والذي يعزى إلى خاصية الليفوفلوكساسين الذي يتأثر بعملية الأيض المحدودة عند البشر و طرحها دون تغيير مع البول (34). بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أنه قد يتداخل مع خلوص اللاميفودين، على عكس الموكسيسيفلوكساسين، لا توجد موانع لاستخدامه مع العوامل المضادة للفيروسات القهقرية الأخرى (35).

يوصى بإضافة الليفوفلوكساسين إلى REZ (H) لمرضى Hr-TB، باستثناء ما يلي:

- I. في الحالات التي لا يمكن فيها استبعاد مقاومة الريفامبيسين (مثال، التعرض غير المعروف للريفامبيسين؛ نتائج غير محددة/ خطأ على Xpert MTB/RIF)؛
- II. المقاومة المعروفة أو المشتبه بها لليفوفلوكساسين؛
- III. معرفة وجود عدم تحمل للفلوروكينولونات؛
- IV. المعرفة أو الإشتباه بوجود تداخل مسافة QT؛
- V. إن أمكن أثناء الحمل أو أثناء الرضاعة الطبيعية (ليست موانع مطلقة).

عندما يصل تأكيد المقاومة للإيزونيازيد في وقت متأخر (على سبيل المثال 5 بعد أشهر من اتباع نظام 2HREZ/4HR)، يعتمد قرار بدء نظام 6 أشهر من REZ - levofloxacin (H) في تلك المرحلة اعتماداً على الحالة السريرية للمريض وحالته الميكروبيولوجية.

إذا كان لا يمكن استخدام ليفوفلوكساسين بسبب السمية أو المقاومة، يمكن عندها إعطاء المريض REZ (H) 6 كبدل. بناءً على نتائج مراجعة الأدلة التي أجريت في إعداد هذا الدليل، فلا ينصح باستبدال الليفوفلوكساسين بعامل حقن. لا يمكن لمراجعة الأدلة أن تبليغ عن تأثير أدوية السل الأخرى في الخط الثاني على فعالية العلاج.

<sup>15</sup> QTc لتصحيح خط الأساس. تم الإبلاغ عن إطالة فاصل QT وحالات معزولة من torsade de pointes. تجنب استخدامها عند المرضى الذين يعانون من الإسهاب، والذين يعانون من نقص بوتاسيوم الدم، ومع الأدوية الأخرى التي تطيل فترة QT.

**إضافة الأيزونيازيد.** لم يكن هناك دليل واضح يوضح أن إضافة الـ إيزونيازيد يضيف أي فائدة أو ضرر للمرضى. من أجل راحة المريض وسهولة إدارته، يمكن استخدام HREZ FDCs16 المكون من 4 أدوية لتقديم نظام علاجي للـ Hr-TB إلى جانب ليفوفلوكساسين.

على الرغم من أن استخدام إيزونيازيد بجرعة عالية (10-15 ملغ/كغ/ في اليوم للبالغين) لم يتم تقييمه في هذه المراجعة بسبب عدم كفاية البيانات، ناقش GDG تأثير زيادة جرعات الأيزونيازيد لتتجاوز تلك المنصوص عليها في FDCs، اعتماداً على نوع الطفرات الجزيئية التي تم التعرف عليها. يبدو أن الأدلة من داخل المختبر تشير إلى أنه عند اكتشاف طفرات معينة في inhA (وفي حالة عدم حدوث أي katG طفرات)، فمن الأرجح أن تكون زيادة جرعة الأيزونيازيد فعالة؛ وبالتالي، يمكن زيادة جرعة الأيزونيازيد بحد أقصى إلى 15 ملغ / كغ يومياً. ولكن في حالة وجود طفرات katG، والتي عادةً تمنح مستوى عالٍ من المقاومة، يكون استخدام الأيزونيازيد بجرعة أعلى ذو فعالية تكاد تكون معدومة (36).<sup>17</sup>

**الجرعة.** على الرغم من أن تحليل IPD لم يقدم أي أدلة لموضوع تجنب تواتر الجرعات، الجرعات المتقطعة، أو المقسمة لنظام 6(H)REZ-levofloxacin (29,37,38). في حالة عدم وجود معلومات كاملة عن جرعات الدواء المثلى، يوصى بمخطط جرعات شرطي الوزن للـ ليفوفلوكساسين.<sup>18</sup>

**التداخلات الدوائية (تضارب الأدوية).** قد يتداخل الـ ليفوفلوكساسين مع تصفية الـ لاميفودين (زيادة مستويات الـ لاميفودين)، ولكن لا يتم بطلانه بالعوامل الأخرى المضادة للفيروسات القهقرية ولا يلزم إجراء تعديلات على جرعات الدواء (35). قد يؤدي تعاطي الـ ليفوفلوكساسين مع المركبات التي تحتوي على الكاتيونات ثنائية التكافؤ عن طريق الفم (مثل مضادات الحموضة) إلى إضعاف امتصاصه ويجب تجنبه (7). تقييد الاستخدام المصاحب لمنتجات الألبان ليس ضرورياً.

### إطالة العلاج لأكثر من 6 أشهر.

قد يؤخذ ذلك بعين الاعتبار بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض متكهن شديد أو عند المرضى مرضهم ذو تحول بطيء إلى سلبية زرع القشع. في الحالة الأخيرة، يجب استبعاد المرضى الذين اكتسبوا مقاومة إضافية للـ ريفامبيسين، وكذلك مقاومة الـ فلوروكينولونات والـ بيرازيناميد، إن أمكن. هؤلاء المرضى يحتاجون إلى مراقبة دقيقة ومتابعة.

**التكلفة.** لم يتم إجراء تحليل فعالية التكلفة لهذا الدليل. يعرض الجدول 1.1 الأسعار التقريبية لدورة كاملة من الأدوية لمختلف الأنظمة عند البالغين بناءً على تكلفة المنتجات المتاحة من مرفق الأدوية العالمي (GDF) (39). استخدام FDCs، حتى بالنسبة لجزء من النظام العلاجي بوسعه أن يقلل من التكاليف. تكلف الأدوية اللازمة لنظام علاج 6HREZ-levofloxacin حوالي ثلاثة أضعاف تكلفة نظام 2HREZ/4HR عند استخدام HREZ FDC. من غير المتوقع أن يؤدي علاج Hr-TB وفقاً لهذه الإرشادات إلى زيادة التكاليف التشغيلية بشكل ملحوظ.

الجدول 1.1 التكاليف التوضيحية للأنظمة المستخدمة لعلاج Hr-TB مقارنة مع نظام الخط الأول لمعالجة السل لمدة 6 أشهر. (سعر الأدوية فقط) \*

النظام	التكلفة التقديرية لأسعار الدواء فقط، * US\$
2HREZ/4HR	31.9 (22.36)
6HREZ	104.4 (47.8)
6REZ-Lfx	122.26
6HREZ-Lfx	125.8 (68.7)
9HREZ-Lfx	186.8 (102.5)

HREZ: إيزونيازيد، ريفامبيسين، إيثامبوتول، بيرازيناميد؛ Lfx: ليفوفلوكساسين. ملحوظة: \* مصدر البيانات: الدليل العالمي للأدوية (39). الأسعار اعتباراً من 16 مارس 2018 للشخص البالغ بوزن 60 كجم. تعكس القيم بين القوسين السعر عندما يتم إعطاء النظام جزئياً أو كلياً باعتبارها FDC.

<sup>16</sup> تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من أن معظم البلدان تشتري حالياً الـ FDC المكون من 4 عقاقير من خلال Stop TB الشريك للمرفق العالمي للأدوية (GDF)، في الأمكنة التي لا يتوفر فيها سوى (HRZ) FDC المكون من 3 أدوية، يجب إعطاء الـ إيثامبوتول بشكل منفصل.

<sup>17</sup> يمكن أن تتوافق طفرة katG المعزولة أو طفرة inhA مع مستويات تركيز المثبتة الدنيا الصغرى (MIC). هذا يعني أن طفرات inhA لا تشير دائماً إلى مقاومة إيزونيازيد منخفضة المستوى أو أن طفرات katG مرتبطة بالضرورة بمقاومة الأيزونيازيد عالية المستوى. عادةً ما يكون وجود كلا من الطفرتين مؤشراً على وجود مقاومة عالية المستوى (36).

<sup>18</sup> تضمنت الدراسات المشمولة في تحليل IPD استخدام الأنظمة التي تحتوي على الـ ليفوفلوكساسين (عادةً بجرعة تتراوح بين 750 و 1000 ملغ / يوم) أو الـ موكسيسيفلوكساسين (400 ملغ / يوم) أو جاتيفلوكساسين (400 ملغ / يوم)، بالإضافة إلى فلوروكينولونات الجيل المبكر (سيبروفلوكساسين وأوفلوكساسين)، والتي لم تعد موصى بها لعلاج DR-TB. الـ الغاتيفلوكساسين غير متوفر حالياً في تركيبات مضمونة الجودة ولم يعد الـ سيبروفلوكساسين و الـ أوفلوكساسين موصى باستخدامهما في رعاية مرضى DR-TB.

**الإلتزام.** على الرغم من أن تحليل IPD يحتوي على بيانات محدودة حول استراتيجيات الإلتزام بالعلاج المستخدم (مثال: المعالجة التي تتم ملاحظتها بشكل مباشر [DOT]، والعلاج ذاتي المراقبة [SAT])، يبدو أن معدلات نجاح العلاج المحسّن مرتبطة بزيادة دعم المرضى، بما في ذلك دعم الإلتزام بالدواء (على سبيل المثال، عن طريق التقنيات الرقمية) أو وسائل أخرى على النحو الموصى به من قبل منظمة الصحة العالمية (29). على النقيض من أنظمة العلاج الخاصة بحساسية الأدوية والسل المقاوم للأدوية المتعددة، لا يحتوي نظام علاج Hr-TB الموصى به على مرحلة مكثفة ومستمرة، مما يبسط عملية تسليم العلاج ومراقبته.

## المراقبة و التقييم

يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون الريفيم العلاج REZ – levofloxacin (H) أثناء العلاج باستخدام جداول الاختبارات السريرية والمخبرية. التعاريف الواجب استخدامها عند إعلان النتائج هي نفسها المستخدمة في علاج السل المقاوم للأدوية (12). يجب متابعة علامات عدم الاستجابة أو فشل العلاج أو DST ظهور أعراض لمقاومة الريفامبيسين، وإذا أمكن، للفلوروكينولونات والبيرازيناميد. من أجل الحد من خطر اكتساب مقاومة إضافية، يجب تجنب إضافة أدوية السل المفردة للمرضى الذين لا تزال نتائج تحليل البلغم لديهم إيجابية بعد الشهر الثاني من العلاج، والذين لا يظهرون استجابة سريرية مواتية، وعند أولئك الذين ليس لديهم تجاوب إكلينيكي جيد و أولئك الذين ليس لديهم نتائج حديثة لل DST

كما هو الحال مع أي دواء آخر ونظام علاجي لمرض السل، فإن احتياطات السلامة مطلوبة لضمان آلية التعرف السريعة والإدارة السليمة لأي انتكاسات كارثية. يعد الرصد السريري الوثيق ضروريًا لجميع المرضى الذين يتعالجون بهذا النظام، وخاصة اختبارات وظائف الكبد، نظرًا لإمكانات حدوث التسمم الكبدي الناجمة عن الاستخدام الطويل للبيرازيناميد. إذا كان ذلك ممكنًا، يجب إجراء اختبار لجميع المرضى كل شهر لقياس مستويات ناقل الأمين الأسبارتات (AST أو SGOT). في حالة عدم توفر الموارد لمراقبة جميع المرضى الخاضعين لنظام علاج Hr-TB، يُنصح بشدة بالمراقبة الشهرية للمرضى المعرضين للخطر الأكبر، مثل المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي أو الذين لديهم تاريخ من تعاطي الكحول بكثرة. بالإضافة إلى ذلك، من أجل منع وإدارة الآثار السامة المحتملة للإينامبوتول عند الأطفال (مثل التهاب العصب خلف المقلة) ، من الضروري الإلتزام بالجرعات الصحيحة الموصى بها من قبل أطباء الأطفال. يمكن إجراء فحص للعلامات المبكرة لسمية الإينامبوتول لدى الأطفال الأكبر سنًا من خلال التمييز بين اللونين الأحمر والأخضر. يمكن رصد التهاب العصب البصري خلف المقلة في وقت مبكر عند الحاجة (40).

## القسم 2. مكونات نظم MDR-TB الأطول.

### التوصيات

- 2.1 في علاج مرضى السل المقاوم للأدوية المتعددة MDR/RR-TB المعتمدة على الأنظمة الأطول، يجب إدراج جميع عوامل المجموعة A الثلاثة وعامل واحد على الأقل من المجموعة B لضمان أن يبدأ العلاج بأربعة عوامل على الأقل من TB ليكون العلاج فعالاً، وأن يتم تضمين ثلاثة عوامل على الأقل لبقية العلاج بعد توقف البداكيلين. 19 إذا تم استخدام دواء واحد أو اثنين فقط من المجموعة A، فيجب تضمين كلا من أدوية المجموعة B. إذا كان النظام العلاجي لا يمكن أن يتكون من وكلاء من المجموعتين A و B وحدهما، فسيتم إضافة أدوية من المجموعة C لإكمالها (توصية مشروطة، التيقن المنخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.2 لا يتم تضمين الكاناميسين و الكابريومايسين في علاج مرضى MDR / RR-TB في الأنظمة الأطول (توصية مشروطة، التيقن المنخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.3 يجب أن يدرج ليفوفلوكساسين أو موكسيفلوكساسين في علاج مرضى MDR / RR-TB في الأنظمة الأطول (توصية قوية، يقين معتدل في تقدير التأثير).
- 2.4 يجب إدراج البداكيلين في نظم علاج MDR-TB للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عامًا أو أكثر (التوصية القوية واليقين المعتدل في تقدير التأثير). يمكن أيضًا تضمين البداكيلين في نظم علاج MDR-TB للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و 17 عامًا (التوصية شرطية، واليقين منخفض جدًا في تقدير التأثير).

<sup>19</sup> المجموعة A = ليفوفلوكساسين / موكسيفلوكساسين ، بيداكيلين ، ليتزوليد ؛

المجموعة B = كوفازيمين ، السيكلوسرين / تيريزيدون ؛

المجموعة C = إينامبوتول ، ديلامانيد ، بيرازيناميد ، إيمبينيم-سيلاستاتين ، ميروينيم ، أميكاسين (ستربتومايسين) ، إيثيوناميد / بروثيوناميد ، حمض أمينوساليسيليك p

(انظر أيضًا الجدول 2.1).

- 2.5 يجب أن يدرج اللاينزوليد في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول (توصية قوية، يقين معتدل في تقدير التأثير).
- 2.6 يمكن إدراج الكلوفازيمين والسيكلوسرين أو تيريزيدون في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.7 يمكن إدراج الإيثامبوتول في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.8 يمكن إدراج مادة الديلامانيد في علاج مرضى MDR / RR-TB الذين تتراوح أعمارهم بين 3 سنوات أو أكثر بالنظم الأطول (التوصية شرطية، يقين معتدل في تقدير التأثير).
- 2.9 يمكن إدراج بيرازيناميد في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.10 يمكن تضمين إيميبيينيم-سيلاستاتين أو ميروبيينيم في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير) 20.
- 2.11 يمكن تضمين الأميكاسين في علاج مرضى MDR / RR-TB الذين تتراوح أعمارهم 18 عامًا أو أكثر بالنظم الأطول عندما يتم إثبات الحساسية يتم ضمان اتخاذ كافة التدابير لمراقبة ردود الفعل السلبية. إذا لم يكن الأميكاسين متاحًا، فقد يحل الستربتومايسين محله في نفس الظروف (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير) .
- 2.12 يمكن تضمين إيثوناميد أو بروثيوناميد في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول فقط إذا لم يتم استخدام البداكيلين، لينزوليد، كلوفازيمين أو ديلامانيد أو إذا لم تكن الخيارات الأفضل لتكوين نظام معالجة ممكنة (توصية مشروطة بعدم الاستخدام، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.13 يمكن إدراج حمض التارا-أمينوساليسيليك أسيد في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول فقط إذا لم يتم استخدام البداكيلين، لينزوليد، كلوفازيمين، أو الديلامانيد أو إذا لم تكن الخيارات الأفضل لتكوين نظام معالجة ممكنة (توصية مشروطة بعدم الاستخدام، يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير).
- 2.14 لا ينبغي إدراج حمض الكلافولانيك في علاج مرضى MDR / RR-TB بالنظم الأطول فقط (توصية قوية ضد الاستخدام، يقين منخفض في تقدير التأثير) 20.

## التبرير والأدلة

يشير هذا القسم إلى أنظمة علاج مرض السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR-TB) التي تكون أطول من نظام علاج (MDR-TB) الأقصر 9-12 شهرًا و الذي تحدثنا عنه في القسم 4. تتناول التوصيات الواردة في هذا القسم سؤالين عن PICO (تعداد السكان، التدخل، المقارنة والنتائج). (انظر الملحق 1).

سؤال PICO 2 (MDR/RR-TB, 2018) عند المرضى الذين يعانون من مرض السل بنوعيه المقاوم للأدوية المتعددة / المقاوم للأدوية-الريفامبيسين، أي العوامل الفردية من المرجح أن تحسن النتائج عند تشكيل جزء من نظام أطول يتوافق مع إرشادات منظمة الصحة العالمية؟<sup>21</sup>

سؤال PICO 3 (MDR/RR-TB, 2018) عند المرضى الذين يعانون من MDR / RR-TB على نظم أطول مؤلفة وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل يتم تحسين النتائج بأمان مع وجود أقل من خمسة أو أكثر من الأدوية الفعالة في المرحلة المكثفة؟

أصدرت منظمة الصحة العالمية توصيات لتصميم نظم علاج MDR-TB لفترة أطول وتم تنفيذها في العديد من البلدان في جميع أنحاء العالم (2,6,41). يغطي هذا القسم جميع أشكال MDR / RR-TB، ويشمل علاج المرضى

<sup>20</sup> مدار كلا من إيميبيينيم - سيلاستاتين، و ميروبيينيم مع حمض الكلافولانيك، والذي يتوفر فقط في تركيبات مرتبطة مع الأموكسيسيلين. لا يتم احتساب حمض الأموكسيسيلين - كلافولانيك كعامل إضافي فعال لل TB و لا يجب استخدامه دون إيميبيينيم - سيلاستاتين أو ميروبيينيم.  
<sup>21</sup> بالنظر إلى أن القليل جدًا من التجارب أو غيرها من الدراسات قد أجرت مقاربات وجهًا لوجه لأدوية MDR-TB في نظم جرعات مختلفة، فليس من المتوقع أن يعتمد التوجيه بشأن تعديل الجرعة على نتائج المراجعة المنهجية.

ذو السلالات ذات الحساسية للإيزونيازيد، أو ذات المقاومة الإضافية للإيزونيازيد (على سبيل المثال MDR-TB)، أو المقاومة للأدوية الأخرى من مجموعة الخط الأول (polyresistant) أو من مجموعة الخط الثاني (على سبيل المثال، المقاومة للأدوية على نطاق واسع مثل TB-XDR). توصي منظمة الصحة العالمية بوضع جميع مرضى السل - الأطفال أو البالغين - الذين تم تشخيص إصابتهم بسلالات تظهر مقاومتهم للريفامبيسين على نظام علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة (6). اقترحت التوصية الشريطية لتكوين نظم علاج أطول لمرضى MDR-TB الواردة في الدليل التوجيهي السابق لعام 2016 إدراج ما لا يقل عن خمسة أدوية فعالة خلال المرحلة المكثفة، تتألف من بيرازيناميد وأربعة أدوية للسل في الخط الثاني (انظر الجدول 2.1) (6).

يمكن النظر في إضافة جرعة عالية من أيزونيازيد و / أو إيثامبوتول لزيادة تعزيز النظام. نظرًا لتوفر بعض الأدوية الجديدة مثل البدياكيلين والديلامانيد وزيادة استخدامها في السنوات الأخيرة، أدى ذلك إلى انخفاض كبير في أسعار الموكسيفلوكساسين واللينزوليد وجعل الحصول عليها أكثر سهولة، بالإضافة أن التغييرات في التركيب الموصى به ومدة الأنظمة العلاجية الأطول مقارنة بالسنوات السابقة، كل ما سبق جعل الوقت مناسباً لمراجعة تكوين النظام في التحديث الحالي.

يعتمد احتمال نجاح العلاج لدى مرضى MDR-TB على النظم العلاجية الطويلة على عوامل مثل مستوى المريض / شدة الإجهاد (بما في ذلك شدة المرض وأنماط المقاومة والأمراض المصاحبة)، فضلاً عن الوصول إلى الرعاية الصحية (مثل العلاجات ذات العوامل الفعالة والكافية والأدوية ذات النوعية الجيدة، وإدارة AEs وغيرها من دعم المرضى). من المعروف أن نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة الأطول مع عوامل فعالة كافية تزيد من احتمال الشفاء وتقلل من خطر الوفاة لدى البالغين والأطفال (42-45). أما تركيبة الأنظمة العلاجية الأطول فيحكمها اختيار الأدوية الفردية التي تعتبر فعالة بالإضافة إلى الحاجة إلى الجمع بين الأدوية الكافية لزيادة احتمالية الحصول على علاج خالي من الانتكاس دون زيادة السمية. قد تكون الأنظمة ذات تكوين موحد (ثابت) أو قد تكون فردية حسب احتياجات المريض. عادة ما تستغرق الأنظمة الأطول 20 شهرًا أو أكثر؛ وتناقش التوصيات بشأن مدتها في القسم 3.

قبل مناقشة GDG، وجهت منظمة الصحة العالمية نداءً عاماً للحصول على قاعدة بيانات مرضى MDR / RR-TB الفردية الكاملة مع نتائج العلاج (46). التحليل التلوي لبيانات المرضى الفردية (IPD-MA) للبالغين والأطفال الذين عولجوا بالنظم الأطول لعلاج السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR-TB) يسمح بدراسة الارتباطات المفيدة للنتائج، بما في ذلك تكوين النظام (42-44). تعتمد قاعدة بيانات أدلة فعالية العديد من الأدوية المستخدمة في نظم علاج MDR-TB بشكل كبير على الدراسات الرصدية مع وجود عدد قليل فقط تمت دراسته في ظل ظروف عشوائية محكمة. نتيجة لذلك، غالبًا ما يتم تقييم درجة اليقين الإجمالية في الدليل على أنها منخفضة أو منخفضة جدًا. تم تلخيص مصادر البيانات المستخدمة من قبل GDG لمعالجة سؤالي PICO في هذا القسم أدناه (لمزيد من المعلومات حول الأساليب المستخدمة وخطط التحليل، يرجى الاطلاع على الملحقين 6 و 9 عبر الإنترنت).

PICO السؤال 2 (MDR/RR-TB, 2018) (اختيار الأدوية الفردية). أولاً، لتحليل مدى نجاح العلاج، فشل العلاج، الانتكاس و الوفاة بسبب للأدوية الفردية في النظم الأطول، تم استخدام IPD-MA الرئيسي، مع 104 13 تسجيل من 53 دراسة في 40 دولة. يحتوي IPD 2018 على مجموعة بيانات جديدة من السنوات الأخيرة في العديد من البلدان، بما في ذلك مجموعة بيانات كبيرة من جنوب إفريقيا مع العديد من المرضى الذين عولجوا بالأنظمة التي تحتوي على البدياكيلين. وثانياً ، لتحليل AEs التي تؤدي إلى وقف دائم للأدوية الفردية في الأنظمة الأطول، تم استخدام مجموعة فرعية من 5450 سجلًا من 17 دراسة في IPD، مع ردها بمعلومات إضافية من 10 دراسات أخرى أبلغت فقط عن AEs لكل من البدياكيلين (N = 130)، لابينزوليد (N = 508) أو كابينيمز (N = 139).

بمعزل عن هذه البيانات، قامت GDG أيضًا بتقييم النتائج غير المنشورة من المرحلة الثالثة التجريبية من الإصدار 213 من delamanid (47)؛ والسلامة وبيانات التعرض الدوائية من دراسات طب الأطفال غير المنشورة من البدياكيلين (المرحلة الثانية TMC207-C211 والمرحلة الأولى / الثانية IMPAACT P1108) و الديلامانيد (المرحلة الأولى 24212-245، المرحلة الأولى 242-12-232، المرحلة الثانية، المرحلة الثانية 242-12-233) (انظر الملحق 9 عبر الإنترنت). بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء بحث في الأدبيات عن الدراسات التي سجلت عن نتائج المرضى الذين عولجوا بعوامل أخرى غير تلك المدرجة في الدليل التوجيهي لعام 2016: على سبيل المثال بيركلوزون، جاما، الإنترفيرون وسوتيزوليد.

PICO السؤال 3 (MDR/RR-TB, 2018)، (عدد من العوامل التي من المحتمل أن تكون فعالة). لتحليل نجاح العلاج، الفشل، الانتكاس و الوفاة من أجل تحديد العدد الأمثل من الأدوية التي يجب تضمينها في الأنظمة العلاجية الأطول، تم الحصول على البيانات من مجموعة فرعية من 8957 مريضًا في 47 دراسة متضمنة في IPD المستخدمة لسؤال 2 (MDR / RR - / السل، 2018) أعلاه. من هؤلاء، كان 3570 مريضًا في 16 دراسة لديهم معلومات عن بداية ونهاية تواريخ الأدوية الفردية التي تم فيها

الإبلاغ عنه ل DST، وكان 5387 مريضاً ضمن 31 دراسة معلوماتية عن الأدوية الفردية المستخدمة في كل من مراحل العلاج المكثفة والمستمرة، وكذلك نتائج DST. بما أن هذا السؤال ركز على عدد العوامل في المرحلة المكثفة، فقد تم استبعاد المرضى الذين لم يتلقوا عامل حقن أو الذين لم يتم لهم تحديد مرحلة مكثفة أولية (N= 476). المرضى الذين تم تصنيفهم ب "أتموا الشفاء" أو "تم إكمال العلاج" لكنهم تلقوا العلاج في أقل من 18 شهراً - الحد الأدنى لمدة العلاج الأطول التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية في الماضي - تم استبعادهم أيضاً (N= 346). بالنسبة لسؤال PICO الثالث (MDR/RR-TB, 2018)، في الحالات التي كانت نتائج DST متاحة، اعتبر الدواء فعالاً إذا أظهرت النتائج قابلية للتأثر، ولم يُحسب فعالاً إذا أظهرت النتائج مقاومة للدواء. عندما تكون نتائج DST غير متوفرة، توجد حالتان:

(i) إذا كان معدل انتشار المقاومة لهذا الدواء أقل من 10% عند نفس السكان (من نفس البلد أو موقع الدراسة إذا كان داخل بلد واحد، أو بشكل عام في جميع المواقع إذا كانت البيانات المحلية لم تكن متوفرة) عندها تم اعتبار الدواء فعالاً. ينطبق هذا على العوامل التالية: السيكلوسرين أو تيريزيدون، لينزوليد، كلوفازيمين، بيداكيلين، الكاربامبيمات والديلامايد.  
(ii) إذا كان معدل انتشار مقاومة هذا الدواء هو  $\leq 10\%$  في نفس السكان (من نفس البلد أو موقع الدراسة إذا كان داخل بلد واحد، أو بشكل عام في جميع المواقع إذا لم تكن البيانات المحلية متوفرة)، عندها تم استخدام نتائج DST الموجودة، إذا كان DST مفقوداً لتحديد الفعالية. إذا أظهرت نتيجة DST المحسوبة القابلية للتأثر، فقد تم اعتبار الدواء فعالاً. إذا أظهرت نتيجة DST المنسوبة مقاومة، لم يعتبر الدواء فعالاً. ينطبق هذا على العوامل التالية: بيرازيناميد، إينامبوتول، عوامل حقن الخط الثاني، الفلوروكينولونات، حمض بارا أمينوساليسيليك أسيد، إيثيوناميد أو بروثيوناميد. لم يتم تضمين ما يلي عند حساب عدد الأدوية التي من المحتمل أن تكون فعالة (بغض النظر عن أي نتيجة DST التي قد تكون متاحة): أيزونيازيد (بما في ذلك جرعة أيزونيازيد عالية)، ريفامبيسين، ريفابوتين، ثيو أسيتازون، أموكسيسيلين - كلافلينيك أو المضادات الحيوية ماكروليد.

عند مراجعة الأدلة وصياغة التوصيات، اعتبرت GDG أن الحاجة إلى إرشادات لتلبية احتياجات المجموعات الفرعية الرئيسية التي لم تكن ذات تمثيل جيد في IPD-MA 2018، وخاصة عند الأطفال. عندما تكون البيانات المتعلقة بالأطفال غير متوفرة، تم قياس الأدلة من البالغين للأطفال. تم استخدام أفضل الأدلة المتاحة لإنشاء توصيات لنظام علاجي ذي معدلات علاج عالية خالية من الانتكاس، تقلل من احتمالات الوفاة وظهور مقاومة إضافية مع تقليل الأضرار. كانت GDG على دراية بأمراض الأطفال MDR-TB IPD-MA على 975 شخصاً تم تشخيصهم سريريًا أو تم التأكد من إصابتهم بالسل الرئوي أو خارج الرئة بكثيرياً. والتي تم استخدامها لتوصيات العلاج لعام 2016 (44). تم استبعاد الأطفال الذين يعانون من مرض XDR-TB (ن = 36) نظرًا لأن نظم العلاج الخاصة بهم لم تُعتبر قابلة للمقارنة لمثيلاتها من مرضى MDR-TB بالإضافة أن أعدادهم كانت منخفضة جدًا بحيث لا يمكن تحليلها بشكل مستقل. لم تدرج أي تجارب عشوائية مخططة (RCTs) (أو المعروف وجودها) أثناء الوقت الذي تم فيه تجميع قاعدة البيانات هذه و التقديرات العامة تشير إلى أن التأكد من التأثير القائم على هذه الأدلة منخفض للغاية.

## ملاحظات

قيمت GDG المساهمة الفردية في نتائج المرضى للأدوية المستخدمة في نظم علاج MDR-TB الأطول بالاستناد أساساً على تقديرات التأثير من IPD-MA 2018 و تجربة 213 لل (ديلامايد) للسؤال الثاني ل PICO (MDR/RR-TB) 2018؛ (انظر الملحقان 7 و 8 عبر الإنترنت) لمخصصات تقييم الدرجات [تقييم درجات التوصيات، تطويرها وتقييمها] و هو يلخص الأدلة الخاصة لكل دواء بالإضافة إلى إطار الأدلة التي تؤدي للقرار). بعد إجراء تقييم شامل للفوائد والأضرار النسبية، تم تقديم توصيات لكل دواء وتم تصنيفها إلى ثلاث مجموعات (انظر الجداول 2.1-2.3).

- المجموعة A: تم اعتبار الفلوروكينولونات (ليفوفلوكساسين وموكسيفلوكساسين) والبيداكيلين والليزوليد فعالة للغاية ويوصى بشدة بإدراجهما في جميع الأنظمة ما لم يتم بطلانها.
- المجموعة B: تم التوصية بالكلوفازيمين والسيكلوسرين أو تيريزيدون بشكل مشروط كأدوية علاج من الخيار الثاني.
- المجموعة C: تشمل جميع الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها عندما لا يمكن اتباع نظام مع أدوية المجموعة A و B. يتم تصنيف الأدوية في المجموعة C حسب الرصيد النسبي للفائدة مقابل الضرر المتوقع عادة من كل منها.

الأدوية الأخرى غير المدرجة في المجموعات A – C هي:

- كنامايسين و كائثومييسين، الذين ارتبطا بنتائج ضعيفة عند استخدامهما وبالتالي لم يعد موصى باستخدامهما في نظم علاج MDR-TB؛
- تم استخدام جاتيفلوكساسين gatifloxacin جرعة عالية من وإيزونيازيد لعدد قليل جداً من المرضى ولم يستخدم ثيوأسيتازون thioacetazone على الإطلاق. ضمانات توفر الجاتيفلوكساسين بجودة عالية ليست متاحة حالياً بعد سحبه من السوق بسبب المخاوف من خلل السكر في الدم dysglycaemias. من غير المرجح أن يكون للثيوأسيتازون Thioacetazone دور في الأنظمة العلاجية الأطول المعاصرة وغير متاح حالياً في صيغة مضمونة الجودة. قد يكون للجرعة العالية من الإيزونيازيد دور عند المرضى الذين لديهم حساسية مؤكدة للإيزونيازيد (انظر تحت اعتبارات المجموعة الفرعية لاحقاً في هذا الفصل)؛
- ينبغي إدراج حمض الكلافونيك في نظم علاج MDR / RR-TB فقط كعامل مصاحب للكاربابينيمات (إيمبيينيم - سيلاستاتين وميروبينيم). عند استخدامه بهذه الطريقة، يجب أن تعطى مع كل جرعة من الكاربابينيم ويجب ألا تحسب كعامل إضافي فعال للسلس.

لم تكن هناك أي توصية ممكنة بشأن بيركلوزون، جاما الإنترفيرون أو سوتيزوليد بسبب عدم وجود بيانات نهائية عن نتائج علاج المريض مأخوذة من دراسات مرضى مناسبة.

فيما يتعلق باستخدام البداكيلين (bedaquiline) عند المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا، وبالنظر إلى أنه يمكن استقراء أعراض التعرض (الاستجابة و الفعالية) من البالغين إلى الأطفال، خلصت GDG إلى أن الجرعات التي تم تقييمها عند الأطفال والمراهقين في تجربتين (المرحلة الثانية من الاختبار C211- TMC207 والمرحلتين الأولى والثانية IMPAACT P1108؛ انظر الملحق 9 على الإنترنت) لا يبدو أنهما يؤديان إلى تعرض المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و 17 عامًا لخطر متزايد بسبب فشل العلاج. لا يبدو أن مخاطر السلامة عند الأطفال حتى سن 6 سنوات المسجلين في التجارب - الذين كانوا جميعهم مصابون بفيروس HIV ولديهم تعرض محدود لأدوية أخرى من تلك المؤثرة على مسافة QT - أدوية تحتاج إلى فواصل زمنية طويلة فيما بينها - تتجاوز مخاطر البالغين. يحول التباين الموجود في حجم العينة المحدود دون التمكن من تكوين أي تعليق على عملي الاستجابة - الأمان (الأمان). وخلصت GDG أيضًا إلى أن اعتبارات المخاطرة- الفائدة لاستخدام البداكيلين عند المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و 17 عامًا تشبه تلك التي تم اعتبارها للبالغين لكنها شددت على الحاجة إلى مزيد من البيانات قبل النظر في ترقية هذه التوصية إلى توصية قوية.

فيما يتعلق باستخدام delamanid عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 6 سنوات، قررت GDG أنه على أساس النتائج التي تم التوصل إليها عند البالغين وعلى البيانات الدوائية وسبل الاستعمال الآمن التي تمت مراجعتها، ينبغي أن تقتصر عمليات استقراء الفعالية والسلامة على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3-5 سنوات وليس الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 3 سنوات (انظر الملحق 9 عبر الإنترنت). ملامح التعرض عند الأطفال من 3 إلى 5 سنوات مماثلة للبالغين ولا تزيد عن مثيلاتها عند الأطفال من عمر 6 سنوات فما فوق، أولئك هم أنفسهم الذين أوصت GDGs (التي عقدتها منظمة الصحة العالمية سابقاً) باستخدام delamanid (4,5).

استناداً إلى البيانات المخبرية والقلبية المقدمة، لم تُلاحظ أي إشارات أمان تختلف عن تلك الواردة عند البالغين للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3 إلى 5 سنوات. ومع ذلك، كان لدى GDG مخاوف بشأن جدوى إعطاء الجرعة الصحيحة للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3 و 5 سنوات، خاصةً أن التركيبة الخاصة المستخدمة في التجربة (25 ملغ) لن تكون متاحة في المستقبل المنظور ويتوفر فقط قرص البالغين (50 ملغ)، وهو الأمر الغير متكافئ بيولوجيًا ويمثل تحديات لمعالجة محتوياته دون المساس بفعالته.

## الجدول 2.1. مجموع الأدوية الموصى باستخدامها في نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة

الدواء		المجموعات & الخطوات
Lfx	levofloxacin OR	المجموعة A تتضمن هذه الأدوية الثلاث
Mfx	moxifloxacin	
Bdq	bedaquiline <sup>2,3</sup>	
Lzd	linezolid <sup>4</sup>	المجموعة B أضف أحد أو كلا الدواءين
Cfz	clofazimine	
Cs	cycloserine OR	
Trd	terizidone	المجموعة C إضافة لاستكمال النظام، و عندما لا يمكن استخدام الأدوية من المجموعتين A و B
E	ethambutol	
Dlm	delamanid <sup>3,5</sup>	
Z	pyrazinamide <sup>6</sup>	
lpm-Cln	imipenem-cilastatin OR	
Mpm	meropenem <sup>7</sup>	
Am	amikacin	
(S)	(OR streptomycin) <sup>8</sup>	
Eto	ethionamide OR	
Pto	prothionamide <sup>9</sup>	
PAS	p-aminosalicylic acid <sup>9</sup>	

- يهدف هذا الجدول إلى توجيه تصميم الأنظمة الفردية الأطول لمعالجة (MDR-TB) (مكونات أنظمة معالجة السل المقاوم للأدوية المتعددة الأقصر الموصى بها موحدة إلى حد كبير، انظر القسم 4). يتم تصنيف الأدوية في المجموعة C عن طريق تقليل ترتيب الأفضلية لوصفها بالمقارنة مع مراعاة اعتبارات أخرى. لم يتضمن IPD-MA 2018 للأنظمة الأطول أي مرضى يتعاطون ثيوأسيتازون وعدد قليل جدًا من المرضى يتعاطون جاتيفلوكساسين وإيزونيازيد بجرعة عالية لإجراء تحليل ذي فائدة. لم تكن هناك أي توصية بشأن بيركلوزون أو جاما إنترفرون أو سوتيزوليد بسبب عدم وجود بيانات نتائج علاج مرضى نهائية من دراسات مناسبة (انظر الملحق 9 عبر الإنترنت).
- كانت الأدلة على سلامة وفعالية استخدام البدياكيلين لأكثر من 6 أشهر للأطفال تحت سن 6 سنوات غير كافية للمراجعة. يجب أن يتبع استخدام البدياكيلين أكثر من هذه المدة أفضل الممارسات في الاستخدام "خارج الوصف" (48)
- الأدلة على الاستخدام المتزامن للبدياكيلين والدلامانيد غير كافية للمراجعة.
- تبين أن استخدام اللينوزوليد لمدة 6 أشهر على الأقل يزيد من الفعالية، على الرغم من أن السمية قد تحد من الاستخدام. اقترح التحليل أن استخدام اللينوزوليد طوال فترة العلاج من شأنه أن يحسن من تأثيره (حوالي 70٪ من المرضى استعملوا اللينوزوليد لأكثر من 6 أشهر و 30٪ لمدة 18 شهرًا أو طوال المدة). لا يمكن الاستدلال على أي توقف مبكر للينوزوليد من تحليل IPD الفرعي.
- كانت الأدلة على سلامة وفعالية الديلامانيد لأكثر من 6 أشهر وأقل من 3 سنوات غير كافية للمراجعة. استخدام الديلامانيد أكثر من هذه المدة يجب أن يكون تحت رعاية أفضل الممارسات في استخدام خارج الوصف" (48)
- يتم حساب الباربازيناميد كعامل فعال فقط عندما تؤكد نتائج DST مدى قابلية التحسس منه.
- يتم إعطاء كل جرعة من إيميبينيم-سيلاستاتين وميروبينيم مع حمض الكلافولانيك، والذي يتوفر فقط في تركيبات مقترنة بالأموكسيسيلين. لا يتم احتساب حمض الأموكسيسيلين - كلافولانيك كعامل إضافي فعال لمرض السل ويجب عدم استخدامه دون إيميبينيم - سيلاستاتين أو ميروبينيم.
- يجب وصف أميكاسين وستريتومايسين فقط إذا أكدت نتائج DST مدى قابلية التحسس منه وضمن مراقبة عالية الجودة لاحتتمالية فقدان السمع. يجب أخذ الستريتومايسين في الاعتبار فقط إذا كان لا يمكن استخدام أميكاسين (غير متوفر أو موثق المقاومة) وإذا أكدت نتائج DST الحساسية (مقاومة الستريتومايسين غير قابلة للاكتشاف باستخدام LPAS الجزئي من الخط الثاني والمطلوب اختبار تثبيط متعلق بالنمط الظاهري (DST)). لم يعد يوصى باستخدام عقار الكاناميسين والكابريومايسين في أنظمة علاج MDR-TB.
- أظهرت هذه العوامل فعاليتها فقط في الأنظمة التي لا تحتوي على البدياكيلين، أو لينزوليد، أو كلوفازيمين، أو ديلامانيد، وبالتالي يتم اقتراحها فقط عندما لا تكون الخيارات الأخرى لتكوين نظام ممكنة.

الجدول 2.2. الخطر النسبي ل (i) فشل العلاج أو الانتكاس و (ii) الوفاة (مقابل نجاح العلاج)، 2018 IPD-MA لنظم علاج (MDR-TB) و اختبار ديلامينيد 213 (عدد السكان المستهدفين للعلاج)<sup>22</sup>

الدواء	فشل العلاج أو الانتكاس مقابل نجاح العلاج				
	نسبة التراجع المعدلة		نسبة التراجع المعدلة		
	عدد من تم علاجهم	نسبة (حدود الثقة 95)	عدد من تم علاجهم	نسبة (حدود الثقة 95)	
<b>A</b>	Levofloxacin OR moxifloxacin	3 143	0.3 (0.1–0.5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)
	Bedaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)
	Linezolid	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)
<b>B</b>	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)
	Cycloserine OR terizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)
<b>C</b>	Ethambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8)*	290	1.2 (0.5–3.0)*
	Pyrazinamide	1 248	2.7 (0.7–10.9)	1 272	1.2 (0.1–15.7)
	Imipenem–cilastatin OR meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
	Ethionamide OR prothionamide	2 582	1.6 (0.5–5.5)	2 750	2.0 (0.8–5.3)
	p-aminosalicylic acid	1 564	3.1 (1.1–8.9)	1 609	1.0 (0.6–1.6)
	Kanamycin	2 946	1.9 (1.0–3.4)	3 269	1.1 (0.5–2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1–3.5)	826	1.4 (0.7–2.8)
أدوية أخرى	Amoxicillin–clavulanic acid	492	1.7 (1.0–3.0)	534	2.2 (1.3–3.6)

ملاحظة: \* القيم هي نسب المخاطر غير المعدلة كما حددها الباحثون في الدراسة التجريبية 213 بحلول الشهر 24.

فيما يتعلق بسؤال PICO الثالث (MDR/RR-TB, 2018)، أظهر التحليل أنه في نظم العلاج الأطول للMDR-TB، كان خطر فشل العلاج والانتكاس و الوفاة قابلاً للمقارنة عندما بدأ العلاج بأربعة أو خمسة أو ستة أدوية من المحتمل أن تكون فعالة. أظهر التحليل أيضاً أن وضع المرضى الذين تناولوا ثلاثة أدوية في مرحلة الاستمرارية - و هو الوضع المتوقع عند البدء بأربعة أدوية وإيقاف العامل القابل للحقن في نهاية المرحلة المكثفة - لم يكن أسوأ من أولئك الذين أخذوا أربعة أدوية في مرحلة الاستمرارية.

راجع أيضاً النص، والجدول 2.3 والملحقات عبر الإنترنت من 7 - 9 للحصول على مزيد من التفاصيل حول كيفية اشتقاق التقديرات والعوامل الإضافية التي أخذتها GDG بعين الاعتبار عند إعادة تصنيف الأدوية لاستخدامها في نظم MDR-TB الأطول كما هو موضح في الجدول 2.1.

بالنظر إلى أن احتمالية حدوث أحداث ضارة، التفاعلات الدوائية، زيادة أعباء الحبوب مع زيادة عدد الأدوية في النظام، سيكون من المفضل إعطاء المرضى الحد الأدنى من الأدوية اللازمة للحصول على مستويات قابلة للمقارنة مع الشفاء الخالي من الانتكاسات. عند تحديد الحد الأدنى لعدد الأدوية التي يجب وصفها، أخذت الـ GDG في اعتبارها أيضاً التحليلات التي شملت الأدوية القابلة للحقن في الأنظمة، بينما تدرك تمامًا أنه من المتوقع أن تكون الأنظمة العلاجية الأطول خالية من الحقن بشكل متزايد.

علاوة على ذلك، كان من المهم توفير الحالات التي يتم فيها إيقاف أكثر من دواء بعد الأشهر الأولى من الاستعمال إما بسبب دلالاته للاستخدام - يتوقف البيداكيلين والدلامانيد عادةً بعد 6 أشهر من البدء - أو غير ذلك بسبب القدرة على تحمل نوع الدواء (لا سيما اللينزوليد؛ الجدول 2.3)، بمعنى أنه في معظم مدته، سيتضمن النظام العلاجي على دوائيين رئيسيين من بداية الاستعمال. ومع ذلك، شمل IPD 2018 تجارب على أكثر من 300 مريض عولجوا بـ لينزوليد لمدة شهر واحد على الأقل، معظمهم بجرعة 600 ملغ / يوم، مع معلومات عن مدة الاستخدام. تلقى حوالي 30٪ فقط لينزوليد لمدة 1-6 أشهر، ولكن أكثر من 30٪ تلقوه لأكثر من 18 شهر وكان لدى هؤلاء المرضى أدنى نسبة وقوع فشل للعلاج، فقدان المتابعة و الوفاة. إحدى سيناريوهات المدة الزمنية للينزوليد وفشل العلاج تشير إلى أن المدة المثلى للاستخدام هي حوالي 20 شهرًا، بما يتوافق مع المدة الإجمالية المعتادة لأنظمة علاج MDR-TB (على الرغم من أن مثل هذا التحليل لا يفسر التحيز للناجين، مما يعني أن أولئك الذين أتموا العلاج بالكامل على طول الفترة الزمنية من المرجح أن يكون فرصهم عالية و جيدة، بالنظر إلى نسبة الوفيات التي وقعت في أوقات مبكرة). لا يمكن تمييز أي نمط واضح لنوع AE و ارتباطه مع مدة الاستخدام، على الرغم من أنه تم الإبلاغ عن حالات قليلة من اعتلال العصب البصري، والمعروف أنها مرتبطة باستخدام اللينزوليد الطويل الأمد (49)، في حين تم الإبلاغ عن بعض حالات تسمم الدم بغض النظر عن مدة الاستعمال.

### الجدول 2.3. حوادث كارثية و خطيرة (SAEs) عند المرضى الذين يستخدمون نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة\*

الدواء	نسبة وقوع الخطر SAE	
	95% فاصل زمني موثوق	(%) الوسطي
Bedaquiline	[0.7, 7.6]	2.4
Moxifloxacin	[1.4, 5.6]	2.9
<i>Amoxicillin-clavulanic acid</i>	[1.5, 5.8]	3.0
Clofazimine	[1.3, 8.6]	3.6
Ethambutol	[2.4, 6.8]	4.0
Levofloxacin	[1.9, 8.8]	4.1
Streptomycin	[2.3, 8.8]	4.5
Cycloserine/terizidone	[5.8, 10.9]	7.8
<i>Capreomycin</i>	[5.7, 12.2]	8.4
Pyrazinamide	[5.6, 13.2]	8.8
Ethionamide/prothionamide	[6.5, 14.5]	9.5
Amikacin	[6.6, 17.0]	10.3
<i>Kanamycin</i>	[7.2, 16.1]	10.8
<i>p</i> -aminosalicylic acid	[10.1, 20.7]	14.3
<i>Thioacetazone</i>	[4.9, 37.6]	14.6
Linezolid	[10.1, 27.0]	17.2

\* من التحليل التلوي "للشبكة الفرعية" لمريض متفرع من IPD لعام 2016 والتي تم الإبلاغ عنها بشأن AEs الناتج عن التوقف الدائم عن دواء TB (27 دراسة) أو تم تصنيفها من الدرجة 3-5 (3 دراسات). لم تكن هناك سجلات كافية بشأن الدلامانيد والإمبيبينيم والسيلاستاتين والميروبينيم لتقدير المخاطر. الوكلاء غير الموجودين في المجموعات A أو B أو C موجودين بالخط المائل.

في الختام، أوصت GDG، حيثما أمكن، بتكوين نظم من جميع أدوية المجموعة A الثلاثة ودواء واحد على الأقل من المجموعة B، بحيث يبدأ العلاج بأربعة أدوية على الأقل على الأغلب أنها ستكون فعالة وأن يستمر استعمال ثلاثة أدوية على الأقل في المدة المتبقية من العلاج بعد توقف البداكيلين. إذا كان يمكن استخدام دواء واحد أو اثنين فقط من المجموعة A، فسيتم تضمين الدوائين من المجموعة B. إذا تعذر تكوين نظام غذائي من أدوية من المجموعتين A و B وحدهما، تتم إضافة أدوية المجموعة C لاستكمالها. عند المرضى الذين من المحتمل أن يتم إيقاف دوائين من المجموعة A قبل انتهاء العلاج (على سبيل المثال، تتطلب الأمراض المصاحبة مسبقًا إيقاف كل من البداكيلين والليزوليد في وقت مبكر بسبب المخاطر الصحية)، قد يكون من المستحسن البدء بخمسة أدوية فعالة بدلاً من أربعة. من المتوقع أن تنطبق هذه الأحكام على معظم مرضى MDR-TB، بما في ذلك المرضى الذين لديهم مقاومة إضافية للفلوروكينولونات أو الأدوية الأخرى.

## اعتبارات المجموعة الفرعية

**MDR / RR-TB وحده أو مع مقاومة إضافية.** من المرجح أن يكون النظام الأطول ذو فعالية أكبر إذا كان تركيبه يسترشد بمعلومات موثوقة عن قابلية التحسس للأدوية. تصميم نظم علاجية أطول لمرضى MDR / RR-TB مع مقاومة إضافية (بما في ذلك XDR-TB) يتبع منطق مماثل لتلك المستخدمة لمرضى السل MDR. من الناحية المثالية، يجب اختبار جميع مرضى MDR-TB ضد مقاومة الفلوروكينولونات كحد أدنى قبل بدء علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة. إذا تم النظر في النظام الأقصر أو للأميكاسين في النظام، فيجب القيام باختبار سريع للأدوية حقن الخط الثاني. قد تساعد الاختبارات الأخرى لمقاومة العوامل مثل البداكيلين، الدلامانيد، لينيزوليد، البيرازيناميد وأنماط الطفرة المرتبطة عادة بمقاومة الإيزونيازيد والإيثيوناميد / البروثيوناميد قد يساعد في اختيار النظام و تركيبه (على سبيل المثال، إقصاء النظام الأقصى). حالياً، لا يوجد اختبار سريع معتمد لمقاومة بيرازيناميد، وقد يتطلب اختبار DST الظاهري النمطي عدة أسابيع لتحقيق نتيجة موثوقة، مما يعني أن اتخاذ قرار بتضمين أو استبدال بيرازيناميد قد يؤخر بدء العلاج لعدة أسابيع. في العديد من البيئات، عادةً لا يكون اختبار DST للأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج MDR-TB موثوقاً بدرجة كافية لتوجيه تركيب نظام العلاج. ولهذا السبب، قد تكون العناصر الأخرى ضرورية لتحديد نسبة الفعالية (انظر اعتبارات التنفيذ). إذا لم يكن متوفرًا في المكان، يجب أن يبنى برنامج السل بسرعة فائقة القدرة على إجراء اختبار DST ويجب بذل كل الجهود لضمان الحصول على الاختبارات الجزيئية السريعة المعتمدة. إلى أن تتاح القدرة للحصول على الخط الثاني من DST - بما في ذلك توفر البداكيلين والليزوليد والكلوفازيمين - قد يحتاج التوصل لخطة العلاج المناسبة إلى الاعتماد على احتمال المقاومة للأدوية، بناءً على تاريخ المريض السريري وبيانات المراقبة من البلد أو المنطقة.

**RR-TB.** يحتاج المريض - الطفل أو البالغ - الذي لا يوجد لديه مقاومة للأيزونيازيد إلى علاجه باستخدام نظام MDR-TB الموصى به، إما نظام MDR-TB الأطول الذي تتم إضافة الإيزونيازيد إليه، أو نظام علاج MDR-TB الأقصر للمرضى المؤهلين ( انظر أيضا القسم 4). بينما لا يتم تضمين أيزونيازيد بجرعة عالية في المجموعات A-C، نظرًا لندرة استخدامه في الأنظمة العلاجية الأطول المعاصرة للبالغين الذين يعانون من MDR / RR-TB، فإنه لا يزال من الممكن استخدامه عند المرضى الذين يعانون من حساسية مؤكدة أو من وجود طفرات لا تمثل عادة مقاومة كاملة للإيزونيازيد. تبين أن استخدام الأيزونيازيد بجرعة عالية عنصر مهم في النظم التي يعتمد عليها طب الأطفال في دليل إرشادات منظمة الصحة العالمية لعام 2016، والتي استندت على استخدامه عند البالغين (44). في هذا التحليل، ارتبطت جرعات الأيزونيازيد العالية مع نجاح العلاج عند الأطفال الذين يعانون من مرض MDR-TB المؤكد (AOR 5.9، 95% CI 1.7-20-20، P = 0.007).

**الأطفال.** كانت بيانات المرضى الفردية لعام 2018 الخاصة بالأنظمة الأطول مكونة إلى حد كبير من المرضى البالغين، مع 181 حالة فقط من أصل 104 13 (1.4%) حالات تقل أعمارهم عن 15 عامًا. ومع ذلك، تنطبق توصيات منظمة الصحة العالمية بشأن نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة على الأطفال كما هو على البالغين. معظم الأدوية المستخدمة في نظم العلاج الطويلة كانت جزءًا من أنظمة علاج MDR-TB لعدة سنوات، في تركيبات متشابهة، لكل من البالغين والأطفال. أوصت GDG باستخدام البداكيلين للأطفال الذين تقل أعمارهم عن 6 سنوات وديلامانيد وصولاً إلى 3 سنوات من العمر (انظر الملاحظات في وقت سابق من هذا الفصل). من المتوقع أن يكون إعادة إنتاج الديلامانيد الذي تم تحقيقه باستخدام قرص يحوي 25 ميلي غرام و تم اختباره في التجربة على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3 و 5 سنوات أمرًا صعبًا، نظرًا لأن هذه الصيغة ليست مكافئة بيولوجيًا مع قرص البالغ حجمه 50 ميلي غرام، وهو الدواء الوحيد المتاح في المستقبل القريب (انظر وثائق المعلومات الأساسية لتحديث إرشادات 2018 في الملحق 9)

هناك أيضًا مخاوف من تحطم قرص البالغين في حال جرت إجراءات محاولات لقسمه، ومحتوياته مرة للغاية وغير مستساغة. علاوة على ذلك، قد يتم تغيير الخواص البيولوجي للقرص عندما يتم تقسيم القرص ذو 50 ملغ أو سحقه أو إذابته. الديلامانيد عرضة للأكسدة والحرارة، وبالتالي فإن الاحتفاظ بأجزاء الحبوب لاستخدامها في أي وقت آخر سيؤدي على الأرجح إلى حصول إنخفاض في فعالية المادة الدوائية و حدوث أكسدة غير محددة و مفسدة. تجنب استخدام دواء يحتاج للحقن أمر مرغوب فيه بشكل خاص عند الأطفال، خاصةً الصغار جدًا والذين يعانون من مرض متوسط الشدة، و عدم وجود سوء تغذية أو أنواع خطيرة من السل خارج الرئة أو ظهور بؤر النخر عند تصوير الصدر بالأشعة أو عدوى فيروس HIV. قد يكون لفقدان السمع تأثير دائم على اكتساب اللغة والقدرة على التعلم في المدرسة، وبالتالي إذا تم اللجوء إلى استخدام الأميكاسين أو الستربتومايسين عند الأطفال، فسيكون قياس السمع المنتظم أمرًا بالغ الأهمية (التوصية 2018 مخصصة للبالغين في المقام الأول).

**السل خارج الرئة و التهاب السحايا السلي.** تنطبق توصيات منظمة الصحة العالمية بشأن نظم علاج MDR-TB على المرضى الذين يعانون من التدرُّن خارج الرئة قد تكون هناك حاجة التعديلات اعتمادًا على الموقع المحدد للمرض. يتم توجيه علاج التهاب سل السحايا بشكل أفضل عن طريق اختبار DST للسلاطة المعدية ومعرفة خصائص أدوية السل التي تعبر حاجز الدم - الدماغ. يخترق الليفوفلوكساسين والموكسيسيفلوكساسين الجهاز العصبي المركزي (CNS) جيدًا (50) ، كما يفعل الإيثيوناميد / بروثيوناميد ، السيكلوسيرين / تيريزيدون ، لينزوليد وإيمبيينيم-سيلاستاتين (51,52). قد تكون النوبات التشنجية أكثر شيوعًا لدى الأطفال المصابين بالتهاب السحايا السلي الذين عولجوا بالإمبيينيم - سيلاستاتين (يفضل الميروبيينيم في حالات التهاب السحايا و عند الأطفال). يمكن أن تصل جرعة عالية من الإيزونيازيد وبيرازيناميد أيضًا إلى مستويات علاجية في السائل الشوكي وقد تكون مفيدة إذا كانت السلالات قابلة للحساسية. لا يخترق الحمض الأميني ساليسيليك وإيثامبوتول الجهاز العصبي المركزي بشكل جيد ويجب عدم الاعتماد عليه كعوامل فعالة لمعالجة التهاب السحايا السلي المقاوم للأدوية المتعددة. يخترق الأميكاسين والستربتومايسين الجهاز العصبي المركزي فقط في حال وجود التهاب السحايا. هناك القليل من المعلومات حول اختراق الكلوفازيمين ، البداكيلين أو الديلامانيد للجهاز العصبي المركزي.

**الحمل.** الأميكاسين، الستربتومايسين، بروثيوناميد وإيثيوناميد لا تعطى عادة خلال فترة الحمل. بعد التغييرات التي تم إجراؤها في تحديث الدليل 2018، من المتوقع أن يتم استخدام هذه الأدوية بشكل أقل في أنظمة العلاج الطويلة في المستقبل. المعلومات حول سلامة البداكيلين والديلامانيد في الحمل وأثناء الرضاعة الطبيعية شحيحة جدًا. من الموصى به في مثل هذه الحالات، أن يتم تخصيص نظام أطول لتضمين أدوية ذات هامش أمان أكبر. يجب توثيق نتائج العلاج والحمل ومراقبة الوضع الشاذ للولادة بعد الولادة للمساعدة في الإبلاغ عن التوصيات المستقبلية لعلاج MDR-TB أثناء الحمل.

**عدوى فيروس نقص المناعة البشرية HIV.** لا تختلف تركيبة نظام MDR-TB عادة بشكل كبير بالنسبة للأشخاص المصابين بفيروس HIV. يمكن تجنب بعض التداخلات الدوائية ببعض الاهتمام الدقيق (على سبيل المثال البداكيلين وإفانيرين؛ انظر أيضًا (35)). لا ينبغي إعطاء الثيوأسيتازون، الذي لم يعد مدرجًا في قائمة الأدوية التي يوصى باستخدامها عادة، للمرضى المصابين بفيروس HIV أو الذين غير متأكدين من وضع فيروس HIV لديهم بسبب خطر الإصابة بمتلازمة ستيفنز جونسون و تقشر الأنسجة المتموتة السام لدى الأشخاص المصابين بفيروس HIV (PLHIV). يجب استبعاد عدوى فيروس HIV بشكل مؤكد في الحالات النادرة التي يُعتبر فيها ثيوأسيتازون جزءًا من العلاج.

## إعتبرات التنفيذ

تشير التوصيات الجديدة إلى خروج مهم عن النهج السابقة لعلاج مرض السل بنوعيه MDR/ RR-TB. يجب إعطاء الأولوية للأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم بالكامل وتصبح الخيار المفضل لمعظم المرضى، وأما الأدوية التي تعطى عن طريق الحقن لم تعد من بين الأدوية ذات الأولوية التي تؤخذ بالاعتبار عند تصميم أنظمة علاج MDR-TB الطويلة. إن تنفيذ علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة على نطاق واسع أمر ممكن الشروط البرنامجية، كما اتضح من التوسع العالمي في استخدام نظم السل المقاوم للأدوية المتعددة MDR والموحدة في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل في جميع أنحاء العالم، لا سيما في العقد الماضي (41). في حين أن المراجعة الحالية للدليل التوجيهي تجلب تغييرات مهمة في الجمع بين الأدوية وتكوين نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة MDR-TB، و من غير المتوقع أن يتم طرح تحديات صعبة بسبب صعوبة تنفيذها.

قد تؤثر التغييرات في تكاليف النظام وتوفير الموارد الكافية لتحسين متطلبات المراقبة على السرعة التي يتم بها تطبيق التوصيات الجديدة في البرامج ولكن لا ينبغي أن يقف ذلك في طريق زيادة إتاحة الوصول إلى العلاج المنفذ للحياة لمزيد من المرضى المحتاجين. جميع الأدوية الموصى باستخدامها متاحة عبر GDF ومعظمها متاح أيضًا في تركيبات عامة مضمونة الجودة ذات أسعار معقولة عن المصادر الأخرى. البداكيلين كان متاحًا عبر برنامج للتبرع عبر السنوات القليلة الماضية (حتى مارس 2019) وتم التفاوض على تخفيض سعره مع الشركة المصنعة لذوي الدخل المنخفض. باستثناء الكاربابينيمات والبيداكيلين للأطفال ، فإن أحدث قائمة نموذجية للأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (2017) تشمل جميع الأدوية اللازمة لنظم المعالجة الطويلة. في آب / أغسطس 2018، أنشأت منظمة الصحة العالمية وغيرها من الشركاء التقنيين والممولين الرئيسيين "فرقة عمل لدعم الانتقال العالمي نحو توصيات جديدة لعلاج السل المقاوم للأدوية المتعددة MDR-TB"، والتي بدأت من خلال تطوير مصدر منفذ على شكل إجابات للأسئلة المتداولة (53). يبذل فريق العمل جهود جبارة لتبني وتنفيذ السياسات العلاجية المحدثة والإرشادات والتوصيات الجديدة، مثل دعم مراجعة خطط الشراء، عمال الرعاية، و تدريب وبناء قدرات الأطباء والممرضين والعاملين في المختبرات والصيدالة وغيرهم من العاملين في مجال الصحة.

إن الدلائل الإرشادية شددت سابقًا على أن الذراري الجرثومية عند المرضى المقاومين للعلاج يجب اختبار مدى تأثرها بالأدوية الداخلة في الريجيم العلاجي في حين أن الطفرات الممنوحة للمقاومة للفلوروكينولونات التي يتم اكتشافها بواسطة مقايسة MTBDRs ترتبط ارتباطًا وثيقًا بمقاومة النمط الظاهري للأوفلوكساسين والليفوفلوكساسين، فالارتباط مع الموكسيفلوكساسين (والجاتيفلوكساسين) أقل وضوحًا لذلك فإن استعمال الموكسيفلوكساسين ضمن نظم علاج MDR-TB يجب أن يكون بعد إجراء فحوصات DST المظهرية. من المهم جدًا أن تكون التوصيات الجديدة المتعلقة بتصميم نظام العلاج مصحوبة بجهود مكثفة لزيادة تسهيل الوصول إلى فحوصات DST للأدوية مضمونة الجودة و سهولة الوصول إليها، وكذلك لتطوير ونشر DST للأدوية الحديثة. من ناحية أخرى ، لا ينبغي حجب العلاج الذي ينقذ الأرواح إلى أن تصبح جميع نتائج DST متاحة وقد تحتاج إلى بدء المعالجة مع نظام قد تكون فعاليته غير مؤكدة و من ثم تعديله بناءً على نتائج DSTI بمجرد إتاحتها.

واحدة من الملاحظات المهمة في IPD-MA 2018 للأنظمة العلاجية الطويلة هي أنه عندما تشير نتيجة DST إلى مقاومة الدواء، فمن الأفضل استبدال ذلك الدواء. ينطبق هذا أيضًا على الأدوية التي يُعرف عن DST أو طريقة DST المستخدمة أنها غير موثوقة في اتخاذ القرارات السريرية. في حين أن DST مهم لتوجيه و استخدام العلاج الأكثر فعالية، فإن نتائج DST ستقدم حالات من عدم اليقين بالنسبة لعدد من مكونات النظام (مثل السيكلوسرين، الستربتومايسين، الإيثاناموتول). يتم تقييم "احتمالية الفعالية" عمومًا في الإطار البرنامجي على أساس واحد أو أكثر مما يلي: (1) وجود الحساسية المؤكدة لدى المريض بشكل فردي؛ (2) وجود الحساسية المؤكدة في حالة المصدر المفترض؛ (3) عدم وجود مقاومة معروفة لعقار آخر له مقاومة متقاطعة للدواء؛ (4) الاستخدام النادر للدواء في منطقة ما (ربما مدعومة بمستويات مقاومة منخفضة للأدوية من أنشطة المراقبة)؛ (5) عدم استخدام الدواء سابقًا في نظام فشل في علاج نفس المريض. عندما يكون هناك عدم يقين بشأن فعالية دواء معين، قد يستمر تضمينه في النظام العلاجي ولكن يجب اعتباره إضافة على عدد الأدوية اللازمة المستهدف وينصح بالحكم السريري لتحديد ما إذا كانت الفائدة من إدراجه تفوق أي سمية إضافية، حبوب قد تشكل عبء أو أي سلبات أخرى. يجب أن يأخذ تصميم النظام في الاعتبار الفوائد والأضرار النسبية للمريض الفردي، بما في ذلك التداخلات الدوائية (مثل تفضيل الليفوفلوكساسين على الموكسيفلوكساسين للحد من احتمال إطالة أمد QT الزمني الإضافي).

من المتوقع أن يتم علاج معظم المرضى بأربعة أدوية فعالة في البداية، أحدها - عادةً البداكيلين - سيتوقف عند الشهر 6. بالنظر إلى أن النظام يحتاج إلى ثلاثة أدوية فعالة على الأقل بعد توقف البداكيلين بعد 6 أشهر، إذا احتاجنا إيقاف دواء آخر بسبب السمية، فسيحتاج هذا الدواء إلى استبداله بعامل آخر.<sup>23</sup>

<sup>23</sup> في حين أن استبدال دواء بآخر بسبب التسمم قد يكون مقبولاً، لا ينبغي القيام بذلك إذا كانت هناك علامات على أن المريض بعدم الاستجابة (على سبيل المثال إيجابية الزرع الدائم أو الارتداد إلى الإيجابية بعد أن كان الزرع سلبي). الحاجة إلى استبدال دواءين أو أكثر بسبب السمية يفي بتعريف فشل العلاج (12).

سيتم اختيار الدواء البديل إما من المجموعة "B" (ما لم يتم مسبقاً تضمين كلوفازيمين وسيكلوسرين / تيريزيدون) أو من المجموعة "C". يتم تحديد الاختيار من المجموعة "C" حسب الترتيب الذي يتم فيه ترتيب الأدوية والظروف الفردية للمريض والإعداد. قد يتم تفضيل البدء بخمسة أدوية بدلاً من أربعة في حالات معينة لتجنب الحاجة إلى استبدال الدواء بعد بدء العلاج، وهما: (1) من المحتمل إيقاف اثنين من الأدوية الأربعة قبل نهاية العلاج؛ على سبيل المثال، توقيف البداكيلين في الشهر 6 وتوقف لينزوليد في وقت مبكر بسبب سميته؛ (2) قد لا يكون DST الموثوق متاحاً لواحد أو أكثر من الأدوية الموجودة في النظام، ولكن من المعروف أن مقاومة الخلفية للدواء مرتفعة؛ (3) من غير المرجح أن تعالج الأدوية المدرجة في النظام المريض (على سبيل المثال، تم تضمين ما مجموعه اثنين فقط من العوامل من المجموعة A والمجموعة B في النظام).

قد تتطلب شريطة التوصية باستخدام نظام MDR-TB الأقصر من المريض ومقدمي الرعاية الصحية اتخاذ قرار بشأن العلاج الأطول [uk] المرضى المؤهلين للحصول على نظام MDR-TB الأقصر بناءً على الظروف الفردية. و ذلك يشمل الشكوك حول نتائج DST أو عدم اقدرة على الوصول إلى LPA من الخط الثاني؛ عدم الوصول إلى قياس السمع؛ عدم توافر عقار كلوفازيمين أو دواء آخر في النظام العلاجي؛ تفضيل نظام علاجي حذر قابل للحقن أو لحالة المريض التي تتطلب بدء علاج فوري قبل إتمام جميع الاختبارات الأساسية. إذا تعذر استخدام نظام علاج MDR-TB الأقصر، فيجب إعادة تقييم المريض من أجل بدء نظام علاجي أطول. عادة، يمكن في وقت لاحق نقل المريض الذي بدأ في نظام MDR-TB الأقصر إلى نظام أطول إذا دعت الحاجة. ومع ذلك، درجت العادة أن المرضى الذين يتبعون نظام أطول لمدة 4 أسابيع على الأقل لا يمكن تحويلهم إلى نظام أقصر.

راجع هذا التحديث التوجيهي بشكل متزامن جداول الجرعات القائمة على الوزن بالنسبة للأدوية المستخدمة في نظم علاج MDR-TB لكل من الأطفال والبالغين (انظر الملحق 2). استفاد التحديث للجرعات من كلاً من: خبرة أعضاء GDG وكذلك التشاور واسع النطاق مع المتخصصين الآخرين في مختلف المجالات. استندت إلى أحدث المعارف المتاحة للاستخدام الأمثل للأدوية المعنية (54). ينصح الالتزام بالجدول الزمنية إلى أقصى حد ممكن. يجب تقليل التلاعب بالأقراص (الانقسام، التكسير، الذوبان في الماء) إلى الحد الأدنى الممكن، لأن هذا سوف يتعارض مع صلاحيتها الدوائية.<sup>24</sup>

## المراقبة و التقييم

يجب مراقبة المرضى الذين يستخدمون أنظمة علاج طويلة من مرض MDR-TB من ناحية الاستجابة للعلاج وللسلامة باستخدام جداول زمنية معقولة للاختبارات السريرية والمخبرية (7،11). يجب تطبيق توصيات منظمة الصحة العالمية الخاصة بالدليل التشخيصي DSM للمرضى على أي نوع من أنظمة علاج MDR-TB للتأكد من اتخاذ الإجراء المناسب، ومستوى مقبول من المراقبة للاستجابة والتكفل الفوري - إلى جانب مراقبة نتائج العلاج. يمكن الإشارة إلى تخطيط كهربائي للقلب لأن المزيد من العلاجات في المستقبل قد يكون لها دوائين أو ثلاثة من المتوقع أن يطيلوا فترة QT إذا تم وصفهم بشكل متزامن. ينبغي أيضاً توفير قياس السمع واختبارات الكيمياء الحيوية المحددة كلما تم إضافة بعض الأدوية في الأنظمة. سيساعد العلاج أثناء الحمل مع مراقبة ما بعد الولادة للحالات الشاذة الخلفية على تقديم توصيات مستقبلية لعلاج مرض MDR-TB أثناء الحمل.

تم تقديم توصية منفصلة بشأن استخدام الزرع والمجهر لرصد الاستجابة البكتريولوجية أثناء العلاج في تحديث 2018 من الدليل التوجيهي (انظر القسم 5 بشأن PICO السؤال 7 MDR / RR-TB، 2018). لقد تم توحيد أطر عمل مراقبة الحالة البكتريولوجية ومقاومة الأدوية والنتائج على مدار العقد الماضي (12،13). يعد الرصد المنهجي للـ AEs (الحوادث الكارثية) أثناء وبعد العلاج مقدمة حديثة نسبياً في برامج السل، وما زالت الخبرة المكتسبة في تنفيذها تنمو في العديد من البلدان. يتم ترسيخ أهميتها إلى حد كبير من قبل الاستخدام المتكرر للأدوية الجديدة والمعدلة في أنظمة علاج MDR-TB في جميع أنحاء العالم، في حين في بعض التجمعات وجدت خبرة محدودة للغاية في استخدامها.

<sup>24</sup> هذه مشكلة خاصة مع قرص الديلامينيد، ومحتوياته غير المستساغة بالمرّة (انظر ملخصات البيانات غير المنشورة لتحديث إرشادات 2018 في الملحق 9 عبر الإنترنت).

تؤكد GDG على أهمية دعم المريض لاستكمال العلاج على النحو المنصوص عليه. يشير المستوى العالي للنجاح الذي تم تحقيقه في قسمي تجربة المرحلة الثالثة من الديلامانيد (انظر ملخص جداول الأدلة لتحديث 2018 في الملحق 7 عبر الإنترنت) إلى الأهمية الحاسمة لضمان الالتزام بالعلاج والاحتفاظ به لتقليل فشل العلاج والوفاة إلى الحد الأدنى. قبل التسجيل في علاج MDR-TB، يجب أن يتلقى جميع المرضى الاستشارة المناسبة وأن يتم تمكينهم للمشاركة في القرارات التي يتم اتخاذها بشأن رعايتهم. معلومات المريض يجب أن تعكس التغييرات الجديدة حتى يعي المرضى خيارات العلاج والمخاطر المحتملة والفوائد المترتبة على كل منها. الدعم الاجتماعي لتمكين التقيد بالعلاج مهم للغاية لضمان اتباع نهج محور المريض في تقديم الرعاية. بعد تنفيذ المراقبة الفعالة لسلامة العقاقير وإدارتها (aDSM) كلما تم وصف أي علاج MDR-TB معيارًا للرعاية يوصى به لتحسين الإدارة المبكرة للأضرار المرتبطة بالأدوية، والمساهمة في المعرفة العالمية حول سلامة الأدوية. يجب توخي الحذر أيضًا للتأكد من أن استخدام الأنظمة العلاجية و الخدمات التي تكبد المريض تكاليف إضافية (مثل الأدوية أو الخدمات المتخصصة الأكثر تكلفة) لا تؤثر مطلقاً على العدالة الصحية لصالح الأفراد والمرافق التي تتمتع بموارد أفضل على حساب مزيد من الأماكن و السكان المهمشين. يجب على الأنظمة الصحية أن تسعى لضمان الحصول على العلاج وفقاً للحاجة وبغض النظر عن مستويات الدخل.

يقوم عدد قليل جدًا من البرامج بجمع بيانات AE بشكل منتظم وموحد، بطريقة يمكن استخدامها بشكل موثوق لمقارنة التأثيرات بين الأنظمة وبين البلدان. على النقيض من ذلك، نجد أن النهج الموحدة لمراقبة مقاومة الأدوية من خلال المراقبة المستمرة للـ DST التشخيصي (بما في ذلك استخدام التسلسل (55)) وتحديد نتائج العلاج في مجموعات المرضى السنوية متاحة في الوثائق المعيارية لمنظمة الصحة العالمية منذ سنوات عديدة (56). ستكون الدعوة المستمرة لزيادة تسهيل الحصول على DST للأدوية بوسائل موثوق بها وكذلك تطوير طرق أخرى للحصول على الأدوية الحديثة بنفس التسلسل، مرافقة تماماً لتوصيات العلاج الواردة في هذا الدليل.

### القسم 3. مدة نظم علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة الأطول.

#### توصيات

- 3.1 لمرضى MDR / RR-TB الذين يخضعون لنظم علاج طويلة، يقترح لمعظمهم علاج لمدة 18-20 شهرًا ؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج (التوصية شرطية، اليقين منخفض للغاية في تقديرات التأثير).
- 3.2 لمرضى MDR / RR-TB الذين يخضعون لنظم علاج طويلة، يتم اقتراح مدة علاج تتراوح من 15 إلى 17 شهرًا بعد انقلاب الزرع لمعظم المرضى؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج (توصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقديرات التأثير)
- 3.3 لمرضى MDR / RR-TB الذين يخضعون لنظم علاج طويلة تحتوي على الأميكاسين أو الستربتومايسين، يقترح مرحلة وصف مكثفة من 6 إلى 7 أشهر لمعظم المرضى؛ يمكن تعديل المدة وفقًا لاستجابة المريض للعلاج (توصية شرطية، يقين منخفض للغاية في تقديرات التأثير).

## التعليق و الأدلة

يشير هذا القسم إلى أنظمة علاج مرض السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR-TB) والتي تكون ذات فترة زمنية أطول من نظام علاج السل (MDR-TB) الأقصر المكون من 9-12 شهرًا والموصوف في القسم 4. وتتناول التوصيات الواردة في هذا القسم ثلاثة أسئلة من نظام PICO (انظر الملحق 1):

• سؤال PICO رقم 5 (MDR/RR-TB, 2018). عند مرضى MDR/RR-TB الذين يتبعون علاجية طويلة موضوعة وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل تتحسن النتائج بأمان مع إجمالي مدة أقصر أو تزيد عن 20 شهرًا؟

• سؤال PICO رقم 6 (MDR/RR-TB, 2018). عند مرضى MDR/RR-TB الذين يتبعون علاجية طويلة موضوعة وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، ما هي مدة الحد الأدنى لمدة العلاج بعد تحول الزرع والتي من المرجح أن تحسن النتائج؟

• سؤال PICO رقم 4 (MDR/RR-TB, 2018). عند مرضى MDR/RR-TB الذين يتبعون علاجية طويلة موضوعة وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل يتم تحسين النتائج بأمان مع مرحلة مكثفة أقصر أو أطول من 8 أشهر؟

هذه التوصيات هي بمثابة تحديث للتوصيات الواردة في إرشادات منظمة الصحة العالمية لعام 2011 (2) (انظر التعريفات الرئيسية للحصول على شرح للمرحلة المكثفة). في عام 2011، تمت التوصية بوصف مرحلة مكثفة مدتها 8 أشهر لمعظم مرضى MDR-TB ومدة علاج كاملة تصل ل 20 شهرًا للمرضى الذين لم يعالجوا من قبل، شرطي وقابل للتعديل وفقًا لاستجابة المريض للعلاج.

تم تحليل مجموعات فرعية من IPD-MA 2018 مع 104 13 مريض بشكل عام من 53 دراسة في 40 دولة لمعرفة خطر فشل العلاج والانتكاس مقابل النجاح المرتبط بمدد معالجة مختلفة في هذه التوصيات الثلاث (انظر الملحقين 7 و 8 لجدول GRADE والملحق 9 لخطة التحليل [على الإنترنت](#)). تمت متابعة المرضى من أجل الانتكاس وكان العدد المذكور الذين تعرضوا للانتكاس صغيرًا نسبيًا. كانت مجموعات IPD الثلاثة كما يلي:

الهدف من تحديث PICO السؤال 5 (MDR / RR-TB, 2018) تم أخذه من مجموعة فرعية من 6356 مريضاً من 51 دراسة قائمة على الملاحظة للتحليل الأولي. من 6356 مريضاً، عولج 5352 بنظم علاج ل MDR-TB فردية (مخصص لحالة كل مريض على حدا)، في حين تم علاج 1004 مريض بنظام MDR-TB الموحد. من بين ال 104 13 المسجلين في IPD الرئيسية، تم استبعاد 6748 حالة للأسباب التالية: فقد المتابعة: n = 2261 ؛ وفاة: n = 2043 ؛ مدة العلاج غير متوفرة: n = 230 ؛ عدد الأدوية الفعالة التي تقل عن خمسة أو أقل من أربعة زائد بيرازيناميد: n = 2072 ؛ مدة العلاج أقل من 6 أشهر: n = 52 ؛ مدة العلاج ≤ 36 أشهر: n = 90).

الهدف من تحديث PICO السؤال 6 (MDR / RR-TB, 2018) تم أخذه من مجموعة فرعية تتكون من 4175 مريضاً أخذوا من 39 دراسة قائمة على الملاحظة. الجميع ما عدا حالات 3 من 4175 مريضاً كانوا يتعالجون بنظم فردية. كانت أسباب استبعاد 8929 حالة من قاعدة البيانات الرئيسية كما يلي - فقد للمتابعة: n = 2261 ؛ وفاة: n = 2043 ؛ مدة علاج لم يبلغ عنها: n = 230 ؛ لم يتم الإبلاغ عن الزرع: n = 1945 ؛ نتيجة الزرع السلبية على الحد تماماً: n = 754 ، لم يتم تحويل زرع المريض أساساً: n = 426 ؛ عدد الأدوية الفعالة التي تقل عن خمسة أو أقل من أربعة زائد البيرازيناميد: n = 1215 ؛ مدة العلاج أقل من 6 أشهر: n = 4 ؛ مدة العلاج ≤ 36 أشهر: n = 49 ؛ الزرع تحول بعد العلاج: n = 2.

الهدف من تحديث PICO السؤال 4 (MDR / RR-TB, 2018) بحث عن فترات مختلفة من المرحلة المكثفة. بالنسبة للتحليل الأولي، استخدمت من السجلات مجموعة فرعية من 3750 مريضاً من 42 دراسة قائمة على الملاحظة، منهم 2720 عولجوا بنظام علاج MDR-TB فردياً، و 1030 عولجوا باستخدام نظم MDR-TB الموحد. من بين ال 104 13 سجل في IPD الرئيسي، تم استبعاد 9354 سجلاً للأسباب التالية - فقد للمتابعة: n = 2261 ؛ وفاة: n = 2043 ؛ لم يتلق حقنة: n = 1094؛ لا توجد معلومات عن مدة الحقن: n = 2341 ؛ عدد الأدوية التي يحتمل أن تكون فعالة أقل من خمسة أو أقل من أربعة مع بيرازيناميد: n = 1450 ؛ مدة الحقن أطول من 20 شهر: n = 165.

## اعتبارات المجموعة الفرعية

**MDR/RR-TB وحده أو مع مقاومة إضافية.** لم يُظهر تحليل أسئلة PICO الثلاثة في هذا القسم أي اختلافات بشكل عام في فشل العلاج أو وقوع الانتكاس عند مقارنة مرضى MDR-TB مع أو بدون مقاومة أدوية الخط الثاني الإضافية، بما في ذلك XDR-TB. عند المرضى الذين يعانون من مقاومة الأميكاسين والستربتومايسين، التوصية 3.3 لا تنطبق. قد تحتاج مدة العلاج إلى أن تكون أطول من 20 شهرًا بشكل عام في حالات MDR/RR-TB، مع مراعاة الاستجابة السريرية للعلاج.

**المرضى الذين يتعالجون بأنظمة دون أميكاسين/الستربتومايسين.** بالنسبة للمرضى الذين يتعالجون بنظم لا تحتوي على عوامل قابلة للحقن في المرحلة المكثفة، لا تنطبق التوصية 3.3 ويحدد طول العلاج بالتوصيات المتعلقة بالفترة الكلية وفي الوقت المحدد بعد انقلاب الزرع (مثل التوصيتين 3.1 و 3.2). من المتوقع أن ينطبق هذا على نسبة متزايدة من المرضى في المستقبل الذين يتعالجون بالنظم الفموية فقط. إذا تم إعطاء البدائلين أو أدوية أخرى (مثل لينزوليد، ديلامانيد) في المرحلة الأولى من العلاج فقط، فإن هذه الفترة لا ترقى لتكون "مرحلة مكثفة" ما لم يتم استخدام عامل قابل للحقن بشكل متزامن، كما هو مبني على التحليل التلوي الذي تمت التوصية به 3.3.

**الأشخاص الذين يعانون من مرض السل الشامل.** قد يتم تعديل مدة العلاج بعد تحول الزرع وفقًا لاستجابة المريض للعلاج (مثل تحول الزرع قبل شهرين من العلاج) وعوامل الخطر الأخرى لفشل العلاج أو الانتكاس. يجب أخذ ذلك بعين الاعتبار عند مرضى السل الشامل.

**الأطفال.** تنطبق هذه التوصيات على الأطفال أيضًا. لا ينبغي اللجوء إلى استخدام الأميكاسين أو الستربتومايسين للأطفال إلا عندما تكون الخيارات الأخرى غير ممكنة، و عندما تتأكد بالتحاليل قابلية الحساسية وإمكانية رصد وجود تسمم الأذن وسمية كلوية. بالنظر إلى أن العديد من المرضى في الفئة العمرية للأطفال قد يتم تشخيصهم سريريًا فقط أو يعانون من مرض خارج الرئة، فمن المتوقع أن تكون التوصية أن يكون العلاج تحت الإشراف الدائم إلى حد كبير 3.1. رهنا بالاستجابة للعلاج. يمكن النظر في تقصير مدة العلاج الإجمالية إلى أقل من 18 شهرًا في حالة الأطفال الذين يعانون من مرض شديد (انظر التعريفات الرئيسية في الصفحة 6).

**النساء الحوامل.** نظرًا لاحتمالية حدوث تأثيرات تشويبية، عادة ما يتم إيقاف الأدوية القابلة للحقن أثناء الحمل وبالتالي فإن التوصية 3.3 ستكون ذات أهمية محدودة للغاية في هذه المجموعة الفرعية.

**السل خارج الرئة والسل السليبي الزرع.** MDR/RR-TB خارج الرئة يمكن علاجه بشكل عام مع نفس مجموعة الأدوية ومدة الاستخدام كمرض رئوي (انظر أيضًا القسم 2 فيما يتعلق بأدوية محددة للأمراض الدماغية). قد تكون فترات العلاج الأخرى مناسبة للأشخاص الذين يعانون من الزرع السليبي للسل وبالتالي لا تنطبق عليهم التوصية 3.2. في مثل هذه الحالات، يُنصح باستخدام العلاج فترة إجمالية تتراوح بين 18-20 شهرًا، ويجب مراقبة الاستجابة من خلال معايير سريرية و ليس من خلال تحاليل البلغم. الزرع السليبي قد يؤكد الأداء الضعيف للأداء المختبري السليبي بدلاً من سلبية تحاليل البلغم الحقيقية، مما يؤكد أهمية ضمان الجودة في المختبر.

## اعتبارات التنفيذ

تنطبق جميع التوصيات الثلاث المذكورة على المرضى الذين يتناولون الأميكاسين أو الستربتومايسين الذين لديهم زرع إيجابي منذ بداية العلاج. بالنسبة للمرضى الذين يستخدمون نظام علاجي للMDR-TB عن طريق الفم، يتم تحديد طول فترة العلاج من خلال التوصيات المتعلقة بالفترة الكلية والوقت بعد تحول الزرع (التوصيتان 3.1 و 3.2 ، على التوالي). في المرضى الذين يعانون من السل السليبي من الناحية الجرثومية أو معظم أشكال الأمراض خارج الرئة، فإن التوصية 3.1 بشأن المدة الإجمالية هي الوحيدة المطبقة.

قد تجد البرامج الوطنية لمكافحة السل أنه من الأجدى و الأكثر مباشرة تطبيق فترة محددة من المرحلة المكثفة (على سبيل المثال 6 أشهر) أو المدة الإجمالية (على سبيل المثال 20 شهرًا) أو وقت بعد التحول (مثل 16 شهرًا) لتسهيل التنفيذ في جميع مواقعها. قد يجد الطبيب ضرورة لذلك

و يطيل المرحلة المكثفة إذا كانت هناك أسباب للقيام بذلك (مثل الإيجابية المطولة للبلغم)، ضمن شروط التوصية الشرطية. في حالة ظهور سمية مرتبطة بالدواء القابل للحقن، يصبح عندها تغيير النظام ضروريًا ويجب بدء مرحلة الاستكمال بالمعالجة المنقحة و المدروسة. يمكن استكشاف الأنظمة التي تختلف اختلافاً كبيراً في التكوين والمدة الموصى بها في ظل ظروف البحث التشغيلي (مثل نظام لمدة 9 أشهر يتكون من جميع أدوية المجموعة A و B ؛ انظر أيضًا القسم 4).

تعكس مدة 6 أشهر من استخدام البداكيليلين والدلامانيد الموصى بها عمومًا في هذا الدليل كيف تم استخدام هذه الأدوية في معظم بيانات المرضى التي تمت مراجعتها، والتي تتماشى مع التوصيات الموصوفة التي رفعها مصنعوها إلى السلطات التنظيمية (مثل (57-59)). تحديد الاستخدام بعد هذه المدة يجب تحديده بواسطة البرنامج على أساس كل حالة على حدة، ويمثل استخدام "بدون بطاقة" (48). من المهم أن نضع في الاعتبار أنه على النقيض من البداكيلين والديلاميد ، فإن العديد من الأدوية الأخرى المشمولة في نظم MDR-TB (مثل الفلوروكينولونات والكولوفازيمين) تُستخدم بما يتجاوز المؤشرات الأولية والمدة الموصى باستخدامها في مرض MDR-TB و غالبًا ما تكون الأنظمة العلاجية أطول من تلك المقترحة للغرض الأصلي. قد تحتاج الأدوية الأخرى إلى استخدامها لفترات زمنية أقصر بسبب السمية المرتبطة بإدائها على المدى الطويل (وخاصة لاينزوليد).

تواجه بعض البلدان صعوبات في تنفيذ وضمان جودة زرع البلغم، مما يؤثر على هذه التوصية لأنها تعتمد على الوصول إلى الزرع. يعتمد جودة النتائج فيمجهر اللطاخة و الزرع على جودة البلغم المنتج، لذلك يجب توخي الحذر للحصول على عينات كافية ونقلها إلى المختبر وفقًا للإجراءات القياسية للحفاظ على صلاحية حياة العصبية للحصول على نتيجة زرع صالحة.

منع انقطاع العلاج عنصر هام جداً لزيادة احتمالية نجاح العلاج. قد تكون التدابير المتخذة لدعم التزام المريض، إما عن طريق تسهيل زيارات المرضى إلى مرافق الرعاية الصحية أو الزيارات المنزلية التي يقوم بها موظفو الرعاية الصحية أو باستخدام التقنيات الرقمية للاتصال اليومي، مهمة لزيادة الاستبقاء والتأكد من إكمال العلاج (29). يحتاج المرضى الذين يتناولون الحقن إلى تدخل عامل رعاية صحية ماهر كل يوم أو حتى دخول المستشفى في الأشهر الأولى لإدارة الحقن العضلي.

## المراقبة و التقييم

يجب مراقبة المرضى الذين يستخدمون أنظمة علاج أطول في مرض MDR-TB لمراقبة الاستجابة أو الفشل والأمان، وذلك باستخدام جداول زمنية معقولة للاختبارات السريرية والمخبرية ذات الصلة (7,11). تتم مراقبة الاستجابة للعلاج والسمية من خلال أخذ التواريخ بانتظام، والفحص البدني، والتصوير الشعاعي للصدر، واختبارات خاصة مثل قياس السمع، واختبار حدة البصر، قياس مقدار النشاط الكهربائي للقلب والمراقبة في المختبر. يعد استخدام مسحة مجهرية أو زرع لتقييم تحويل الوضع البكتريولوجي هو وسيلة هامة و أساسية لتقييم الاستجابة ويتوقع عادةً أن يتحول معظم المرضى إلى (سلبية البلغم) خلال الأشهر القليلة الأولى من بدء العلاج. استمرار أن يبقى الزرع إيجابياً بعد تلك المرحلة، أو على مقربة من النهاية المتوقعة للمرحلة المكثفة عندما تكون الأدوية القابلة للحقن قيد الاستخدام، يعد محفزاً لمراجعة نظام العلاج وأداء DST.

لقد تم توحيد أطر عمل مراقبة الحالة البكتريولوجية ومقاومة الأدوية وتعيين النتائج في السنوات الماضية (12). في المقابل، يجب تعزيز المراقبة المنتظمة لـ AES أثناء وبعد العلاج في معظم برامج السل، نظراً إلى الحدثة النسبية للتيقظ الدوائي النشط ضمن البرامج الوطنية لمكافحة السل. في حالة هذه التوصية، من المهم مراقبة جودة السمع ووظيفة الكلى، خاصة مع استخدام الأمينوغليكوزيدات. يتم دعم الأساس لـ aDSM إلى الحاجة الماسة من خلال الاستخدام المتزايد في جميع أنحاء العالم لمجموعات من الأدوية الجديدة والمعدلة في نظم علاج MDR-TB. قد تزداد سمية بعض الأدوية مع مدة الاستخدام (مثل تلف الأعصاب المصاحب للينزوليد) وقد يحد ذلك من استمرار استخدامها عند المريض، وفي بعض الأحيان، تؤدي إلى وقف تام للعلاج. ينصح بشدة بجمع البيانات الدقيقة عن المتغيرات الرئيسية للحالات باستخدام سجل إلكتروني لما فيه مصلحة كل مريض على حدة، وإتاحة هذه المعلومات لمراجعي السياسات العلاجية المتبعة المحلية والعالمية (60).

## القسم 4. استخدام النظام الأقصر لمعالجة MDR-TB

### التوصيات

4.1 بالنسبة لمرضى MDR/RR-TB الذين لم يتم علاجهم سابقًا لأكثر من شهر باستخدام أدوية الخط الثاني المستخدمة في نظام علاج MDR-TB الأقصر أو الذين استُبعدت منهم مقاومة الفلوروكينولونات و الأدوية القابلة للحقن في الخط الثاني، يمكنهم استخدام نظام علاجي لمدة 9-12 شهرًا بدلاً من الأنظمة العلاجية الطويلة (التوصية شرطية، واليقين منخفض في تقديرات التأني).

### التبرير والأدلة

تناول التوصية الواردة في هذا القسم سؤالًا واحدًا عن PICO (انظر الملحق 1) PICO السؤال (MDR / RR-TB ) 1 (2018). عند المرضى الذين يعانون من مرضي MDR/RR-TB، هل استخدام نظام علاج أقصر (من 9 إلى 12 شهرًا) قد يحتمل أن يؤدي إلى تحسين النتائج بأمان مقارنة بالنظم الأطول المطابقة لإرشادات منظمة الصحة العالمية؟ 25

حفز الاهتمام بتقليل مدة علاج مرض MDR-TB على عدد من المبادرات في السنوات الأخيرة لعلاج المرضى الذين يعانون من نظم أقصر في ظل ظروف برنامجية وتجريبية (61-66). عند استخدامها لدى مرضى MDR-TB الذين تم اختيارهم بعناية والذين لم يتعرضوا من قبل أو لديهم سلالات مقاومة لأدوية الخط الثاني ، فقد تم الإبلاغ أن هذه الأنظمة العلاجية حققت علاج خالي من الانتكاس لدى أكثر من 85% من الحالات حتى في ظل الظروف البرنامجية. في عام 2016، و على أساس البيانات المستقاة من الدراسات القائمة على الملاحظة من نظم أقصر في مختلف البلدان الآسيوية والأفريقية، أوصت منظمة الصحة العالمية بنظام موحد أقصر لمرضى ال MDR-TB على أساس الدراسات التي تمت للمرضى المؤهلين (6). في ذلك الوقت، اقترحت GDG التي قامت بتقييم الأدلة وصياغة التوصية باستخدام طريقة GRADE توصية مشروطة تعتمد على درجة منخفضة من اليقين في تقدير التأثير. بحلول نهاية عام 2017، أفادت 62 دولة أنها أدخلت نظام علاج MDR-TB الأقصر، وتم الإبلاغ عن بدء اعتماد حوالي 10000 مريض نظم العلاج الأقصر في تلك السنة وحدها (41).

في أكتوبر 2017، قدم الباحثون الرئيسيون في تجربة STREAM النتائج الأولية للدراسة خلال المؤتمر العالمي الثامن والأربعين للاتحاد حول صحة الرئة (62). كانت STREAM (stage 1) هي المرحلة الثالثة، متعددة المراكز ، دولية ، مجموعة متوازنة ، ذات علامة مفتوحة RCT لنظام علاج MDR-TB موحد يستمر من 9 إلى 11 شهرًا مقابل نظام أطول تم تصميمه وفقًا لتوصيات منظمة الصحة العالمية لعام 2011 باستخدام تصميم غير ناقص 26. التحق المرضى بالتجربة بين يوليو 2012 و يونيو 2015 في إثيوبيا ومنغوليا وجنوب أفريقيا و فييتنام (عدد السكان المزمع علاجهم  $n = 424$  = n) = 282 في ذراع الدراسة ؛  $n = 142$  ذراع التحكم] ؛ ITT الذي تم تعديله (MITT)  $n = 369$  = n) = 245 في ذراع الدراسة ؛  $n = 124$  ذراع التحكم]. تخصيص العلاج للمشاركين لم يفض النظر عن مقدمي الرعاية أو مديري البيانات. أجريت جميع التقييمات المخبرية المحلية والمرجعية، بما في ذلك الاختبارات الميكروبيولوجية، والمشاركة في إظهار نتائج المريض، كل ذلك جرى بشكل عشوائي. كان قياس السمع متاحًا في موقع واحد فقط. عندما تم تقديم البيانات الأولية، أثارت النتائج حدوث نقاشات عامة واستفسارات بشأن الآثار المترتبة على استمرار استخدام النظام في ظل الظروف البرنامجية ، لا سيما بين المصابين بفيروس PLHIV حيث كانت الوفيات أعلى في ذراع الدراسة عنها في ذراع التحكم....

على أساس النتائج الأولية، أصدرت منظمة الصحة العالمية بياناً و أوصت فيه بأهمية استمرار استخدام النظم العلاجية الأقصر لمعالجة MDR-TB حتى اكتمال التحديث الكامل للمبادئ التوجيهية لعلاج MDR-TB في وقت لاحق من العام (67). تم انتظار النتائج النهائية لتجربة STREAM لأنها قدمت معلومات إضافية حول فعالية وسلامة النظام العلاجي الأقصر وكان من المتوقع أن تحسن البيانات المطروحة نسبة اليقين في التقديرات (مثل جودة الأدلة). في يوليو 2018، تم تسليم النتائج النهائية لتجربة STREAM لمنظمة الصحة العالمية. و في تحليل هذه البيانات،

<sup>25</sup> تم توصيف خصائص الأنظمة الأطول (التقليدية) السابقة في إرشادات منظمة الصحة العالمية لعلاج السل المقاوم للأدوية ، 2011 و 2016 (2,6).  
<sup>26</sup> في مكان آخر، تشير هذه الإرشادات إلى نظم مدتها 9-12 شهرًا، نظرًا لأن بعض المرضى يحتاجون إلى أكثر من 11 شهرًا بقليل لاستكمال نظام أقصر بسبب الانقطاعات القصيرة.

كانت الملاحظة الرئيسية هي أن كلاً من أنظمة المعالجة القصيرة والممتنجة حصلنا على درجة عالية من النجاح، حتى لو كانت النتائج الجيدة أعلى بقليل في النظام الممتنح (78.8% مقابل 79.8% عند سكان MITT). لم يصل الحد الأعلى لفاصل الثقة إلى 10% عند التعديل، مما يدل نجاح النظام الأقصر أيضاً كما هو محدد في بروتوكول التجربة (انظر أيضاً جداول GRADE في الملحق 7 عبر الإنترنت والتي تم تحديثها مع نتائج التجربة النهائية).

أطلقت منظمة الصحة العالمية في فبراير 2018 نداءً عاماً للبيانات دعت فيه السلطات الوطنية والوكالات الفنية إلى تقديم IPD لكل من مجموعات نظم علاج MDR-TB الأقصر والأطول لإبلاغ تحديثات وإرشادات عام 2018 (46). نتيجة لهذه الدعوة، تم تجميع المعلومات IPD من مرضى MDR-TB في نظم أقصر موحدة بين عامي 2005 و 2017 في دراسات رصدية أو في ظل ظروف برنامجية في 15 دولة (بنغلاديش، بنين، بوركينا فاسو، بوروندي، الكاميرون، كوت ديفوار وجمهورية أفريقيا الوسطى وجمهورية الكونغو الديمقراطية وإسواتيني وفيرغيزستان والنيجر ورواندا وطاجيكستان وجنوب أفريقيا وأوزبكستان). تضمن التحليل الرئيسي ما لا يقل عن 2625 سجلاً من دراسات النظام الأقصر و 2717 سجلاً من 39 دراسة للمرضى على نظم علاج MDR-TB الأطول من ال IPD المنفصل المستخدم للإجابة على أسئلة PICO 2-7 (MDR/RR-TB) (2018). (يتوفر وصف لهذا ال IPD في أطر عمل الأدلة ذات الصلة في الملحق 8 عبر الإنترنت). أعطى هذا التحليل الشامل aOR / 2.0 لفشل العلاج أو الانتكاس في النظام الأقصر بالمقارنة مع النظام الأطول و aOR / 1.2 للوفاة. وُجدت هذه التأثيرات إلى حد كبير في جميع تحليلات المجموعات الفرعية الرئيسية:

عندما يشمل النظام الأطول البداكيلين، لينزوليد أو ديلمانيد (أو فشل / انتكاس 9.1؛ أو الوفاة 1.4)؛ المرضى الذين كانوا PLHIV (2.1؛ 1.0)؛ المرضى ذو مقاومة بيرازيناميد / القابلين للتحسس من الفلوروكينولون (10.7؛ 0.3)؛ المرضى ذو مقاومة الإيثيوناميد / القابلين للتحسس من الفلوروكينولون (3.9؛ 1.5)؛ أولئك الذين يعانون من مرض واسع النطاق (1.2؛ 1.0). كان الالتزام أفضل مع النظام الأقصر من النظام الأطول (ذو دلالة إحصائية) في جميع المجموعات الفرعية، ويفترض أن ذلك كنتيجة مباشرة لمدته المختصرة. لا تزال المقارنة المباشرة للنظام الأقصر مع النظام الأطول الفموي محدوداً لأنه حتى الآن، النظام الأطول الذي يتكون أساساً من أدوية المجموعة A و B كان سيتم حجه للمرضى الغير مؤهلين للحصول على النظام الأقصر. لم يتم إبلاغ منظمة الصحة العالمية بأي بيانات من بدائل النظام الأقصر الذي تم فيه استبدال العامل القابل للحقن بالبداكيلين أثناء إعداد التحديث التوجيهي لعام 2018.

## اعتبارات المجموعة الفرعية

عندما أصدرت منظمة الصحة العالمية لأول مرة توصياتها بشأن نظام علاج MDR-TB الأقصر في عام 2016، كان مصحوباً بمعايير الإدماج (6). العلاج السابق بأدوية الخط الثاني لأكثر من شهر واحد، و مقاومة الأدوية في النظام، الأمراض خارج الرئة والحمل كانت معايير الاستبعاد. تم وضع هذه التوصية بناء على المرضى الذين تم اختبارهم لمقاومة الدواء مخبرياً على الأقل للفلوروكينولونات ولدواء الحقن المستخدم في النظام قبل بدء العلاج. في بعض البيئات، حيث كان المرضى الذين من دون تأكيد مخبري حول قابليتهم لمقاومة الدواء، ولكن من غير المرجح أن يكونوا مصابين بسلاطات مقاومة استناداً إلى بيانات المراقبة التمثيلية السريرية و الحديثة، هؤلاء كانوا مؤهلين أيضاً لتلقي نظام علاج MDR-TB الأقصر.

في الدليل الذي تم مراجعته من أجل إرشادات 2018، كانت نتائج العلاج أسوأ عند المرضى الذين يعانون من مقاومة مؤكدة مخبرياً لبيرازيناميد وإيثيوناميد / بروثيوناميد مقارنة بالذين لا يتمتعون بمقاومة إضافية. وبالتالي، فإن توصية 2018 تعزز أهمية استبعاد مقاومة الفلوروكينولونات والعوامل القابلة للحقن في الخط الثاني قبل النظر في نظام معالجة MDR-TB الأقصر. اختبارات أخرى، مثل DST لدراسات بيرازيناميد والتنميط الجيني لمقاومة أيزونيازيد - تعتبر أيضاً مهمة ويجب إجراؤها إن أمكن.

يجب اتخاذ القرار لبدء علاج المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً والذين ليس لديهم أي من الحالات التالية في نظام علاج MDR-TB الأقصر الموحد وفقاً لتفضيلات المريض والحكم السريري (انظر أيضاً الشكل 4.1):

1. مقاومة ل أو عدم فعالية الدواء المشتبه به في نظام معالجة MDR-TB الأقصر (باستثناء مقاومة الأيزونيازيد).

- ii. التعرض لواحد أو أكثر من أدوية الخط الثاني في النظام لمدة أقل من شهر واحد (ما لم يتم تأكيد الاستعداد لمقاومة لأدوية الخط الثاني)؛
- iii. عدم تحمل أي دواء في نظام علاج MDR-TB الأقصر أو وجود خطر التسمم من دواء في النظام الأقصر (مثل التداخلات الدوائية-الدوائية) ؛
- iv. الحمل
- v. انتشار، التهاب السحايا أو سل الجهاز العصبي المركزي
- vi. أي مرض خارج الرئة عند حاملي فيروس HIV

يتم توفير اعتبارات لمجموعات فرعية محددة أدناه ، بناءً على مراجعة الأدلة الحالية من قبل GDG.

**الناس الذين يعيشون مع فيروس HIV.** كان ثلث المشاركين في تجربة STREAM يحملون فيروس HIV ولم تكن المشاركة مقيدة بعدد CD4. 19 من بين 24 حالة وفاة بين المشاركين الـ 151 كانت بسبب فيروس HIV في مكانين في جنوب أفريقيا. لا يزال سبب الوفيات المرتفعة المرصودة في ذراع الدراسة بين المصابين بفيروس HIV غير واضح ولكن قد تكون إشارة سريرية ذات مغزى. لم يقدم التقييم المفصل لأسباب الوفاة من قبل لجنة الخبراء الأسباب للـ 33 وفاة (تسعة منهم كانوا سلبين لفيروس HIV) الذين لقوا حتفهم أثناء العلاج أو أثناء المتابعة، على أي إشارة تدل على أن النظام الأقصر له أي أضرار إضافية في حالة المصابين بفيروس HIV بسبب عبء الحبوب، ضعف الالتزام، أو التداخلات الدوائية مع ART. في IPD-MA للنظام الأقصر عند مرضى HIV (90 ٪ منهم على العلاج بالعقاقير المضادة للفيروسات الفهقرية ART)، كان احتمال فشل العلاج والموت مماثلة لتلك التي عند غير المصابين بفيروس HIV. يمكن استخدام نظام المعالجة الأقصر للمصابين بفيروس HIV جنباً إلى جنب مع بدء المعالجة بمضادات الفيروسات الفهقرية ART في الوقت المناسب وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية، والرصد الدقيق لفعالية العلاج المضاد للفيروسات الرجعية ART وردود الفعل العكسية عليه. قد يحتاج المصابين بفيروس HIV الذين يتلقون النظام العلاجي الأقصر أيضاً إلى أدوية وقائية للعدوى الانتهازية، فضلاً عن الدعم للالتزام بالأدوية، الرصد الدقيق والمتابعة كجزء من الرعاية الروتينية لحاملي فيروس HIV.

**RR-TB without MDR-TB** كان 5.8 ٪ فقط من المشاركين في تجربة STREAM قيد الدراسة عرضة للتحسس من الـ إيزونيازيد. يمكن علاج جميع المرضى - الأطفال أو البالغين - الذين يعانون من RR-TB، والذين لم يتم التأكد من تعرضهم لحساسية الأيزونيازيد، يمكن علاجهم باستخدام نظام الـ علاج الأقصر، مع مراعاة الشروط الأخرى للأهلية.

**المقاومة بالإضافة إلى إيزونيازيد وريفامبيسين.** أظهرت تجربة STREAM فعالية النظام عند المرضى فاقدى المقاومة للفلوروكينولونات وأدوية حقن الخط الثاني. أظهرت بيانات تجربة STREAM ارتفاعاً نسبياً غير مُعدّل لحدوث ارتداد الزرع، أو الانتكاس أو عدم وجود تحويل للزرع للمرضى الذين لديهم مقاومة أساسية للبيرازيناميد والإيثيوناميد (وإن لم تكن ذات دلالة إحصائية وحدود ثقة واسعة). أظهر IPD-MA أيضاً خطراً أكبر لفشل العلاج والانتكاس عند المرضى الذين يعانون من سلالات مقاومة للبيرازيناميد وإيثيوناميد / بروثيوناميد بالمقارنة مع أولئك الذين يعانون من السلالات الحساسة. عند المرضى المصابين بالأنواع التي لديها مقاومة مؤكدة مخبرياً للمكونات في النظام العلاجي الأقصر، أو أن هناك أرضية صلبة للاعتقاد بأنها غير فعالة (مثل ملامسة مريض ذو مقاومة موثقة)، يجب عدم استخدام النظام العلاجي الأقصر. في حالة عدم وجود نتائج موثوقة للاختبار لمكونات النظام لدى مريض فردي، قد تساعد البيانات التمثيلية حول مدى انتشار المقاومة في المحيط ما إذا كان يمكن استخدام نظام العلاج الأقصر أم لا. يوصى أيضاً باستخدام أنظمة بديلة في المناطق التي ترتفع فيها نسبة انتشار مقاومة البيرازيناميد أو الإيثيوناميد. عدم اليقين هذا هو أحد الأسباب التي تجعل التوصية للعلاج بالنظام الأقصر مشروطة. أظهرت الدراسات التي تمت مراجعتها وجود مخاطرة من انقطاع العلاج عند اتباع نظام العلاج الأطول مقارنة مع الأقصر، مع التشديد على أهمية دعم المرضى لاستكمال الأنظمة العلاجية الطويلة كما أوصى لهم للاستفادة من زيادة احتمالية علاج الانتكاس (انظر القسمين 2 و 3).

**الأطفال.** تم استبعاد الأطفال من تجربة STREAM. ومع ذلك، تم تضمين 78 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 18 سنة أو أقل في IPD- MA 2018 لنظام أقصر. كان من الصعب تحديد تأثير النظام الأقصر على نتائج العلاج لدى الأطفال والمراهقين بسبب الأعداد الصغيرة لكل نتيجة. بينما لا يوجد سبب بيولوجي معقول للاعتقاد بأن هذه الأنظمة أقل فعالية أو أقل تحملاً لدى الأطفال منها عند البالغين، من المسلم به أن البيانات الإضافية حول استخدامها في الأطفال ستكون مفيدة.

تجنب استخدام نظام يحتوي على الحقن أمر مرغوب فيه بشكل خاص عند الأطفال، خاصة الصغار منهم، بالنظر إلى التأثير السلبي الذي يمكن أن يحدثه فقدان السمع على النمو. يجب أن يكون استخدام الأدوية القابلة للحقن عند الأطفال مصحوبًا بقياس منتظم للسمع. يوصى بإعطاء الأطفال المصابين بالسل الرئوي MDR / RR-TB نفس الاعتبارات للعلاج باستخدام نظام علاج MDR-TB الأقصر مثل البالغين.

**النساء الحوامل.** كان الحمل معيارًا للاستبعاد في تجربة STREAM. عادة ما يتم استبعاد اثنين من مكونات نظام علاج MDR-TB الأقصر أثناء الحمل و هما دواء الحقن والإيثيوناميد (أو بروثيوناميد). إن استبعاد هذين الدوائين من نظام علاج (MDR-TB) الأقصر يمكن أن يعرض فعاليته للخطر. في حالة النساء الحوامل، يوصى باستخدام نظام فردي أطول يمكن أن يحتوي على أربعة أدوية أو أكثر و لكن بأقل مخاطر ممكنة .

**التدرُّن الحصري خارج الرئة.** اقتصرَت النتائج المستخلصة من تجربة STREAM على المرضى الذين كان لديهم توضع رئوي ولا يمكن إسقاطه مباشرة على جميع أشكال الأمراض خارج الرئة و تشخيصه. يُقترح تجنب النظام الأقصر عند مرضى السل أو CNS TB، وكذلك عند المصابين بفيروس HIV الذين يعانون من مرض خارج الرئة.

**الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري.** لا توجد بيانات عن استخدام نظام العلاج الأقصر بين مرضى السكري. يوصى بإعطاء المرضى المصابين بالسكري نفس الاعتبارات للعلاج باستخدام نظام العلاج الأقصر لمرض MDR-TB كما هو الحال بالنسبة لجميع المرضى الآخرين.

#### 4.1. المعايير التي تحدد متى يمكن تقديم نظام أقصر لمرض MDR-TB



\* مثاليًا، يجب إجراء اختبار سلالات لمرضى MDR/RR-TB لمقاومة الفلوروكينولونات ومكونات النظام الأخرى بصرف النظر عن نوع نظام العلاج MDR-TB المتاح.

## اعتبارات التنفيذ

أصبح نظام معالجة MDR-TB الأقصر معروفًا في مجتمع TB. بدأت محاولات تقليص مدة النظام العلاجي في بنغلاديش بشكل تدريجي منذ عقدين واستقرت في السنوات الأخيرة على نظام لمدة 9 أشهر مع سبعة أدوية ضمن مرحلة مكثفة مدتها 4 أشهر وأربعة أدوية في مرحلة استمرارية مدتها 5 أشهر (63). تم اعتماد هذا النظام، مع بعض الاختلافات، في وقت لاحق في البيئات المنخفضة الموارد، معظمها في أفريقيا، ولكن أيضًا في أمكنة ذات كثافة عالية في MDR-TB (مثل فيرغيزستان وطاجيكستان وأوزبكستان). تم اختبار نفس النظام - من 4 إلى 6 كم - E - Z - Eto - Cfz - Mfx - E27 - Hh / 5Mfx - Cfz - Z - في تجربة STREAM من المرحلة الأولى، والتي اعتمدت المرضى بين عامي 2012 و 2015. في عام 2016، أوصت منظمة الصحة العالمية استخدام نظام MDR-TB الأقصر الخاضع لمعايير إدراج/ استبعاد محددة؛ منذ ذلك الحين، اعتمدت هذا النظام عدة بلدان. نظرًا لمدته وتكوينه المعياري إلى حد كبير، كان النظام سهل التنفيذ نسبيًا.

من أجل إعادة إنتاج معدلات الشفاء العالية التي تحققت في تجربة STREAM، يجب بذل كل الجهود لمنع اكتساب مقاومة إضافية من خلال الاختيار الدقيق للمرضى، وتحقيق الدعم الفعال للمريض لتمكين الالتزام الكامل بالعلاج. من المهم أن يتم اختبار المرضى لمعرفة مدى درجة الحساسية أو المقاومة للفلوروكينولونات الموجودة وللدواء الذي يستخدم في الحقن في الخط الثاني قبل البدء في نظام علاج MDR-TB الأقصر. أما المرضى الذين يعانون من سلالات مقاومة لأي من مجموعتي الأدوية فيجب تحويل علاجهم باستخدام نظام علاجي أطول. إذا كان الاختبار متاحًا لقياس وجود الحساسية أو المقاومة للبيرازيناميد أو الأدوية الأخرى المستخدمة في النظام، فمن المستحسن أن يتم ذلك أيضًا قبل البدء.

إن توفر اختبارات موثوقة وسريعة لتحديد مقاومة أيزونيازيد، الفلوروكينولونات والأدوية القابلة للحقن يساعد مدير البرنامج على اتخاذ قرار في غضون أيام قليلة حول المرضى الذين سيكونون مؤهلين للحصول على نظم علاج MDR-TB الأقصر- أو ما هي التعديلات التي يجب إدخالها على نظم العلاج الأطول استنادًا على المقاومة المكتشفة. عند المرضى الذين يعانون من MDR / RR-TB المؤكد، يمكن استخدام اختبار MTBDRs كاختبار أولي، مع الزرع و ظهور DST للكشف عن مقاومة الفلوروكينولونات والأدوية القابلة للحقن في الخط الثاني (توصيات مشروطة، التأكد من الأدلة للاختبار المباشر للبلغم من منخفضة إلى متوسطة (32)). هذا ينطبق على الاختبار في كل من الأطفال والبالغين. في حين أن الطفرات الوراثية لمقاومة الفلوروكينولونات المكتشفة بواسطة مقياس MTBDRs، مرتبطة بشكل كبير بالمقاومة النمطية للأوفلوكساسين والليفوفلوكساسين، يعد الارتباط مع الموكسيسيفلوكساسين والجاتيفلوكساسين أقل وضوحًا، و يتم إدراج الموكسيسيفلوكساسين في أنظمة علاج MDR-TB حسب نتائج DST المظهرية (و هذا ينطبق أيضًا على ال-gatifloxacin، في حالة توفر إعداد مضمون الجودة في المستقبل). في البيئات التي لا تتوافر فيها بعد اختبارات ل DST للفلوروكينولونات وللأدوية القابلة للحقن، سيحتاج الطبيب ومدير برنامج السل إلى اتخاذ قرار بشأن احتمال وجود مقاومة لهذه الأدوية، بناءً على تاريخ المريض السريري و بيانات المراقبة الحديثة. يمكن للفحص السريع MTBDR plus تحديد ما إذا كانت طفرات كل من inhA و katG موجودة، وفي هذه الحالة من المحتمل أن يكون كل من الأيزونيازيد والإيثيوناميد غير فعالين، وبالتالي فإن النظام العلاجي الأقصر لم يتم الإشارة إليه. 28 نظرًا لأن DST السريعة غير متاحة لجميع الأدوية المستخدمة في النظام الأقصر (على سبيل المثال، بيرازيناميد، الذي يعتمد على اختبار النمط الظاهري)، قد يتم البدء بالنظام الأقصر أثناء انتظار النتائج، وإذا لزم الأمر، يمكن نقل المريض إلى النظام الأطول إذا تم اكتشاف وجود مقاومة إضافية.

إن الدليل على فعالية وسلامة نظام علاج MDR-TB الأقصر يستمد الآن من كل من مواقع التجارب ودراسات الرصد، حيث تم إعطاء هذا العلاج في ظل ظروف موحدة إلى حد ما، مع اختلاف طفيف نسبيًا في المحتوى والمدة. تم إعداد التوصية الخاصة باستخدام النظام الأقصر لمرض MDR-TB تحت فرضية أن يتم تنفيذه وفقًا للتركيب والمدة المستخدمة في الدراسات. قد يكون هذا الأمر صعب التنفيذ في البلدان التي يتعذر فيها شراء مكون أو أكثر من مكونات النظام. لا يُسمح باستبدال الأدوية وإطالة / تقصير المدة إلا ضمن التعليمات المطبقة في هذه الدراسات (مثل الجاتيفلوكساسين المستبدلة بالموكسيسيفلوكساسين ؛ الاستعاضة عن البروتيوناميد بالإيثيوناميد؛ مرحلة مكثفة لفترات طويلة تصل إلى 6 أشهر في حالة عدم حدوث تحول البلغم).

27 كم: كاناميسين ؛ Mfx: موكسيسيفلوكساسين ؛ Cfz: كلوفازيمين ؛ إيتو: إيثيوناميد ؛ E: الإيثامبيوتول ؛ Z: بيرازيناميد ؛ Hh: جرعة عالية من أيزونيازيد.

28 في حالة عدم وجود معلومات عن أنماط الطفرة للمريض الفردي، فإن معرفة تواتر حدوث المتزامنة لكل من الطفرات قد تشير إلى احتمال فعالية النظام الأقصر في بيئة وبائية معينة.

إن الدليل على فعالية وسلامة نظام علاج MDR-TB الأقصر يُستمد الآن من كل من مواقع التجارب ودراسات الرصد، حيث تم إعطاء هذا العلاج في ظل ظروف موحدة إلى حد ما، مع اختلاف طفيف نسبياً في المحتوى والمدة. تم إعداد التوصية الخاصة باستخدام النظام الأقصر لمرض MDR-TB تحت فرضية أن يتم تنفيذه وفقاً للتركيب والمدة المستخدمة في الدراسات. قد يكون هذا الأمر صعب التنفيذ في البلدان التي يتعذر فيها شراء مكون أو أكثر من مكونات النظام. استبدال الأدوية وإطالة / تقصير المدة العلاجية لا يُسمح به إلا ضمن التعليمات المطبقة في هذه الدراسات (مثل الجاتيفلوكساسين المستبدلة بالميكوسيفلوكساسين ؛ الاستعاضة عن البروتيوناميد بالإيثيوناميد؛ مرحلة مكثفة لفترات طويلة تصل إلى 6 أشهر في حالة عدم حدوث تحول البلغم).

في الوقت الراهن، لا توجد تركيبات موفرة و مضمونة للجاتيفلوكساسين. فأحياناً إنتاج (شريطين من الحبوب) -الكلوفازيمين والإيزونيازيد في جرعة واحدة - قد يكون أمراً صعباً في بعض البلدان. علاوة على ذلك، فإن المستحضرات المتوفرة من الكلوفازيمين غير مناسبة للأطفال الأصغر سناً وتقسيم الكبسولة إلى جرعات أصغر أمر مستحيل، مما يجعل الجرعات عند الأطفال غير مضبوطة. ينبغي للأقراص المسجلة الجديدة التي تحتوي على 50 ملغ و 100 ملغ من الكلوفازيمين أن تسهل الجرعات عند كل من البالغين والأطفال (انظر الملحق 2).

بالنظر إلى النقص العالمي في توفير الجاتيفلوكساسين مضمون الجودة في السنوات الأخيرة، فإن تجربة STREAM والدراسات والبرامج الرصدية استعاضت عن هذا العامل بجرعات عالية من الميكوسيفلوكساسين. وقد أدى ذلك إلى زيادة في السعر الإجمالي للنظام، حيث أن تكلفة الموكسيسيفلوكساسين وحدة تبلغ حوالي نصف تكاليف الأدوية الإجمالية، على الرغم من أن تكلفته انخفضت قليلاً مؤخراً نتيجة لتوافر المزيد من المستحضرات الأساسية. يحتاج تنفيذ هذه المبادئ التوجيهية على المستوى الوطني إلى ضمان توفر كميات كافية من هذه الأدوية لتلبية الطلب وعدم بقاء أي مخزون منها. في النظام العلاجي الأقصر يُحتفظ بجرعات جميع الأدوية وفقاً لتوصيات تجربة STREAM (61). قامت ال GDG أيضاً بمراجعة جداول الجرعات للبالغين والأطفال إلى جانب تحديث إرشادات 2018 (انظر الملحق 2).

تم تنفيذ (ملاحظة العلاج المُباشرة) DOT أثناء تجربة STREAM من قبل طاقم العيادة أو أفراد الأسرة أو غيرهم من أفراد المجتمع، اعتماداً على الظروف المحلية. وفاة بعض المشاركين في التجربة، لفتت الإنتباه إلى أن التزامهم كان أسوأ من المشاركين الآخرين في الدراسة. لذا يُقترح تنفيذ DOT مع دعم المرضى لمساعدتهم على إكمال العلاج بالنظام الأقصر لل MDR-TB. في هذا السياق، يمكن أن يكون لاستخدام النهج التي تركز على المريض (29)، بما في ذلك التقنيات الرقمية لدعم الالتزام (مثل العلاج المدعوم بالفيديو) دور كبير و هام، كدليل على فعالية هذا النوع من الدعم الذي يصبح أقوى و أهم(29). بالإضافة إلى ذلك، يجب إنشاء واستخدام ADSM في البلدان التي تنفذ نظام العلاج الأقصر للكشف عن AEs المشتبه فيها و المؤكدة أو مدى سمية الدواء (7،11) وإدارتها والإبلاغ عنها. قامت منظمة الصحة العالمية بنشر إطار عمل لـ aDSM، والذي يوفر معلومات كافية حول تنفيذ aDSM. من بين العناصر التي تم رصدها في aDSM الذين يستخدمون نظام علاج MDR-TB أقصر، تعد خدمات قياس السمع أهم تلك الخدمات لتحديد مستوى السمع أو أي عجز سمعي موجود بالفعل من الأساس، مع مراقبة فقدان السمع بمرور الوقت.

إذا تم استخدام نظام العلاج الأقصر، أوصت مجموعة تعديل المبادئ التوجيهية (GDG) بما يلي:

1. يكون يتم اتخاذ قرار مشترك بين الطبيب والمريض عند الاختيار بين نظام العلاج الأقصر أو الأطول.
2. قبل بدء العلاج، يجب التركيز على DST للفلوروكينولونات وأدوية حقن الخط الثاني، وكذلك على ما أمكن من مكونات النظام الأخرى (مثل البيرازيناميد، الطفقات المرتبطة بمقاومة الإيزونيازيد وإيثيوناميد).
3. يتم استبدال الكاناميسين بالأميكاسين (استناداً إلى أدلة من الفعالية النسبية لهذين الدواءين القابلين للحقن - انظر سؤال 2 PICO (MDR / RR-TB، 2018) في القسم 2).
4. يجب مراعاة معايير الاستبعاد الأخرى.

يعد المدى الزمني الأقصر للنظام العلاجي من 9-12 شهراً الميزة الرئيسية للمريض ويزيد من احتمال إكمال العلاج والعودة المبكرة للمريض إلى العمل والنشاط الاجتماعي. من المتوقع أن يؤدي انخفاض تكلفة النظام الأقصر للمرضى والخدمات الصحية إلى تعزيز العدالة من خلال إطلاق المزيد من الموارد لتغطية علاج المزيد من المرضى. هذه الفوائد تحتاج إلى أن تكون متوازنة مع عيوب هذا النظام الذي يحتوي على أدوية تحتاج للحقن مقارنة بمناهج العلاج الأحدث.

## المراقبة و التقييم

يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون نظام علاج MDR-TB أقصر خلال العلاج باستخدام جداول الاختبارات السريرية والمخبرية ذات الصلة ، والتي تم تطبيقها بنجاح في الدراسات في ظل الظروف الميدانية. إذا كان ممكناً، من المهم متابعة المرضى بعد الانتهاء من العلاج لاحتمال الانتكاس. أشارت نتائج تجربة STREAM (المؤقتة) إلى أن الانتكاس حدث في 3.3% في مرضى الدراسة، وهو أعلى مما تم استنتاجه من الدراسات الرصدية. ومع ذلك، فإن النتائج النهائية لتجربة STREAM لم تثبت ارتفاع معدل إحصائياً رسمي أعلى من الارتداد، أو الانتكاس أو عدم وجود تحويل بين المرضى الذين يستخدمون نظام أقصر.

يجب تطبيق محتوى إطار منظمة الصحة العالمية الخاص بالـ aDSM لضمان اتخاذ الإجراءات المناسبة والاستجابة السريعة للمرض، و تحقيق مستوى مقبول من المراقبة لها، إلى جانب مراقبة نتائج العلاج. لا يزال يوصى باستخدام تخطيط القلب الكهربائي، خاصةً للمرضى الذين يتلقون جرعة 800 ملغ / يوم من الموكسيسيفلوكساسين. يجب أن يكون قياس السمع متاحاً أيضاً.

يجب اعتبار الطفرات المقاومة للفلوروكينولونات و أدوية حقن الخط الثاني المكتشفة باستخدام MDRTbSI مغايرة للنظام الأقصر. وبالمثل، فإن وجود طفرات كل من inhA و katG تُعد موانع لاستخدام النظام الأقصر. تعتبر مقاومة البيرازيناميد (أو أي مكون آخر من النظام الأقصر)، عند تحديده باستخدام DST الموثوق، معياراً للإقصاء. ومع ذلك، لا يوجد حالياً أي اختبار سريع معتمد لقياس الحساسية للبيرازيناميد. نظرًا لأنه قد يتطلب عدة أسابيع للحصول على نتيجة DST الظاهرية إذا كان ذلك متاحًا، لا يتم فرض هذا الاختبار كشرط مسبق قبل بدء العلاج. يمكن أن يبدأ المرضى بالنظام الأقصر حتى تصبح نتائج DST للبيرازيناميد متاحة. إذا أظهرت نتيجة الاختبار في النهاية مقاومة للعلاج باستخدام نظام MDR-TB الأقصر، فيجب على الطبيب أن يقرر ما إذا كان يجب الانتقال إلى نظام MDR-TB أطول بناءً على استجابة المريض للعلاج واعتبارات أخرى.

## القسم 5. مراقبة استجابة المريض لعلاج MDR-TB باستخدام الزرع

### توصية

لدى مرضى MDR / RR-TB الذين يتبعون نظم علاج أطول، يوصى بأداء زرع البلغم بالإضافة إلى الفحص المجهرى للطلاخة البلغم لمراقبة استجابة العلاج (توصية قوية، يقين معتدل في تقدير دقة الاختبار). من المستحسن أن يتكرر زرع البلغم على فترات شهرية.

### النوضح و الأدلة

تتناول التوصية الواردة في هذا القسم مسألة PICO التالية (انظر الملحق 1):

سؤال 7 PICO (MDR / RR-TB, 2018) لدى المرضى المصابين بـ MDR/RR-TB و الذين تتم معالجتهم بنظم أطول أو أقصر مكونة وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل تتم مراقبة الزرع بشكل شهري، بالإضافة إلى الفحص المجهرى للطلاخة، على الأرجح يكشف ذلك عن عدم الاستجابة للعلاج؟

أشارت الدراسات السابقة إلى أن الزرع الشهري هو الاستراتيجية المثلى للكشف عن عدم الاستجابة في أقرب وقت ممكن، وقد أوصت منظمة الصحة العالمية بشروط في عام 2011 واعتبرتها النهج الأمثل (2,68,69). من المتوقع أن تؤثر نتائج مراجعة الأدلة وتحليلها التي تم إجراؤها على هذا السؤال على استمرار صلاحية توصية منظمة الصحة العالمية لعام 2011 (2) في شكلها الحالي. منذ ذلك الحين، حدثت تغييرات كبيرة في ممارسات علاج MDR-TB على نطاق واسع على الصعيد العالمي، مثل الاستخدام الأوسع للجيل التالي من الفلوروكينولونات والبيداكيلين و اللينزوليد؛ الميل نحو مرحلة مكثفة لمدة أطول؛ والاستخدام الواسع النطاق للنظام الأقصر، والذي يمكن أن يؤثر على سرعة ومثانة تحويل الزرع خلال مرحلة الاستمرارية، عندما يكون سؤال PICO هذا ذو أهمية كبيرة.

يستخدم تحقيق التحول البكتريولوجي المستمر من الإيجابية إلى السلبية على نطاق واسع لتقييم الاستجابة للعلاج في كل من (MDR / RR-TB). الزرع هو اختبار أكثر حساسية للتأكد البكتريولوجي لمرض TB من الفحص المجهرى المباشر للبلغم والعينات البيولوجية الأخرى. يسهل الزرع أيضًا اختبار النمط الظاهري لـ DST، وهو اعتبار مهم في تشخيص TB. ومع ذلك، يتطلب الزرع تنظيفًا لوجستيًا كبيرًا ومختبرًا ذو تجهيزات و مجاهر جيدة للحد من التلوث المتبادل، وضمان نمو بكتيري مناسب ومطابق لمعايير الجودة الأخرى. بصرف النظر عن متطلبات الموارد، تصبح نتائج الزرع متاحة بعد تأخير كبير لعدة أسابيع أو أشهر، على النقيض بشكل ملحوظ مع الفورية النسبية لنتائج الفحص المجهرى المباشر (على الرغم من أن الفحص المجهرى لا يمكنه تأكيد قابلية مضاد المتفطرات). في حين أن التقنيات الجزيئية يمكن أن توفر الآن تشخيصًا سريعًا وموثوقًا، إلا أنها لا يمكن أن تحل محل الزرع أو الفحص المجهرى لمراقبة الحالة البكتريولوجية أثناء العلاج.

تم الحصول على الأدلة المستخدمة لاستكشاف القيمة المضافة للزرع على الفحص المجهرى للطاخة البلغم فقط، و بالتردد الأمثل للمراقبة، من مجموعة فرعية من IPD أبلغت عنها منظمة الصحة العالمية من جنوب إفريقيا لتحديث 2018. تضم مجموعة بيانات جنوب إفريقيا 26 522 مريضًا بشكل عام. من هذا الرقم، تم استبعاد 22 760 سجلًا من قاعدة البيانات للأسباب التالية: 11 236 كانت نتيجة علاجهم الوفاة أو فقد المتابعة للعلاج؛ حصل 698 على نتيجة علاج ناجحة لكنه تلقى أقل من 17.5 شهرًا من العلاج؛ 1357 كان لديها أقل من ست عينات للزرع المسجل. 1632 لم يكن لهم سجل أولي للزرع؛ 2502 كانت نتيجة زرعهم الأساسي سلبية. 2920 كانت نتيجة زرعهم الأساسي سلبية أو كانت الطاخة مفقودة في الأساس و 2415 كانوا بدون بيانات كافية عن الطاخة لمطابقتها مع بيانات زرع الفحص. النتيجة أن 3762 من مرضى MDR / RR-TB (منهم 1.8% من الأطفال أقل من 15 عامًا) عولجوا بنظم علاج MDR-TB الأطول بين عامي 2010 و 2015، كانت لديهم للطخة و للزراعة بشكل شهري طوال فترة العلاج بناء على سؤال 7 PICO (MDR / RR-TB, 2018). حوالي 60% من هؤلاء المرضى كانوا يحملون فيروس HIV. ركز التحليل على ما إذا كانت هناك حاجة إلى الزرع شهريًا مقابل الفحص المجهرى للطخة شهريًا أو للزرع كل شهرين لمراقبة مدى الاستجابة لعلاج MDR / RR-TB. نوقشت أيضًا احتمالات فشل العلاج عند المرضى الذين لا يتحولون في 6 أشهر أو في وقت لاحق (انظر **تحت اعتبارات التنفيذ** والجدول 5.1). لم تستطع البيانات معالجة نتيجة اكتساب (تضخيم) مقاومة العقاقير الإضافية، ولم تستطع تقييم ما إذا كان تواتر الفحص المجهرى للزرع / **للطاخة** له تأثير مماثل على الفشل بالنسبة للمرضى في فترة علاج MDR-TB بالنظم الأقصر من 9 إلى 12 شهرًا على النحو المتوقع في السؤال الأصلي 7 PICO (MDR / RR-TB, 2018).

قارن IPD-MA (1) أداء الطريقتين من حيث الحساسية / النوعية و (2) اختبار الزرع مرة واحدة في الشهر مقابل مرة واحدة كل شهرين لتقييم الحد الأدنى من تكرار الاختبارات اللازمة من أجل عدم تأخير أي داعمي لمراجعة العلاج. كان محور التحليل هو مقارنة كيفية إجراء الاختبارين من حيث التنبؤ بفشل العلاج أو الانتكاس.

وكانت النتائج الرئيسية للتحليل أن الزرع الشهري كانت ذات حساسية أعلى من فحص **لطاخة** المجهر بشكل شهري (0.93 مقابل 0.51) ولكن ذو جودة أقل قليلًا (0.97 مقابل 0.99). وبالمثل، فإن حساسية الزرع التي تتم كل شهر أعلى بكثير من تلك التي تتم مرة واحدة كل شهرين (0.93 مقابل 0.73) ولكن ذو جودة أقل بقليل (0.97 مقابل 0.98). يزيد الزرع الشهري من عدد المرضى الذين يتم اكتشافهم بنتيجة جرثومية إيجابية حقيقية بنسبة 13 لكل 1000 مريض وتقلل من النتائج السلبية الكاذبة بنسبة 13 لكل 1000 مريض بالمقارنة مع نتائج **لطاخة** البلغم فقط. على العكس، تشير التقديرات إلى أن الزرع الشهري من المقدر أن يؤدي إلى 17 لكل 1000 نتائج سلبية أقل و 17 لكل 1000 نتائج أكثر إيجابية كاذبة لفشل العلاج، مما يعني أن العلاج قد يكون مطولًا في حالة الإيجابية الخاطئة أو السلبية الحقيقية المفقودة. يُعتبر الإزعاج الإضافي للمريض وللبرنامج صغيرًا نسبيًا، نظرًا لأن أخذ البلغم والعديد من العينات البيولوجية الأخرى عادةً ما تكون ممارسة غير مجزأة وروتينية في العديد من البرامج. في البيئة حيث يتكرر الاختبار على فترات شهرية، من غير المرجح أن تثبت نتيجة اختبار إيجابية كاذبة ضارة للمريض لأن قرارات العلاج تعتمد عادةً على نتيجتين إيجابيتين متتاليتين على الأقل (للدلالة على الإيجابية أو الانعكاس المطول) و تأثير نتيجة زائفة واحدة فقط سوف يستمر حتى يتم الإبلاغ عن الاختبار بعد شهر واحد.

زادت احتمالات فشل العلاج المبدئي بشكل مطرد مع كل شهر إضافي دون تحويل بكتريولوجي، من 3.6 في نهاية الشهر الأول إلى 45 في الشهر الثامن عند استخدام الزرع (الجدول 5.1).

ومع ذلك، لا يمكن تمييز أي نقطة فصل واضحة، يمكن أن تكون بمثابة علامة موتوقة لنظام فاشل، يمكن أن تكون واضحة و تزداد فيها احتمالات الفشل بشكل حاد عند المراقبة باستخدام الفحص المجهرى لطاخة البلغم أو الزرع. وبالتالي فإن العتبة التي تنذر بضرورة تغيير العلاج تعتمد على رغبة الطبيب في تقليل خطر الفشل، وعلى وجه الخصوص، للحد من خطر إطالة استخدام نظام فاشل.

**الجدول 5.1. نسب الأرجحية الخام (95% CLs) لفشل العلاج لدى مرضى RR-TB / MRR دون أن يتحول البلغم في نهاية الأشهر المتعاقبة من العلاج مقارنة مع المرضى الذين تحول البلغم لديهم، باستخدام طريقة الاختبار المستخدمة، IPD-MA لسؤال PICO 7 MDR / RR-TB, 2018 (جنوب إفريقيا ، العدد N=3762)**

نسب الأرجحية الخام بالنسبة الى	الشهر							
	1	2	3	4	5	6	7	8
الزرع	<b>3.6</b>	<b>4.1</b>	<b>5.2</b>	<b>7.4</b>	<b>10.3</b>	<b>16.4</b>	<b>24.7</b>	<b>44.5</b>
	(2.11, 5.97)	(2.76, 6.09)	(3.55, 7.55)	(5.00, 10.8)	(6.88, 15.38)	(10.72, 25)	(15.53, 39.20)	(26.53, 74.46)
لطاخة المجهر	<b>1.9</b>	<b>2.7</b>	<b>3.2</b>	<b>4.2</b>	<b>6.8</b>	<b>10.4</b>	<b>16.5</b>	<b>28.9</b>
	(1.27, 2.73)	(1.82, 3.88)	(2.11, 4.73)	(2.69, 6.48)	(4.19, 10.97)	(6.00, 17.92)	(9.15, 29.77)	(14.87, 56.14)

كان هناك يقين معتدل في تقديرات دقة الاختبار واعتبرت GDG أنه، في ظل الظروف العادية، سيكون الزرع دائماً اختياراً أكثر حساسية للحالة البكتيرية الإيجابية من الفحص المجهرى لطاخة البلغم. ومع ذلك، تم الحكم على الجودة الشاملة للأدلة بأنها منخفضة. قد تختلف الآثار التي لوحظت على المرضى أو السكان الذين يعانون من تاريخ تعريف مختلف بشكل ملحوظ عن ذلك المدرج في التحليل، مثل قابلية منخفضة لانتشار فيروس HIV، الأطفال، والمرضى الذين يعانون من درن خارج الرئة أو أولئك الذين عولجوا بنظام MDR-TB قصير. كان لدى المرضى البالغ عددهم 3762 شخصاً المشمولين في التحليل خصائص سريرية مشابهة للأفراد المستبعبين البالغ عددهم 22 760 شخصاً، على الرغم من أنهم كانوا أقل عرضة للإصابة بفيروس HIV، أو لديهم تاريخ علاجي سابق، أو لديهم مقاومة لعقاقير الخط الثاني. من ناحية أخرى، كان معدل الفشل في أولئك المدرجين في التحليل كانوا 3 % فقط مقارنة مع 12.7 % من أولئك المستبعبين من التحليل.

### اعتبارات المجموعة الفرعية

تنطبق هذه التوصية على أي نظام طويل، بغض النظر عن عدد أدوية المجموعة A أو B أو C المستخدمة وما إذا كان قد تم استخدام مرحلة (مكثفة) عن طريق الحقن أم لا. لا. اعتبرت GDG أن النتائج قد تنطبق على مجموعات فرعية أخرى للمرضى.

**المرضى الذين تقل أعمارهم عن 15 عامًا** والذين يعانون من MDR / RR-TB يشكلون أقل من 2 % من IPD-MA التي تم تحليلها عن طريق سؤال PICO 7 (MDR / RR-TB, 2018). لا يمكن للأطفال الأصغر سنًا عادة إنتاج ما يكفي من البلغم تلقائيًا للسماح بالتشخيص البكتريولوجي (كثير منهم عادة تكون لطاخة البلغم المجهرى سلبية لهم). عند هؤلاء المرضى، قد يكون الزرع وسيلة أكثر حساسية للكشف عن عصيات السل القابلة للحياة حتى لو كانت الكائنات الحية قليلة جدًا في البلغم أو في عينات أخرى أسفل عتبة شريط الفحص المجهرى المباشر. ومع ذلك، في الأطفال الذين لا يستطيعون استخراج البلغم، قد يكون الشفط في المعدة أو (سبوتا المستحثة) ممكنة، لكن تكرار مثل هذه الاختبارات بمعدل شهري قد لا يكون مقبولاً.

**التدرن خارج الرئة Extrapulmonary Diseases** هو قليل العصيات وبالتالي قد تحتوي العينات البيولوجية على عدد قليل من العصيات أو لا تحتوي على عصيات أبدأ. في مثل هذه الحالة، قد يكون اكتشاف الأمراض المستعصية أمرًا مرجحًا في الزرع، على الرغم من أن جمع العينات غالبًا ما يسبب مشاكل. لا يزال يتعين إجراء الفحص المجهرى المباشر لأنه قد يحدد الإيجابية بشكل أسرع من الزرع.

**الأفراد ذوات تشخيص سلبي لفيروس HIV المصابين بالسل** عادةً ما يكون لديهم تعداد جرثومي أعلى في البلغم وبالتالي احتمالية أكبر لكشف المرض عن طريق فحص اللطخة مجهرياً. في مثل هذه الحالة، قد يتوقع المرء أن يكون الفرق في حساسية الاختبار بين اللطخة والزرع أقل تطرفاً، وذلك لأن عدد قليل من المرضى يكون لديهم تعداد بكتيري أقل من الحد الأدنى. ومع ذلك، فإن الدراسات السابقة التي أجريت على مجموعات البيانات من مواقع متعددة والتي كانت نسبة حاملي فيروس HIV منخفضة، أظهرت نتائج تم الإبلاغ عنها وأدت إلى توصية منظمة الصحة العالمية حتى عام 2011 للاستخدام المشترك لكل من الفحص المجهرى والزرع، ويفضل أن يتم ذلك كل شهر.

**يكون لدى المرضى الذين يستخدمون نظام MDR-TB الأقصر** مدة أقصر من المرحلة المكثفة والعلاج الكامل. يتلقون سبع أدوية في المرحلة الأولية، وإذا كانت متوافقة تمامًا مع معايير التضمين / الاستبعاد، و عادة ما يكون لديهم توقعات تشخيصية أفضل من غيرهم من مرضى MDR-TB. وبالتالي قد تأخذ البرامج في الاعتبار أن المرضى الذين يستخدمون نظاماً أقصر لمرض السل المقاوم للأدوية المتعددة قد يحتاجون إلى الزرع بشكل أقل تواتراً أو لا يحتاجون إليه نهائياً لمراقبة العلاج. في حين أن التحليل الحالي لم يشمل المرضى الذين عولجوا بنظم علاج أقصر، فإن GDG تقترح أن تهدف البرامج التي تنفذ هذا النظام إلى إجراء اختبارات للزرع بشكل مكرر أكثر، خاصة بعد المرحلة المكثفة، وذلك للتأكد من أن العلاج الجرثومي للمرضى صحيح وأنهم يتابعون العلاج دون وجود علامات للفشل. يجب أيضاً التحقق من أي علامة على لعودة المرض بعد إنهاء العلاج باستخدام الفحص المجهرى للبطخة البلغم وتقييم DST.

## اعتبارات التنفيذ

تعد عينات البلغم الجيدة ضرورية لضمان قدرة المختبرات على تشخيص TB بشكل صحيح. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن يكون لدى المختبرات مساحة كافية لضمان جودة وسلامة وكفاءة الخدمات المقدمة للعملاء الذين يتم فحص عيناتهم، ولضمان سلامة موظفي المختبرات والمرضى والزوار (70). تواجه بعض البلدان صعوبات في تنفيذ وضمان جودة زرع البلغم، مما يؤثر على اللطخة و الزرع لأنها التشخيص السليم يعتمد على الوصول لمختبرات مضمونة الجودة يمكنها فحص زرع السل. تعتمد فحوصات البلغم و الزرع أيضاً على جودة البلغم المُنتج، لذلك يجب توخي الحذر للحصول على عينات كافية ونقلها إلى المختبر وفقاً للإجراءات القياسية للحفاظ على صلاحية العصبّات للحصول على نتيجة زراعة صحيحة.

في الإعدادات البرنامجية، لا يسترشد الممارس الذي يعالج مرضى MDR-TB بالاختبارات البكتريولوجية فحسب، بل يسترشد أيضاً بعلامات الاستجابة للعلاج أو تطور المرض، مثل الحالة العامة للمريض، زيادة الوزن بمرور الوقت، إختفاء مظاهر المرض، تحاليل الدم ونتائج التصوير (مثل التصوير الشعاعي للصدر). المعايير باستخدام جهاز تحليل Xpert MTB RIF / في مراقبة استجابة العلاج لم يتم تحديدها بعد (71,72).

سيطلب تنفيذ اختبار زرع أكثر تواتراً توفر الموارد المناسبة، لكل من المختبرات التي تجري الاختبارات وكذلك للمريض الذي قد يضطر إلى قضاء المزيد من الوقت في زيارة المرافق، وفي بعض الأحيان يدفع ثمن الاختبار. يجب مراعاة قيم وتفضيلات المرضى لضمان تقديم رعاية محورها المريض و أكثر قبولا و فعالية. لا ينبغي القيام بمزيد من المراقبة على حساب إثقال كاهل خدمات المختبرات أو زعزعة العدالة الصحية من خلال نقل الموارد من المكونات الأساسية الأخرى للبرنامج.

## المراقبة و التقييم

يجب تسجيل نتائج الزرع و اللطخة المجهرية التي أجريت للمرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB في سجل علاج الخط الثاني و كذلك في سجلات المختبر المعنية (12). في بعض الأحيان، قد توجد هذه السجلات كجزء من نظام إلكتروني للمختبرات أو قاعدة معلومات للمرضى، مما يسهل الوصول إلى البيانات بشكل كبير عند حاجتها من قبل العديد من المستخدمين كما يمكن أيضاً أن تساعد في الحد من الأخطاء. من المهم أن يقوم مدير البرنامج بتقييم السجلات في سجل الخط الثاني لعلاج السل من أجل اكتمال الاختبار باستخدام كلاً من الزرع و اللطخة، و وقوع أي تنافر بين الطريقتين، وما إذا كانت القرارات المتعلقة بتغيير نظام العلاج أو قبول النتيجة مترابطة (على سبيل المثال: هل نتائج اختبار الزرع للحالة سلبية بما فيه الكفاية لتصنيفها على أنها شفيت تماماً؟). تساعد مؤشرات الأداء على تحسين جودة الرعاية، مثل معدلات التلوث، أوقات التحول، نسبة أعداد الزرع التي تتم دون تسجيل النتائج في نظام معلومات المريض. في حالة تكرار النتائج الإيجابية للزرع، من المهم إجراء اختبار تكرار لقياس مدى حساسية الدواء أو مدى مقاومته.

## القسم 6. بدء العلاج بالمضاد للفيروسات القهقرية عند المرضى الذين يتعالجون بنظم الخط الثاني المضاد للسل

### توصية

6.1. يوصى بالعلاج المضاد للفيروسات القهقرية لجميع المرضى المصابين بفيروس HIV و DR-TB الذين يحتاجون إلى عقاقير مضادة للسل من الخط الثاني، بصرف النظر عن عدد خلايا CD4، في أقرب وقت ممكن (خلال الأسابيع الثمانية الأولى) بعد بدء العلاج بالمضادات السلية (توصية قوية، أدلة ذات جودة منخفضة للغاية).

### التبرير والأدلة

تتناول التوصية في هذا القسم سؤالًا واحدًا فقط من PICO (انظر الملحق 1):

PICO السؤال 6 (DR-TB, 2018). المرضى المصابين بعدوى فيروس HIV و TB المقاوم للأدوية الذين يتلقون العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، هل استخدام العقاقير ذات السميات المتداخلة والتي يمكن أن تكون مضافة، مقارنةً بتجنبها، من المحتمل أن يؤدي إلى العلاج أو إلى نتائج أخرى؟<sup>29</sup>

تمت مراجعة الأدلة من 10 دراسات (73-82) لتقييم نتائج علاج المرضى عندما تم استخدام ART و أدوية من الخط الثاني معًا. لم تكن أيًا من البيانات من RCTs. كانت بيانات مرضى فردية متاحة لـ 217 مريض بالسل المقاوم للأدوية في المجموع، منهم 127 تلقى ART. تباينت جودة مستوى الأدلة في الدراسات الرصدية الفردية من منخفضة إلى منخفضة للغاية.

### ملخص النتائج

أظهرت الـ IPD المجمعة من الدراسات الطولية انخفاض خطر الوفاة واحتمال أعلى لعلاج علامات وأعراض TB لدى المرضى الذين يستخدمون المعالجة المضادة للفيروسات القهقرية مقارنةً بأولئك الذين لا يستخدمونها (أدلة منخفضة الجودة). هناك أدلة منخفضة الجودة على النتائج الأخرى التي اعتبرت حاسمة أو مهمة لاتخاذ القرارات (على سبيل المثال، SAEs من أدوية الخط الثاني لـ DR-TB، حدوث انقلاب فحص القشع أو الزرع، و تداخلات ART مع الأدوية المضادة للسكريات و الافتراضية للعلاج). لم تسمح البيانات المتاحة بتقييم عدد من النتائج الأخرى ذات الاهتمام، وهي تجنب اكتساب مقاومة إضافية للعقاقير، منع انتقال السل، الحفاظ على العلاج من دون الانتكاس، تحديد المدة المثلى لعلاج MDR-TB، وتجنب علاج MDR-TB الغير ضروري، تخفيض التكلفة وتسهيل وصول السكان إلى الرعاية المناسبة.

### الفوائد

تعتمد التوصية القوية لاستخدام ART جزئيًا على أدلة غير مباشرة لاستخدامه عند أي مريض مصاب بالسل النشط، مما يدل على آثار مفيدة كبيرة ومعدل وفيات مرتفع للغاية عند عدم استخدام لاستخدام ART (83)، خاصة عند المرضى الذين يعانون من نقص المناعة الشديد (تعداد الخلايا CD4 < 50 /م<sup>3</sup>) (84،85). في حالة عدم وجود بيانات أخرى خاصة بالمرضى الذين يتلقون علاج DR-TB، فإن قرار تحديد موعد بدء المعالجة بالـ ART يجب ألا يكون مختلفًا عن النهج الذي يتبعه مريض السل المصاب بفيروس HIV. وبالتالي ينبغي البدء في المعالجة باستخدام ART بصرف النظر عن عدد خلايا CD4 وبمجرد أن يتم السماح لبدء العلاج بمضادات السل، فمن الأفضل أن يتم ذلك خلال أسبوعين وأن لا يتجاوز 8 أسابيع بعد بدء العلاج بمضادات السل (83،86).

<sup>29</sup> تضمنت النتائج التي تم بحثها لهذا السؤال: 1. علاج (فشل العلاج) 2. البدء الفوري بالعلاج المناسب، 3. تجنب اكتساب أو تضخيم مقاومة العقاقير 4. البقاء على قيد الحياة (الوفاة نتيجة السل) 5. البقاء خال من الأمراض بعد العلاج، عدم (الانتكاس) ، 6. التمسك بالحالات حتى يظل مريض السل متتابعاً للعلاج (التقصير أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام) 7. التغطية السكانية أو الحصول على العلاج المناسب للسل المقاوم للأدوية 8. اللطخة أو تحول الزرع أثناء العلاج 9. الكشف المتسارع لمقاومة العقاقير، 10. تجنب علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة غير الضروري، 11. التغطية السكانية أو الحصول على تشخيص السل المقاوم للأدوية ، 12. الوفاة أو انقطاع انتقال السل المقاوم للأدوية لأشخاص آخرين، بما في ذلك المرضى الآخرين والعاملين في مجال الرعاية الصحية، 13. أقصر مدة ممكنة للعلاج، 14. تجنب السمية وردود الفعل السلبية من الأدوية المضادة للسكريات، 15. التكلفة بالنسبة للمريض، بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة والتكاليف الأخرى مثل النقل و فقدان الأجر بسبب الإعاقة 16. اختفاء علامات وأعراض السل؛ القدرة على استئناف أنشطة الحياة المعتادة 17. التفاعل بين الأدوية المضادة للسل، مع باقي الأدوية 18. تكلفة برنامج مكافحة السل (انظر أيضا الملحق 1).

## المخاطر

يعتمد التنفيذ الناجح لهذه التوصية على مدى توفر المزيد من مقدمي الخدمات المدربين على وجه الخصوص على رعاية فيروس HIV والسل DR-TB - والتدخلات الدوائية-الدوائية. من المحتمل أن تكون هناك حاجة إلى زيادة كبيرة في توفير العلاج وتسهيل وصول المريض إليه، ودعم إضافي لضمان الالتزام بالعلاج. الحاجة إلى زيادة تكامل الرعاية بين حاملي فيروس HIV و TB من أجل الإدارة الفعالة للمرضى، والتقييم الفوري للانتكاسات و الـ AES طوال فترة العلاج، سوف تتطلب المزيد من الموارد. لفائدة المستخدم، تم تضمين جدول من AES يحتوي على جميع العوامل المضاد للفيروسات القهقرية والأدوية المضادة للسسل وكيفية تفاعلها عندما قمنا بنشر هذه الإرشادات. المعلومات المحدثة عن التدخلات الدوائية للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية والأدوية المضادة للسسل متاحة الآن على الإنترنت (35).

## القيم والتفضيلات

تم وضع قيمة عالية على النتائج مثل الوقاية من الوفاة المبكرة وانتقال السل، وتم وضع قيمة أقل على الموارد اللازمة لجعل ART متاحًا لجميع مرضى MDR-TB المصابين بفيروس HIV معاً.

## القسم 7. الجراحة بالنسبة للمرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB

### توصية

7.1. المرضى الذين يعانون من RR-TB أو MDR-TB، يمكن استخدام استئصال الرئة الجزئي الاختياري (استئصال الفص أو استئصال الإسفين إلى جانب اتباع نظام MDR-TB الموصى به (التوصية شرطية، يقين منخفض للغاية في الدليل).

### التبرير و الأدلة

تتناول التوصية في هذا القسم سؤال PICO 1 (انظر الملحق 1):

سؤال (DR-TB, 2016) PICO 4، من بين المرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB، هل من المحتمل أن تؤدي التدخلات التالية (التأخير في بدء العلاج والجراحة الاختيارية) إلى نتائج علاجية وغيرها؟<sup>30</sup>

استخدمت الجراحة في علاج مرضى السل منذ ما قبل ظهور العلاج الكيميائي. تبقى الجراحة أحد خيارات علاج السل في العديد من البلدان. مع وجود احتمال صعب في العديد من بيئات أنظمة العلاج غير المناسبة لعلاج مرض MDR/XDR-TB، وخطر حدوث تداعيات خطيرة، يتم إعادة تقييم دور الجراحة الرئوية كوسيلة لتقليل كمية أنسجة الرئة المصابة بأمراض مستعصية و تخفيف الحمل البكتيري، وبالتالي تحسين التشخيص. استندت مراجعة هذا السؤال إلى كل من IPD-MA لتقييم فعالية أشكال مختلفة من الجراحة الاختيارية كعامل مساعد في الجمع بين العلاج الطبي ل MDR-TB (87)، وكذلك المراجعة المنهجية و دراسة مستوى تحليل meta (88) (الملحق 7 عبر الإنترنت ؛ [DR-TB، 2016]). تم الحصول على البيانات الديموغرافية والسريية والبكتريولوجية والجراحية والنتائج من مرضى MDR-TB من مؤلفي 26 دراسة أترابية مُشاركة في بيانات الأفراد المرضى البالغين (aIPD) (42). تتكون التحليلات الموزعة في جداول GRADE من ثلاث طبقات تقارن نجاح العلاج (مثل العلاج والانتهاؤ) مع توليفات مختلفة من فشل العلاج والانتكاس و الوفاة وفقدان المتابعة. تم إعداد مجموعتين من هذه الجداول من أجل (1) استئصال رئوي جزئي، و (2) استئصال رئوي تام.

في التحليل الفوقي على مستوى الدراسة الذي فحص جميع أشكال الجراحة معًا، كان هناك تحسن كبير إحصائيًا في نتائج العلاج بين المرضى الذين تلقوا الجراحة. ومع ذلك، عندما تم فحص التحليل التلوي aIPD للمرضى الذين خضعوا لاستئصال الرئة الجزئي استئصال الرئة وأولئك الذين خضعوا لاستئصال رئوي بشكل جزئي مقابل المرضى الذين لم يخضعوا لعملية جراحية، وكان لأولئك الذين خضعوا لاستئصال الرئة الجزئي معدلات أعلى بكثير من الناحية الإحصائية في نجاح العلاج.

<sup>30</sup> وُضعت النتائج في الملحق 1. وهي تشمل: 1. علاج / إكمال بطول نهاية العلاج، 2. تحول الزرع لمدة 6 أشهر، 3. الفشل، 4. الانتكاس، 5. البقاء على قيد الحياة (أو الموت)، 6. ردود الفعل السلبية (شدة، نوع، فئة الجهاز)، و 7. الانضمام إلى العلاج (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام).

هؤلاء المرضى الذين خضعوا لاستئصال الرئة لم يحصلوا على نتائج أفضل من أولئك الذين لم يخضعوا للجراحة. يبدو أن التشخيص كان أفضل عندما تم إجراء استئصال جزئي للرئة بعد تحول الزرع. لم يلاحظ هذا التأثير في المرضى الذين خضعوا لاستئصال الرئة. هناك العديد من المحاذير الهامة لهذه البيانات. من المرجح أن يكون هناك تحيز كبير، لأن المرضى الذين تم تقييمهم على أنهم صالحين للجراحة فقط هم الذين سيخضعون لعملية جراحية. لم يتم إخضاع أي مريض مصاب بفيروس HIV في aIPD لعملية جراحية لاستئصال الرئة. لذلك، لم يكن ممكناً تقييم آثار الجراحة للمرضى المصابين بفيروس HIV و MDR-TB في نفس الوقت. لم تختلف معدلات الوفاة بشكل كبير بين أولئك الذين خضعوا للجراحة مقابل أولئك الذين تلقوا العلاج الطبي فقط. ومع ذلك، يمكن أن تكون النتائج متحيزة لأن خطر الوفاة كان يمكن أن يكون أعلى بكثير بين المرضى الذين تم وصف صلاحيتهم للجراحة لو لم يتم إجراء العمل الجراحي لهم.

## اعتبارات المجموعة الفرعية

من المتوقع أن تعتمد الفوائد النسبية للجراحة بشكل كبير على المجموعات السكانية الفرعية المستهدفة. لا يمكن للتحليل أن يوفر تمييزاً دقيقاً لنوع المريض الذي سيكون الأنسب للاستفادة من التدخل أو تحديد نوع التدخل الذي سيكون ذو فائدة أكبر. من المتوقع أن يكون التأثير معتدلاً عند المريض العادي الذي يعتبر مناسباً للجراحة. كانت احتمالات النجاح للمرضى الذين يعانون من XDR-TB أقل بشكل ملحوظ من الناحية الإحصائية عندما خضعوا لعملية جراحية مقارنة مع المرضى الآخرين (aOR 0.4, 95% CL: 0.2–0.9). من المحتمل أن يكون هذا التأثير متحيزاً، نظراً لأن المرضى الذين خضعوا للجراحة كان من الممكن أن يكون لديهم عوامل أخرى تؤدي إلى نتائج سيئة، والتي لا يمكن تعديلها.

## اعتبارات التنفيذ

يتم النظر في استئصال الرئة الجزئي لمرضى MDR-TB فقط في ظل وجود المرافق الجراحية الجيدة والجراحين المدربين وذوي الخبرة، مع الاختيار الدقيق للمرشحين.

## المراقبة و التقييم

لم تختلف معدلات الوفاة في الـ IPD بالنسبة للنتائج الجراحية بشكل كبير بين المرضى الذين خضعوا للجراحة وأولئك الذين تلقوا العلاج الطبي فقط. لم تكن هناك بيانات كافية عن AES أو المضاعفات الجراحية أو العواقب طويلة الأجل - بعضها قد يكون قاتلاً - للسماح بإجراء تحليل واضح. على الرغم من الحجم غير المعروف للمضاعفات المحيطة بالجراحة، افترضت GDG أن هناك عمومًا فائدة كبيرة من الجراحة.

## القسم 8. العناية و الدعم لمرضى MDR/RR-TB

### توصيات

8.1. يجب توفير التثقيف الصحي والمشورة بشأن المرض و الالتزام بالعلاج للمرضى الذين يتلقون علاج السل (التوصية قوية، و التأكد معتدل الدليل).

8.2. قد يتم تقديم حزمة من تدخلات الالتزام بالعلاج 31 للمرضى الذين يتلقون علاج السل بالتزامن مع اختيار إدارة العلاج المناسب 32 (التوصية شرطية، التأكد منخفض الدليل).

<sup>31</sup> تشمل تدخلات الالتزام بالعلاج بالدعم الاجتماعي مثل الدعم المادي (توفير الغذاء والحواجز المالية ورسوم النقل)، الدعم النفسي، الرصد مثل الزيارات المنزلية أو الاتصالات الصحية الرقمية (مثل الرسائل القصيرة والمكالمات الهاتفية) ومراقبة الأدوية وتعليم الموظفين. يجب أن يتم اختيار التدخلات بناءً على تقييم احتياجات المريض الفردية، وموارد المورد وشروط التنفيذ.

<sup>32</sup> تشمل خيارات إدارة العلاج DOT أو DOT غير اليومية أو VOT أو العلاج غير الخاضع للإشراف.

8.3 قد يتم تقديم أحد أو أكثر من تدخلات الالتزام بالعلاج التالية (التكميلية وليس المتبادلة بشكل حصري) للمرضى الذين يتلقون علاج السل أو لمقدمي الرعاية الصحية:

- (a) المقتطفات 33 و / أو جهاز مراقبة الأدوية الرقمية 34 (التوصية شرطية، اليقين منخفض للغاية في الأدلة)
- (b) دعم مادي 35 للمريض (توصية شرطية، معتدلة اليقين في الأدلة)
- (c) الدعم النفسي 36 للمريض (توصية شرطية، منخفضة اليقين في الأدلة)
- (d) تعليم الموظفين 37 (توصية شرطية، منخفضة اليقين في الأدلة).

8.4 يمكن تقديم خيارات إدارة العلاج التالية للمرضى الذين يتلقون علاج السل:

- (a) ينصح بملاحظة مباشرة للعلاج DOT المجتمعية أو المنزلية أو في المرفق الصحي أو العلاج دون إشراف (التوصية شرطية، يقين معتدل في الأدلة).
- (b) ينصح بملاحظة مباشرة للعلاج DOT التي يديرها مقدمي الرعاية المدربين أو العاملين في مجال الرعاية الصحية أكثر من DOT التي يديرها أفراد الأسرة أو العلاج دون إشراف (التوصية شرطية، يقين منخفض الأدلة للغاية).
- (c) قد يحل العلاج المرتبط بالفيديو (VOT) مكان DOT عندما تكون تقنية الاتصال بالفيديو متاحة، ويمكن تنظيمها وتشغيلها بشكل مناسب من قبل مقدمي الرعاية الصحية والمرضى (التوصية شرطية، يقين منخفض الأدلة للغاية).

8.5 يجب علاج مرضى MDR-TB باستخدام الرعاية المتنقلة بشكل أساسي بدلاً من نماذج الرعاية التي تعتمد بشكل أساسي على العلاج في المستشفيات (توصية شرطية، أدلة الجودة منخفضة جدًا).

8.6 ينصح بنموذج الرعاية اللامركزية على نموذج رعاية مركزي للمرضى في علاج MDR-TB (توصية شرطية، يقين الأدلة منخفض للغاية).

## التبرير و الأدلة

التوصيات في هذا القسم تخص ثلاث أسئلة PICO (أنظر الملحق 1)

**سؤال PICO 10 (DS-TB, 2017)**، عند مرضى السل، هل من المحتمل أن تؤدي أي تدخلات لتعزيز الالتزام بمعالجة السل إلى النتائج المذكورة أدناه؟<sup>38</sup>

**سؤال PICO 7 (DS-TB, 2017)**، هل العلاج الإسعافي، مقارنةً بمعالجة المرضى الداخليين، أكثر أو أقل احتمالاً أن يؤدي إلى النتائج المذكورة أدناه؟<sup>39</sup>

<sup>33</sup> يشير النتائج إلى التواصل مع المريض، بما في ذلك الزيارات المنزلية أو عبر الرسائل النصية القصيرة، والمكالمات الهاتفية (الصوتية).

<sup>34</sup> جهاز مراقبة الدواء الرقمي هو جهاز يمكنه قياس الزمن بين فتح علبة الأقراص. يمكن أن تحتوي شاشة الدواء على تذكيرات صوتية أو إرسال رسالة نصية قصيرة لتذكير المريض بتناول الأدوية، إلى جانب التسجيل عند فتح علبة الحبوب.

<sup>35</sup> يمكن أن يكون الدعم المادي عبارة عن دعم غذائي أو مالي: الوجبات، سلال الطعام، المكملات الغذائية، فساتم الطعام، إعانات النقل، بدل المعيشة، حوافز الإسكان، المكافآت المالية. يعالج هذا الدعم التكاليف غير المباشرة التي يتحملها المرضى أو الحاضرين من أجل الوصول إلى الخدمات الصحية، وربما يحاول التخفيف من عواقب خسارة الدخل المتعلقة بالمرض.

<sup>36</sup> يمكن أن يكون الدعم النفسي جلسات المشورة أو دعم مجموعة الأقران.

<sup>37</sup> يمكن أن يكون توعية الموظفين حول أهمية الالتزام أو الرسم البياني أو التذكير البصري والأدوات التعليمية والوسائل المساعدة لسطح المكتب لاتخاذ القرارات والتذكيرات.

<sup>38</sup> ترد النتائج في الملحق 1. وهي تشمل: 1. الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام). 2. نتائج علاج السل التقليدية: علاج أو إكمال العلاج، الفشل، الانتكاس، الحياة / الموت. 3. ردود الفعل السلبية على أدوية السل (شدة، نوع، فئة الجهاز). 4. التكلفة على المريض (بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة وكذلك على الآخرين مثل النقل، الأجور المفقودة بسبب الإعاقة. 5. تكلفة الخدمات الصحية.

<sup>39</sup> ترد النتائج في الملحق 1. وتشمل: 1. علاج (فشل العلاج). 2. البدء الفوري في العلاج المناسب. 3. تجنب اكتساب أو تضخيم مقاومة الأدوية. 4. البقاء على قيد الحياة (الوفاة بسبب مرض السل). 5. البقاء خاليًا من الأمراض بعد العلاج؛ الحفاظ على علاج (الانتكاس). 6. حالة معلقة حتى يبقى مريض السل متمسكًا بالعلاج (التقصير أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام). 7. التغطية السكانية أو الحصول على العلاج المناسب MDR-TB. 8. لطخة أو تحول الزرع أثناء العلاج. 9. تسارع الكشف عن مقاومة الأدوية. 10. تجنب علاج MDR-TB. 11. التغطية السكانية أو الحصول على تشخيص MDR-TB. 12. منع أو انقطاع انتقال MDR-TB إلى أشخاص آخرين، بمن فيهم المرضى والعاملون في مجال الرعاية الصحية. 13. أقصر مدة ممكنة من العلاج. 14. تجنب السمية وردود الفعل السلبية من الأدوية المضادة للسل. 15. التكلفة المادية للمريض، بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة والتكاليف الأخرى مثل النقل والأجور المفقودة بسبب الإعاقة. 16. اكتشاف علامات وأعراض السل؛ القدرة على استئناف أنشطة الحياة المعتادة. 17. التفاعل بين الأدوية المضادة للسكريات مع الأدوية غير السل. 18. تكلفة برنامج مكافحة السل.

**سؤال PICO 11 (DS-TB, 2017)**, هل من المحتمل أن تؤدي المعالجة اللامركزية ورعاية مرضى السل المقاوم للأدوية المتعددة إلى حد ما إلى النتائج المذكورة أدناه؟<sup>40</sup>

**الإشراف على المعالجة.** حاليًا، تُعرّف منظمة الصحة العالمية DOT بأنها أي شخص يراقب المريض الذي يتناول الأدوية في الوقت الفعلي. لا يحتاج مُراقب العلاج إلى أن يكون عاملاً في مجال الرعاية الصحية، ولكن يمكن أن يكون صديقًا أو قريبًا أو شخصًا عاديًا يعمل مشرفًا على العلاج أو داعماً له. يمكن أيضًا تحقيق DOT من خلال المراقبة الفيديوية وتسجيل الفيديو في الوقت الفعلي. ومع ذلك، في هذه الوثيقة، تشير DOT إلى العلاج الذي يديره شخص آخر تحت الملاحظة المباشرة. تباينت تعريفات الالتزام عبر الدراسات. ومع ذلك، بشكل عام، تم تعريف الالتزام بأنه تناول < 90 ٪ من الأدوية في ظل ظروف المتابعة المباشرة من قبل شخص آخر.

استندت المراجعة المنهجية التي أجريت لدعم هذا الدليل التوجيهي على تجميع بيانات RCTs (96-89) وعلى الدراسات الرصدية (97 - 110)، مع إعطاء الأفضلية لنتائج RCT. وتمت مقارنة نتائج DOT و SAT المقدمة في إطار الممارسة القياسية للسل وبدون أي دعم إضافي. يمكن أن تتم إدارة DOT من قبل عامل الرعاية الصحية أو أحد أفراد الأسرة أو أحد أفراد المجتمع، إما في المنزل أو في العيادة أو المركز الصحي. كانت جلسات DOT تدار بشكل عام يوميًا. ركزت GDG بشكل تفضيلي على بيانات RCT من المراجعة المنهجية. عندما كانت البيانات من RCT محدودة أو غير متوفرة، تم فحص بيانات الدراسة الرصدية وعرض نتائجها. ومع ذلك، يحتاج تفسير الارتباطات إلى توخي الحذر نظرًا لتحديد بيانات الرصد عندما تكون الروابط مقيدة بعوامل مختلفة. في الدراسات القائمة على الملاحظة غير المراقبة، على سبيل المثال، من المرجح أن يتم تعيين DOT للمرضى الذين يعانون من مرض شديد أو أكثر عرضة لعدم الالتزام، أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض أقل شدة أو أكثر التزامًا بمتابعة العلاج يتم تعيين SAT لهم. نفس الشيء قد ينطبق على اختيار موقع DOT، أو مزود DOT أو تداخلات أخرى غيرها في دراسات الأتراب.

عندما تمت مقارنة DOT (العلاج تحت الإشراف المباشري) وحدها مع SAT (العلاج الذاتي)، حصل المرضى الذين كانوا تحت إشراف DOT على معدلات أفضل في نجاح العلاج من ناحية الالتزام، تحول البلغم لمدة شهرين، و معدلات منخفضة لعدم للالتزام بالمتابعة ومقاومة العقاقير المكتسبة. ومع ذلك، كان لمرضى DOT معدلات انتكاس أعلى قليلًا. اعتبرت GDG، بشكل عام، مع أن الأدلة كانت غير مناسبة لإبراز ميزة واضحة لـ DOT وحدها على SAT أو العكس. ومع ذلك، أظهرت الأدلة أن بعض المجموعات الفرعية من المرضى (مثل مرضى السل المصابين بفيروس HIV) مع وجود العوامل التي تؤثر على الالتزام بالعلاج عندهم، من المرجح أن تستفيد أكثر من DOT من باقي المرضى، أو أنواع أخرى محددة تخضع لل DOT (مثل مواقع DOT أو مزود DOT) من المحتمل أن تستفيد بشكل أكثر من غيرها. أظهرت الأدلة أيضًا أنه عندما تلقى المرضى تداخلات الالتزام بالعلاج (على سبيل المثال مجموعات مختلفة من تعليم المريض وتعليم الموظفين والدعم المادي والدعم النفسي والتتبع واستخدام جهاز مراقبة الدواء) بالتزامن مع DOT أو SAT، تحسنت نتائج العلاج بشكل ملحوظ مقارنة بـ DOT أو SAT وحدها (انظر أدناه). كانت دراسات الأتراب متاحة فقط لفحص DOT و SAT لمرضى السل المصابين بفيروس HIV (111-127)، العديد من هذه الدراسات أجريت قبل المعالجة المضادة للفيروسات الفعّالة أو بعد وقت قصير من تعاطي مضادات الفيروسات الفعّالة المبكرة لمرضى السل المصابين بفيروس HIV (123-126). كما ذكر أعلاه، كان بالإمكان إدارة DOT بواسطة مجموعة متنوعة من الأشخاص وسط مجموعة متنوعة من البيئات، بما في ذلك المنازل والعيادات، وأحيانًا، خلال المرحلة الأولية المكثفة للعلاج، و كانت مرحلة تتم في المستشفى. قدمت بعض الدراسات حوافز وعوامل تمكين أو قدمت DOT فقط للأشخاص الذين يُعتبرون أكثر عرضة لخطر توقف المتابعة. كان لدى مرضى السل المصابين بفيروس HIV في SAT معدلات نجاح علاجية مرتفعة، واستكمال العلاج والشفاء. كان لديهم أيضًا معدلات وفيات أعلى وفشل علاج وفقدان للمتابعة. أظهرت الأدلة أن مرضى السل المصابين بفيروس HIV، كمجموعة فرعية، يستفيدون من خدمات DOT أكثر بشكل عام من مرضى السل، وأن SAT وحده لا ينصح به في مرضى السل المصابين بفيروس HIV. قد تؤدي أسباب مثل زيادة معدلات التداخلات الدوائية والأمراض الشديدة في هذه المجموعة إلى أن تقدم DOT ميزة كبيرة على اختبار SAT. تم فحص DOT و SAT أيضًا عند مرضى MDR-TB ضمن المراجعة المنهجية. ومع ذلك، كانت البيانات المتاحة محدودة للغاية من دراسة تلك المجموعات (114). كانت هناك معدلات أعلى من الوفيات وعدم الالتزام وانخفاض معدلات إتمام العلاج لدى مرضى MDR-TB على SAT مقارنة مع أولئك الموجودين على DOT، على الرغم من أن الاختلافات لم تكن كبيرة.

40 النتائج الواردة في الملحق 1. وهي تشمل: 1. الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام). 2. نتائج علاج السل التقليدية: علاج أو استكمال العلاج، والفشل، والانتكاس، والبقاء / الموت. 3. ردود الفعل السلبية من أدوية السل (شدة، نوع، فئة الجهاز). 4. اكتساب (التضخم) من مقاومة العقاقير. 5. التكلفة ل المريض (بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة وكذلك غيرها مثل النقل، والأجور المفقودة بسبب الإعاقة). 6. التكلفة على الخدمات الصحية.



يعتبر VOT أيضًا أكثر مرونة لجدول الأشخاص من خلال تقديم المراقبة الافتراضية في أوقات مختلفة من اليوم. VOT يمكن أن يساعد في تحقيق مستويات أفضل من تفاعل المريض بتكلفة أقل بكثير وأقل إزعاج بالمقارنة مع DOT الشخصي. يمكن استخدام VOT كإضافة، أو كخدمة قابلة للتبديل، أو DOT شخصي أو خيارات إدارة العلاج الأخرى. على سبيل المثال، ليس من المتوقع أن يتلقى المريض VOT كخيار وحيد للإشراف على حالته خلال كامل فترة العلاج. علاوة على ذلك، أصبحت التكنولوجيا المطلوبة لـ VOT (توافر الإنترنت السريعة و الهاتف الذكي) صارت متوفرة بشكل متزايد في المناطق المحدودة الموارد. علاوة على ذلك، خيارات تسليم VOT في تطور مستمر (مثل إمكانية التواصل في الوقت الفعلي بالإضافة إلى الفيديو المسجل)، وبالتالي من المحتمل أن تتطور الأدلة و الممارسات بشكل أكبر في السنوات القادمة، لا سيما من RCTs المستمرة. قد تصبح فوائد VOT أكثر وضوحًا مع الوقت لأن البرامج قادرة على اختيار أشكال VOT التي تلبى احتياجاتها على أفضل وجه. في الواقع، قد يكون التعليم والتدريب المهني مفيدًا بشكل خاص لتخفيف العبء عن نظام الرعاية الصحية في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل.

**مجموعة من التدخلات العلاجية المشتركة.** تم استعراض كل من RCTs و مجموعة من التدخلات المشاركة العلاجية (137-178-172,143). عندما تمت مقارنة المرضى الذين يتلقون التدخلات العلاجية المتكاملة المشتركة مع DOT أو SAT مع أولئك الذين يتلقون DOT أو SAT فقط، وجد أن المرضى الذين تلقوا التدخلات الإلزامية بالعلاج المشترك حصلوا على معدلات أعلى من نجاح العلاج، وإتمامه، و التزموا به، بالإضافة لمعدلات أقل للوفيات والخسائر ككل. كان مزيج أنواع التدخلات المشتركة متنوعاً (الجدول 8.1). وشملت هذه مجموعات مختلفة من تثقيف المريض، تعليم الموظفين، الدعم المادي (مثل الغذاء والحوافز المالية ورسوم النقل والمكافآت للوصول إلى أهداف العلاج)، الدعم النفسي والمشورة. تضمنت التدخلات الإلزامية أيضًا مقتطفات مثل الزيارات المنزلية أو استخدام الاتصالات الصحية الرقمية (مثل الرسائل القصيرة أو المكالمات الهاتفية) و مراقبة الأدوية. يجب اختيار التدخلات على أساس تقييم احتياجات المريض الفردية، وموارد مقدمي الخدمات وشروط تنفيذها.

## 8.1. التدخلات الإلزامية للمعالجة

التدخلات الإلزامية للمعالجة	الوصف
توعية المريض	التثقيف والإرشاد الصحي
توعية الكادر	التعليم، الرسم البياني أو التذكير البصري، الأدوات التعليمية والمساعدات المكتبية لصنع القرار والتذكير.
الدعم المادي	الدعم الغذائي أو المالي مثل الوجبات أو السلات الغذائية و المكملات الغذائية أو قسائم الطعام أو إعانات النقل أو بدل المعيشة أو حوافز الإسكان أو العلاوة المالية يعالج هذا الدعم التكاليف غير المباشرة التي يتحملها المرضى أو الحاضرين في الوصول إلى الخدمات الصحية، ويحاول ربما التخفيف من عواقب خسارة الدخل المتعلقة بالمرض
الدعم النفسي	جلسات المشورة أو دعم مجموعة الأقران
التببع	التواصل مع المريض ، بما في ذلك الزيارة المنزلية أو عبر اتصال الهاتف المحمول مثل الرسائل القصيرة أو المكالمات الهاتفية (الصوتية).
المراقبة الدوائية الإلكترونية	جهاز مراقبة الدواء الرقمي هو جهاز يمكنه قياس الوقت بين عدد المرات التي تفتح فيها علبة الدواء. يمكن لشاشة الدواء إعطاء تذكيرات صوتية أو إرسال رسالة نصية قصيرة لتذكير المريض بتناول الأدوية ، إلى جانب التسجيل عند فتح علبة الدواء.

**التتبع والتدخلات الصحية الرقمية بدلا من VOT.** أدرجت متبوعات متنوعة في RCTs والدراسات الرصدية (171,172,179-191). يمكن أن تشمل هذه التدخلات الرسائل القصيرة، المكالمات الهاتفية، أو التذكيرات الهاتفية الآلية. المرضى الذين فاتتهم المواعيد أو فشلوا في إحضار الأدوية الخاصة بهم، تلقوا رسائل تذكير أو زيارات منزلية من قبل العاملين في مجال الرعاية الصحية. كما تم استخدام أجهزة مراقبة الأدوية و أنظمة الكمبيوتر في العيادة لمساعدة العاملين في مجال الرعاية الصحية في تعقب المرضى. يمكن لأجهزة مراقبة الأدوية قياس الوقت بين فتح علبة الحبوب أو إعطاء تذكيرات صوتية أو إرسال رسائل تذكير عبر الرسائل القصيرة لتناول الأدوية. كانت هناك معدلات أعلى من نجاح العلاج، الالتزام بالعلاج وتحول الزرع في شهرين، وانخفاض معدلات الوفيات، وفقدان المتابعة، واكتساب مقاومة العقاقير، إما من خلال الزيارات المنزلية أو الاتصال عبر الهاتف المحمول (الرسائل القصيرة أو المكالمات الهاتفية). عندما تم فحص تدخلات الهاتف المحمول (SMS أو مكالمات هاتفية) بشكل منفصل، كانت هناك معدلات أعلى من نجاح العلاج، والشفاء وتحول البلغم بعد شهرين، وانخفاض معدلات فشل العلاج، وفقدان المتابعة، وسوء الالتزام و نتائج غير مرغوبة مع الهاتف المحمول و التذكير بدلا من عدم التدخل. كان لدى مراقبي الأدوية معدلات أفضل من الالتزام والنتائج الجيدة، كما أظهرت التدخلات من مراقبي الرسائل القصيرة والأدوية تقيداً أفضل مقارنة بعدم التدخل. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن عددًا صغيرًا فقط من الدراسات كان متاحًا لجميع التدخلات الصحية الرقمية. مع جميع التدخلات الرقمية و القائمين عليها، بما في ذلك VOT، يجب الحفاظ على دعم المريض وقدرة المريض على التفاعل مع العاملين في مجال الرعاية الصحية. في الواقع، ينبغي اعتبار هذه التدخلات أدوات لتمكين التواصل بشكل أفضل مع مقدم الرعاية الصحية بدلاً من الاستعاضة عن محفزات الالتزام الأخرى. في الممارسة العملية، من المتوقع أن تحل الرسائل النصية القصيرة والمكالمات الهاتفية و VOT محل DOT شخصياً لفترات زمنية معينة بدلاً من المدة بأكملها و من المتوقع كذلك أن تعزز الأساليب التي تركز على المريض. يمكن أن تزيد تدخلات الهاتف المحمول و VOT من العدالة الصحية إذا تم تقليل الحاجة إلى السفر إلى العيادة الصحية أو إلى منزل المريض. ومع ذلك، فإن قدرة المرضى على المشاركة في هذه البرامج تعتمد على المرضى الذين يعيشون في منطقة ذات بنية تحتية جيدة للاتصالات.

**الدعم المادي للمرضى.** تم فحص آثار الدعم المادي مع كلا من RCTs (150-153) والدراسات القائمة على الملاحظة (-159,192). وشملت التدخلات إعطاء وجبات مع DOT، فساتم الطعام الشهرية، وسلال غذائية، المكملات الغذائية والفيتامينات. يعد الدعم الغذائي للمرضى وأفراد الأسرة حافزاً مهماً لمرضى السل كما أنه يساعد على حماية المرضى من التكالييف المأساوية المرتبطة بالسل. و مع أن الغذاء قد يكون حافزاً، لكنه قد يحسن النتائج بيولوجياً أيضاً بسبب انخفاض سوء التغذية وما يترتب على ذلك من تحسن في وظائف المناعة. الدعم المادي قد يكون هو الدعم المالي على شكل حوافز مالية، إعانات النقل، بدل المعيشة، حوافز الإسكان أو العلاوات المالية بعد بلوغ أهداف العلاج. وجد أنه كانت هناك معدلات أعلى من نجاح العلاج، والمعافاة وتحول البلغم عند المرضى الذين تلقوا الدعم المادي، وانخفاض معدلات فشل العلاج وفقدان المتابعة عن المرضى الذين لم يتلقوا الدعم المادي. تجدر الإشارة إلى أن جميع هذه الدراسات كانت في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، لذلك يفترض أن هذه الحوافز كانت ذات قيمة كبيرة للمرضى ضمن هذه الإعدادات. ومع ذلك، فإن الدعم المادي سيكون ذا قيمة كبيرة لمرضى السل حتى في البلدان ذات الدخل المرتفع، وخاصة في البلدان التي ليس لديها نظام رعاية اجتماعية جيد، لأن مرض السل هو مرض الفقر. وجدت الدراسات في هذه المراجعة أن الدعم المادي كان يُعطى عادةً للمجموعات الأكثر ضعفاً، وبالتالي يُفترض أن العدالة الصحية قد تحسنت من خلال هذا التدخل. ومع ذلك، إذا لم يتم تطبيق هذه الحوافز بشكل منصف، فقد تزداد الفوارق الصحية. من المرجح أن يعتمد توزيع الدعم المادي على سياق البلد وقد يكون له تأثيرات مختلفة داخل البلدان وفيما بينها.

**تنقيف المرضى أو الإرشاد التربوي.** شمل تحليل فائدة تنقيف المريض المتضمنة RCTs (145-148) ودراسة قائمة على الملاحظة (156). كان لدى المرضى الذين تلقوا التعليم أو الإرشاد التعليمي معدلات نجاح أكبر للعلاج وإتمامه، الالتزام بالمعالجة، معدلات منخفضة من الخسارة للمتابعة. تجدر الإشارة في هذه الحالة إلى أن "الإرشاد" يشير إلى الإرشاد التعليمي وليس الإرشاد النفسي. يمكن أن يشمل ذلك تعليم المريض الشفوي أو المكتوب عن طريق العاملين في مجال الرعاية الصحية أو الصيادلة. يمكن أن يكون التعليم لمرة واحدة عند الخروج من المرحلة المكثفة للعلاج أو في كل عرض تقديمي لرعاية المتابعة. قد تشمل الجلسة التعليمية عامل الرعاية الصحية فقط أو قد تشمل الشبكة الاجتماعية للمرضى وأفراد الأسرة. من المهم التأكد من أن التعليم والإرشاد يتمان بطريقة ثقافية مناسبة. بالإضافة إلى ذلك، قد تتطلب المجموعات السكانية المهمشة جهوداً تعليمية خاصة.

**تعليم الموظفين.** قد يشمل تعليم الموظفين تدريب الأقران ، وسائل مساعدة بصرية للمساعدة في بدء المحادثات مع المرضى، وأدوات أخرى للمساعدة في صنع القرار والتذكير، وتعليم العاملين في المختبر. تم فحص هذا التدخل في كل من RCTs والدراسات الرصدية (149,150,199,200). كانت هناك معدلات نجاح أعلى للعلاج ومعدلات وفيات وفقدان أقل قليلاً للمتابعة بعد تعليم الموظفين. من خلال تحسين تعليم الموظفين، من المحتمل أن يتحسن علاج المرضى وأن يخف الأثر بالعار الذي قد يتعرض له العاملون في مجال الرعاية الصحية تجاه المرضى، لأن العاملين في مجال الرعاية الصحية يفهمون بشكل أفضل مرض السل وعلاج السل.

**الدعم النفسي.** كان الدعم النفسي متنوعًا ويمكن أن يشمل مجموعات المساعدة الذاتية، استشارات الإقلاع عن الكحول ونوادي السل (137,155,201). كان لدى المرضى الذين حصلوا على الدعم النفسي معدلات أعلى في إكمال العلاج والشفاء، وكذلك انخفاض معدلات فشل العلاج وفقدان المتابعة. ومع ذلك، كان لدى GDG مخاوف بشأن حدوث التباس في هذه الدراسات بسبب شدة المرض في المجموعات التي تتلقى الدعم. بالإضافة إلى ذلك، لم يكن تخصيص المرضى لمجموعات الدعم عشوائيًا دائمًا. عند النظر في هذه البيانات، تجدر الإشارة إلى أن أنواع الدعم النفسي واسعة جدًا وقد لا يتم تمثيلها بشكل كافٍ في هذه المراجعة. لتحقيق أقصى قدر من العدالة الصحية، يجب أن يستهدف الدعم النفسي الفئات الأكثر تهميشًا.

**الرعاية الجوّالة.** تمت مقارنة النتائج المستخلصة من نماذج رعاية مرض MDR-TB والتي تعتمد بشكل أساسي على العلاج الجوّال القائم على العيادة مع أولئك الذين يستخدمون علاج المرضى الداخليين في المستشفيات بشكل أساسي. جاءت البيانات المستخدمة من دراسات الفعالية من حيث التكلفة في أربعة بلدان (إستونيا والاتحاد الروسي [تومسك أوبلاست] (202) ، بيرو (203) والفلبين (204)). ولم يسمح تصميم هذه الدراسات الرصدية كثيرًا بإجراء مقارنة مباشرة الآثار بين نماذج الرعاية. بالنظر إلى أن أيا من الدراسات كانت RCTs الدراسات العشوائية المتحكم بها، اعتُبرت الأدلة ذات جودة منخفضة للغاية. تم تصميم نموذج الفعالية من حيث التكلفة لجميع الدول الأعضاء في منظمة الصحة العالمية الممكن اشتراكها في تحليل احتمالي للبيانات من البلدان الأربعة (205).

تم وضع قيمة عالية للحفاظ على الموارد وعلى نتائج المرضى مثل منع الوفاة و انتقال مرض MDR-TB نتيجة للتأخر في التشخيص وعلاج المرضى الداخليين. يجب أن يكون هناك دائمًا توفر لمرفق احتياطي لاستقبال المرضى الذين يحتاجون إلى إيواء كمرضى داخليين. قد يكون ذلك ضروريًا لمجموعات من المرضى المعرضين لخطر معين، مثل الأطفال أثناء المرحلة المكثفة، الذين قد يكون من بينهم من هو بحاجة إلى مراقبة دقيقة لفترة معينة من الزمن.

**الرعاية اللامركزية.** مع توسع استخدام Xpert MTB / RIF، سيتم تشخيص المزيد من المرضى وتسجيلهم في علاج MDR-TB. يعد تقديم العلاج والرعاية في مرافق الرعاية الصحية اللامركزية طريقة عملية لتوسيع نطاق العلاج والرعاية للمرضى المؤهلين للعلاج MDR-TB. لذلك، تم إجراء مراجعة منهجية لعلاج ورعاية مرضى MDR-TB المصابين بالبكتريا أو الذين تم تشخيصهم سريريًا في النظم اللامركزية مقابل الأنظمة المركزية لجمع الأدلة حول ما إذا كان من المحتمل أن تتعرض جودة العلاج والرعاية إلى خطر بسبب اتباع نهج لا مركزي. وقد تم تحليل البيانات من كل من الدراسات العشوائية المتحكم بها RCTs والدراسات الرصدية، ومعظمهم من البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل (201,206–213). قدمت المراجعة قيمة إضافية للتوصية الواردة في المبادئ التوجيهية السابقة (2) بشأن العيادات المتنقلة المشابهة لنماذج الرعاية في المستشفى لمرضى MDR-TB، حيث تم فحص الأدلة فقط لعلاج ورعاية المرضى خارج أو داخل المستشفيات. في المراجعة، تم تعريف الرعاية اللامركزية على أنها الرعاية المقدمة في المجتمع المحلي حيث يعيش المريض، من خلال المراكز الصحية غير المتخصصة أو البعيدة المتطرفة، من قبل عاملين في مجال الصحة المجتمعية أو الممرضات، أو الأطباء غير المختصين، أو المتطوعين المجتمعيين أو أنصار العلاج.

يمكن أن تُمنح الرعاية في أماكن محلية أو في منزل المريض أو في مكان عمله. تشمل العلاج والرعاية DOT ودعم المرضى، بالإضافة إلى الحقن خلال المرحلة المكثفة. في هذه المجموعة، تم قبول مرحلة وجيزة من العلاج في المستشفى لمدة تقل عن شهر واحد للمرضى الذين كانوا في حاجة إلى المرحلة الأولية من العلاج أو عندما كان لديهم أي مضاعفات من العلاج. تم تعريف الرعاية المركزية على أنها علاج المرضى الداخليين والرعاية التي تقدمها فقط مراكز أو فرق DR-TB المتخصصة طوال المرحلة المكثفة من العلاج أو حتى تحول الزرع أو اللطخة. بعد ذلك، يمكن للمرضى الحصول على الرعاية اللامركزية. وعادة ما يتم تقديم الرعاية المركزية من قبل أطباء متخصصين أو ممرضات ويمكن تشمل العيادات الخارجية المركزية (مرافق العيادات الخارجية الموجودة في أو بالقرب من موقع المستشفى المركزي).

وأظهر تحليل البيانات أن نجاح العلاج وفقدان للمتابعة قد تحسنا مع الرعاية اللامركزية مقارنة مع الرعاية المركزية. كما أظهرت مخاطر الوفاة وفشل العلاج الحد الأدنى من الاختلافات بين المرضى الذين يخضعون للرعاية اللامركزية والرعاية المركزية.

كانت هناك بيانات محدودة عن ردود الفعل السلبية، الالتزام، ومقاومة العقاقير المكتسبة والتكلفة. تم تضمين كل من الأشخاص المصابين بفيروس HIV والأشخاص السلبيين لفيروس HIV في الدراسات المُراجعة ومع ذلك، فإن الدراسات لم تُطابق المرضى وفقا لحالة فيروس نقص المناعة البشرية. كان هناك بعض النقاش بشأن جودة البيانات. أعربت GDG عن مخاوفها من أن العاملين في مجال الرعاية الصحية ربما اختاروا لمجموعات الرعاية المركزية هؤلاء المرضى الذين اعتقدوا أن لديهم تشخيص أسوأ. لم تقم أياً من تلك الدراسات بالسيطرة على الخطر من التحيز.

## إعتبرات المجموعة الفرعية

**إدارة العلاج.** على الرغم من أن الأدلة التي تمت مراجعتها لم تسمح بالتوصل لاستنتاجات كثيرة حول مزاي DOT على SAT في إدارة العلاج، ضمن تحليل مجموعة فرعية لمرضى السل المصابين بفيروس HIV، أظهرت DOT فائدة واضحة مع نتائج العلاج المحسنة بشكل ملحوظ. قد لا تكون DOT مفيدة لجميع المرضى، ولكن على الأغلب أن لها فائدة أكبر عند مجموعات فرعية معينة من مرضى السل. بصرف النظر عن مرضى السل لحاملي فيروس HIV، فإن عوامل أو مجموعات أخرى من المرضى الذين كانوا أكثر التزاماً بالعلاج لذلك فإن DOT لم تكن ضمن نطاق مراجعتهم المنهجية.

**الرعاية اللامركزية.** قد لا تكون الرعاية اللامركزية مناسبة للمرضى الذين يعانون من مرض السل الشديد، أو أشكال العدوى الشديدة من المرض، أو الأمراض الخطيرة المصاحبة أو أولئك الذين يشكل الالتزام بالعلاج لهم مشكلة. يجب الحفاظ على تدابير حماية سلامة المرضى في نظم علاج MDR-TB، وخاصة تلك التي تحتوي على أدوية جديدة أو حديثة في العيادات الخارجية. يجب ألا تمنع هذه التوصيات الخاصة بالرعاية اللامركزية دخول المستشفى إذا كان ذلك مناسباً. لم تشمل هذه المراجعة المرضى الذين يحتاجون إلى رعاية جراحية.

## إعتبرات التنفيذ

**تدخلات تعزيز الالتزام بالعلاج.** بما أن الإشراف على العلاج وحده لا يعتبر كافياً لضمان الحصول على نتائج جيدة لعلاج السل، يجب توفير إجراءات إضافية للالتزام بالعلاج. يجب توفير التوعية الكافية لجميع المرضى الذين يتلقون علاج السل. يجب أيضاً تقديم حزمة من الإجراءات الملزمة بالعلاج لأولئك المرضى. يجب اختيار تلك التدخلات على أساس تقييم احتياجات المريض الفردية، وموارد مقدم الرعاية وشروط التنفيذ. فيما يتعلق بالتدخلات الهاتفية أو بمساعدة الفيديو، قد يكون هناك تردد في استخدام التكنولوجيا الجديدة، مما يجعل التنفيذ أكثر صعوبة. قد تكون هناك مخاوف تتعلق بالخصوصية المحيطة بأمان بيانات الهاتف، لذلك يجب مراعاة التشفير وغيرها من التدابير لحماية الخصوصية. تعتمد إمكانية تنفيذ هذه الأنواع من التدخلات على البنية التحتية للاتصالات وتوفر الهاتف وتكاليف التوصيل. بدأت العديد من المؤسسات برامج مثل هذه، لذا فقد تجد برامج السل أنه من المفيد التعاون والتواصل مع برامج تقديم الخدمات الطبية الأخرى التي أقامت بالفعل بنية تحتية. قد يكون هناك إجماع من جانب المنفذين (مثل الحكومات الوطنية أو المحلية، والشركاء في مجال الصحة) لدفع ثمن الحوافز. قد يكون المنفذون أكثر استعداداً لدفع تكاليف الدعم المادي للمجموعات الفرعية الأصغر ذات المخاطر العالية بشكل خاص (مثل مرضى MDR-TB). ومع ذلك، فإن أحد مكونات استراتيجية القضاء على السل (206) هو توفير "الحماية الاجتماعية وتخفيف حدة الفقر" لمرضى السل. يدعو هذا الدليل على وجه التحديد إلى ضرورة اتخاذ تدابير "لتخفيف عبء فقدان الدخل والتكاليف غير الطبية للسعي إلى الرعاية والبقاء فيها". تشمل هذه الحماية المقترحة مدفوعات الرعاية الاجتماعية والقسائم والسلل الغذائية. تدعم ميزة الدعم المادي الموجودة في هذه المراجعة جميع ما سبق ذكره ضمن استراتيجية القضاء على السل (206). لتوزيع الدعم المادي، يجب أن تكون البنية التحتية الحكومية و / أو المنظمات غير الحكومية موجودة، بما في ذلك آليات مكافحة الغش (مثل وثائق الهويات الشخصية الموثوقة) والمحاسبة المناسبة لضمان توزيع الحوافز بشكل منصف على الناس الذين يحتاجون إليها أكثر. يجب على الدول اختيار الحوافز الأكثر ملاءمة لوضعها.

**إدارة العلاج.** يتمتع DOT المستند إلى المجتمع أو في المنزل بمزايا أكثر من DOT المستند إلى المرفق الصحي، على الرغم من أن أفراد الأسرة يجب ألا يكونوا الخيار الأول أو الوحيد لإدارة DOT. يتم توفير DOT بشكل أفضل في المنزل أو في المجتمع ومن قبل مقدمي الرعاية المدربين أو العاملين في مجال الرعاية الصحية. قد تكون هناك تحديات في توفر DOT في المجتمع أو المنزل من قبل العاملين في الرعاية الصحية بسبب الحاجة إلى زيادة عدد العاملين في الرعاية الصحية المطلوبة وزيادة تكاليف وقت الموظفين و الحاجة إلى السفر اليومي إلى منزل المريض. توفير DOT في المجتمع أو في المنزل من قبل أشخاص عاديين مدربين محليين يكون أكثر جدوى. قد يكون خيار مزيج من مزود الرعاية الصحية وعامل الرعاية العام لتوفير DOT المجتمعية أو المنزلية متاحاً أيضاً. من المرجح أن يكون DOT المجتمعي أو المنزلي مقبولاً ومتاحاً للمرضى أكثر من الأشكال الأخرى من DOT. ومع ذلك، قد تستمر الاتهامات بالعار في أن تكون مشكلة كبرى في DOT المجتمعية أو المنزلية. قد يكون وجود عامل رعاية صحية يأتي بانتظام إلى منزل المريض جالباً للعار والشعور بأنه "مراقب" قد يُضعف المرضى. قد تكون الأشكال الأخرى من DOT (مثل التي يديرها صديق مقرب أو صديق مقرب عاطفياً) أكثر قبولاً ولكن قد تظل جالية للعار. نظرًا لديناميات الاجتماعية المعقدة للعائلة، قد لا يكون أفراد الأسرة دائمًا أفضل الأشخاص الذين يشرفون على العلاج، ويجب تحليل مدى ملاءمة المشرفين على الالتزام بالمعالجة بعناية في كل سياق وطني أو محلي. إذا كان أفراد الأسرة هم من سيوفرون نقطة DOT، فيجب تحديد هوية هؤلاء الأشخاص وتدريبهم بعناية. لا تزال هناك حاجة إلى إشراف إضافي من الداعمين المحليين أو العاملين في مجال الرعاية الصحية، حيث لا يمكن الاعتماد على أفراد الأسرة كخيار وحيد للرعاية. و سيبقى المرضى بحاجة إلى الدعم الاجتماعي، حتى إذا كان أفراد الأسرة هم من يقدمون DOT. يجب أن يؤخذ في الاعتبار تقييم عوامل الخطر المحتملة لضعف الالتزام من قبل العاملين في مجال الرعاية الصحية في بداية العلاج من أجل تحديد خيار إدارة العلاج الذي يجب وضعه للمريض. قد تستفيد بعض مجموعات المرضى الذين تقل لديهم احتمالية الالتزام بالمعالجة من DOT أكثر من غيرها. هناك عامل آخر يجب مراعاته عند اختيار إدارة العلاج وهو أن بعض المرضى الذين يعانون من مسؤوليات العمل أو الأسرة غير المرنة قد لا يكونون قادرين على القيام بـ DOT. يجب توفير أي خيار من خيارات إدارة العلاج المقدمة للمريض بالافتقار مع الرعاية الطبية المناسبة، بما في ذلك الاستلام المنتظم للأدوية السل، والاستشارات مع الطبيب أو غيره من العاملين في مجال الرعاية الصحية عند الضرورة، وعلاج السل مجاً، و تزويد المريض بالمعلومات الأساسية عن علاج السل.

**الرعاية الجواله (العيادات المتنقلة).** تختلف التكلفة على نطاق واسع عبر الإعدادات النموذجية. كانت تكلفة كل سنة من العمر المعدل حسب الإعاقة (DALY) التي تم تجنبها بواسطة نموذج متنقل في مكان ما، أعلى في بعض الأحيان من التكلفة لكل DALY التي تم تجنبها بواسطة نموذج الاستشفاء في مكان آخر. ومع ذلك، كانت تكلفة DALY التي تم تجنبها في إطار الرعاية القائمة على العيادات الخارجية أقل مقارنة بالرعاية القائمة على البقاء في المشفى عند الغالبية العظمى (على الأقل 90%) من الإعدادات التي تم تصميم نموذج الفعالية من حيث التكلفة منها. يرتبط التباين في الفعالية من حيث التكلفة بين الأوضاع مع التباين في تكلفة خدمات الرعاية الصحية العامة وغيرها من التكاليف غير المتعلقة بالأدوية بشدة. على الرغم من القيود المفروضة على البيانات المتاحة، لم يكن هناك دليل يتعارض مع التوصية والتي أشارت إلى أن العلاج في نموذج الرعاية في المستشفى يؤدي إلى نتائج علاجية ملائمة و جيدة. يمكن تحسين الفعالية من حيث التكلفة الإجمالية لرعاية المريض الذي يتلقى علاج MDR-TB من خلال نموذج جوال. وتشمل الفوائد انخفاض استهلاك الموارد، تجنب العديد من الوفيات، على الأقل بين الحالات الأولية والثانوية مقارنة بالحالات التي تم تحويلها للمشفى. تستند هذه النتيجة إلى العلاج الإسعافي القائم على العيادة المتنقلة (يحضر المرضى إلى مرفق الرعاية الصحية)؛ في بعض الظروف، قد يؤدي حضور المعالجة إلى المنزل (التي يقدمها عامل في المجتمع) إلى تحسين فعالية التكلفة بدرجة أكبر. لا يمكن توقع الاستفادة من تقليل انتقال العدوى إلا في حالة وجود تدابير مناسبة لمكافحة العدوى في كل من المنزل والعيادة. يمكن التقليل التعرض المحتمل للأشخاص المصابين بالعدوى عن طريق الحد من أو تجنب دخول المستشفى حيثما أمكن ذلك، وتقليل عدد زيارات العيادات الخارجية، وتجنب الاكتظاظ في الأجنحة ومناطق الانتظار، وإعطاء الأولوية لتهيئة الرعاية المجتمعية لإدارة السل (214). كان النظام المستخدم في إحدى الدراسات التي أجريت على الرعاية الجواله في الوقت لم يتم فيه تحسين توليفات الأدوية بعد، وبالتالي فإن النتائج المحققة ربما كانت أدنى من تلك التي يمكن الحصول عليها باستخدام الأنظمة العلاجية المستخدمة وبالتالي فإن النتائج المحققة ربما كانت أدنى من تلك التي يمكن الحصول عليها باستخدام الأنظمة العلاجية المستخدمة اليوم. قد يكون قبول المرضى الذين لا يحتاجون ذلك في المستشفيات عواقب اجتماعية ونفسية مهمة يجب مراعاتها.

قد يكون هناك بعض العوائق الهامة التي تحول دون الوصول إلى الرعاية الجواله، بما في ذلك المسافة التي يجب قطعها بالسفر والتكاليف الأخرى للمرضى الأفراد. يجب تجنب تحويل التكاليف من مزود الخدمة إلى المريض، وقد يلزم أن يصاحب التنفيذ عوامل التمكين المناسبة. بينما من المتوقع أن يؤدي إعطاء المرضى العلاج المناسب إلى تقليل الحمل البكتيري و تقليل انتقال مرض السل DR-TB، إلا أن تدابير مكافحة العدوى الخاصة بالتدابير المنزلية والمستندة إلى العيادة يجب أن تكون جزءًا من نموذج رعاية متنقل لتقليل خطر انتقال العدوى في الأسر والمجتمع والعيادات. سيتعين على برامج مكافحة السل التفكير فيما إذا كانت قادرة على إعادة تخصيص الموارد من المستشفى إلى دعم الرعاية الإسعافية من أجل إجراء التغييرات اللازمة لإدارة المرضى. سيؤثر الاختيار بين هذه الخيارات على جدوى تنفيذ التوصية في برنامج معين.

**الرعاية اللامركزية.** يجب أن تحتوي برامج مكافحة السل الوطنية على إرشادات موحدة بشأن تعريف المرضى مؤهلين للحصول على الرعاية اللامركزية. يجب إعطاء ما يفضله المريض قيمة عالية عند اختيار الرعاية المركزية أو اللامركزية. تتطلب الرعاية اللامركزية لمرضى MDR-TB الإشراف المناسب على العلاج وتثقيف المريض والدعم الاجتماعي وتدريب الموظفين وممارسات مكافحة العدوى وضمان الجودة. ينبغي النظر في خيارات الإشراف الأمثل على العلاج وتدخلات الالتزام بالعلاج الموصى بها في هذا القسم لمرضى MDR-TB على الرعاية اللامركزية.

تناولت العديد من الدراسات في المراجعة تكاليف العلاج. ومع ذلك، وُجد أن تقديرات التكلفة تختلف على نطاق واسع ومن غير الممكن تقديم توصيات محددة على أساس التكلفة. من المرجح أن تختلف احتياجات الموارد لأن برامج علاج السل شديدة التباين، لذلك تختلف تكاليف هذه البرامج في مختلف البلدان. أثار GDG عدة قضايا للنظر في برامج السل. على الرغم من أنه يُعتقد عمومًا أن دخول المشفى يكلف أكثر من رعاية العيادات الخارجية، فإن تكاليف برامج العيادات الخارجية الجيدة قد تكون كبيرة أيضًا. بالإضافة إلى ذلك، قد تختلف تكاليف العيادات الخارجية بشكل كبير وفقًا للخدمات المقدمة. الإجراء الذي قد توفره تكاليف الرعاية اللامركزية هو أن المرضى قد يكونوا قادرين على تلقي العلاج بشكل أسرع. تشمل الفوائد المالية للرعاية اللامركزية هو العثور على المرضى قبل مرضهم الشديد واحتياجهم إلى مزيد من الرعاية الطبية، في حين أن علاج الأشخاص قبل انتقال السل إلى مختلف جهات الاتصال سيكون من الفوائد الصحية العامة.

إذا كان المريض يعيش مع شخص من المجموعة المعرضة للخطورة الشديدة، مثل فيروس PLHIV أو طفل صغير، قد تحدث هناك مضاعفات من إرسال المريض إلى المنزل للعلاج. ومع ذلك، فإن الخطر المعرضة له هذه المجموعات يتنوع بشكل كبير اعتمادًا على ما إذا كان برنامج السل يوفر علاجًا وقائيًا للأشخاص المعرضين للخطر. الدراسات التي تشمل علاج MDR-TB الوقائي ما زالت مستمرة.

هناك مشكلة أخرى في التنفيذ يجب مراعاتها وهي أنه قد يكون من غير القانوني في بعض الحالات علاج مرضى MDR-TB في بيئة لا مركزية، خاصةً عندما يتضمن العلاج الحقن. هذه المخاوف القانونية تحتاج إلى معالجة.

# أولويات البحث

بالإضافة إلى تلخيص الأدلة المتاحة، كشفت المراجعات التي أجريت لهذه المبادئ التوجيهية الموحدة عدة فجوات في المعرفة الحالية حول المجالات الحرجة في علاج و رعاية DR-TB. حاز تأثير الدراسات التي أجريت للمرضى بشكل عام على تصنيف يقين منخفض أو منخفض جدًا ، و ذلك أحد الأسباب الرئيسية لكون معظم التوصيات الواردة في هذه الإرشادات مشروطة. بعض الثغرات ما زالت مستمرة من الإرشادات السابقة لعلاج TB (6) و قد تمت الإشارة إليها مسبقاً. عند الانتهاء من نظام GRADE (الدليل -إلى- القرار)، كان هناك نقص في الدراسات حول كيفية تقييم المرضى ومقدمي الرعاية وغيرهم من أصحاب المصلحة لخيارات ونتائج العلاج المختلفة، مثل الوقت اللازم لتحول البلغم، العلاج، فشل العلاج والانتكاس، الوفاة و SAEs. إن بحوث التنفيذ، ودراسات استخدام الموارد، التكلفة الإضافية، القبول، الجدوى، الإنصاف العلاجي، قيم وتفضيلات المرضى والعاملين في مجال الرعاية الصحية، وإدراج مؤشرات نوعية الحياة ستكون ذات صلة بالعديد من الأسئلة ذات الأولوية في الإدارة البرنامجية ل DR-TB.

يتم تجميع أولويات البحث التي تم تحديدها بواسطة GDGs المتتالية حسب الأقسام المعنية في هذه الإرشادات، على الرغم من أن عددًا منها مترابط.

## القسم 1. أنظمة مرض السل المقاوم للأيزونيازيد

أصبح من الممكن تطوير التوصيات الحالية من خلال توافر تقرير عالمي عن Hr-TB IPD. كما هو الحال في تحليلات ملف المريض الشخصي IPD الأخرى التي أُجريت لإبلاغ منظمة الصحة العالمية بإرشادات العلاج في السنوات الأخيرة، سهل تحليل Hr-TB IPD مقارنة مجموعات المرضى المختلفة ، بالإضافة إلى بعض التعديلات على المتغيرات المشتركة و منح تفسير أفضل للنتائج (43). من المهم للباحثين والبرامج الوطنية مواصلة المساهمة في توفير سجلات المرضى لـ Hr-TB IPD لأهمية قيمتها كمصدر للمعلومات التي تساعد في وضع سياسة العلاج المستقبلية.

تجدد الإشارة إلى أن جميع التوصيات كانت مشروطة وكانت تستند إلى يقين منخفض للغاية في تقدير التأثير. وبالتالي، هناك حاجة إلى مزيد من البحوث لإبلاغ نخبة السياسات الحاجة لتحسين علاج Hr-TB. حددت GDG أولويات البحث المختلفة، بما في ذلك ما يلي:

- الحاجة إلى RCTs التجارب العشوائية المتحكم بها، تقوم بتقييم فعالية وسلامة ومدى نجاح الأنظمة في علاج Hr-TB، وترصد الحالات ذات المقاومة الإضافية للأدوية مثل إيثامبوتول أو بيرازيناميد (على سبيل المثال مقاومة polydrug).
- القيام بالمزيد من الأبحاث لتوضيح الفوائد والمخاطر المحتملة للعلاج بجرعات كبيرة من أيزونيازيد.
- دراسات عالية الجودة حول تحسين تكوين ومدة الأنظمة لدى الأطفال والبالغين، وخاصة الجرعات العالية من أيزونيازيد، الفلوروكينولون، وأدوية الخط الثاني الأخرى بالإضافة إلى تقليل مدة بيرازيناميد.
- القيام بدراسات نمذجة لتقدير العدد اللازم للمعالجة للاستخدام التجريبي لنظام Hr-TB، وتحقيق التوازن بين المخاطر على الفوائد.
- القيام بدراسات عالية الجودة على إطالة العلاج بين الأفراد المصابين بفيروس HIV.
- القيام بدراسات عالية الجودة لتقييم نظم السل خارج الرئة أو المنتشرة.
- جدوى تطوير FDCs المشاركة الدوائية الثابتة في حبة واحدة لل REZ فقط (مع أو بدون دمج levofloxacin).
- مراقبة استجابة المريض عن طريق النمط الوراثي لمقاومة أيزونيازيد (مثل katG مقابل طفرات inhA)، إما في مريض فردي أو توزيع الأنماط الوراثية في مجتمع ما.
- الفعالية من حيث التكلفة لمختلف الطرق المتبعة في اختبار التحسس الدوائي DST، بما في ذلك الاختبار السريع لجميع مرضى السل لكل من مقاومة أيزونيازيد وريفامبيسين قبل بدء العلاج.

- إجراء بحوث عمل تشاركية داخل المجتمعات ومع أصحاب مصالح مختلفة (مثل الممارسين الميدانيين والعاملين في المجتمع) لاستكشاف العوامل الاجتماعية والثقافية التي يمكن أن تسهل الالتزام بالعلاج والتأثير على النتائج.
- تأثير الفلوروكينولونات / مقاومة الأدوية المختلفة أيزونيازيد على نتائج العلاج.
- دقة تشخيص LPAs الخط الثاني عند المرضى الذين يعانون حساسية ريفامبيسين.

## القسم 2. تكوين أنظمة MDR-TB الأطول.

- المزيج الأمثل من الأدوية وتصميم النظام للبالغين والأطفال الذين يعانون من MDR / RR-TB مع أو بدون مقاومة إضافية للعوامل الرئيسية.
- الدراسات العشوائية المسيطر عليها RCTs وخاصة التي تنطوي على أدوية ونظم جديدة، لا تزال نادرة. أدى إصدار نتائج التجارب الأولى من المرحلة الثالثة لمرض MDR-TB إلى نقاش كبير حول أهمية المعالجة السريرية للنظام العلاجي ونقاط نهاية العلاج المختارة لهذه الدراسات، والتي تتطلب في بعض الأحيان تحليل إضافي خارج البروتوكول للبيانات لاستكشاف إمكانات القيمة المضافة للتدخلات التجريبية.
- إدراج نتائج منفصلة للفئات الفرعية الرئيسية في RCTs والإبلاغ عنها بشكل منفصل، وخاصة للأطفال والنساء الحوامل والمرضعات والأفراد المصابين بفيروس HIV في العلاج.
- دراسات الحرائك الدوائية والسلامة لتحديد الجرعات المثلى من الأدوية (خاصةً في الحمل) وتأثير المعالجة الخارجية لأشكال الجرعات الموجودة.
- التسجيل الكامل للـ AES والبيانات الموحدة على فئة العضو، الجدية، الشدة واليقين من الارتباط للسماح للمقارنة ذات المغزى لمعرفة العلاقة بين AES والتعرض لأدوية مختلفة بغرض الدراسات، والمجموعات الفرعية للمريض والنظم المختلفة.
- تحديد الحد الأدنى لعدد الأدوية ومدة العلاج (خاصة في المرضى الذين عولجوا سابقًا من مرض MDR-TB).
- التشخيصات المحسنة وطرق IDST اختبارات التحسس الدوائي\_ (على سبيل المثال، اختبار بيرازيناميد، وخاصة بالنسبة للأدوية التي لا تتوفر فيها حالياً طرق جزيئية سريعة في هذا المجال).
- سيكون إجراء مزيد من البحوث والتطورات مفيدًا بشكل خاص للعناصر التالية:
  - ليفوفلوكساسين: تحسين الجرعة (ستوفر دراسة Opti-Q معلومات جديدة عن ذلك قريبًا (215)).
  - بيداكيلين: يستخدم لدى الأطفال لتحديد الخصائص الدوائية المثلى؛ مراجعة فعالية التكلفة المنقحة على أساس IPD-MA؛ تحسين المدة لدى كل من البالغين والأطفال.
  - لينيزوليد: تحسين الجرعة والمدة لدى كل من البالغين والأطفال؛ التنبؤ إذا كان للمريض ردود فعل سلبية.
  - كلوفازيمين: تحسين الجرعة خاصة عند الأطفال؛ أي قيمة مضافة لاستخدام الجرعة؛ توفر طرق DST؛
  - السيكلوسرين / تيريزيدون: الاختلافات في الفعالية بين الدواءين؛ طريقة لاختبار قابلية الحساسية لهم؛ أفضل الممارسات في مجال الرعاية النفسية للأشخاص التي تتناول هذه الأدوية.
  - ديلامانيد: فهم أفضل لدورها في نظم MDR-TB، بما في ذلك لدى الأطفال (الحركة الدوائية / الديناميكا الدوائية [PK / PD])، PLHIV والنساء الحوامل، آليات تطوير مقاومة الأدوية، تحسين المدة لدى كل من البالغين والأطفال.
  - بايرازيناميد: الاختبار الجزيئي للمقاومة (متابعة إما LPA أو أي نهج آخر).
  - الكاربابينيمات: نظرًا لفعاليتها في مراجعات الأدلة، من المهم إجراء مزيد من البحوث حول دورها في نظم MDR-TB المتعددة، بما في ذلك الدور المحتمل والفعالية من حيث التكلفة للإرتابينيم (الذي يمكن إعطاؤه عن طريق العضل) كبديل عن الميروينيم وإيمبيينيم-سيلاستاتين.
  - أميكاسين: سلامة وفعالية تناول الدواء ثلاث مرات أسبوعيًا بجرعة أعلى (حوالي 25 مجم / كجم / يوم) (54).

## القسم 3. مدة نظم العلاج MDR-TB الأطول

- تحديد العوامل التي تحدد المدة المثلى للعلاج (مثل تاريخ العلاج السابق، أنماط المقاومة الأساسية، حالة المرض والعمر)
- استكشاف استراتيجيات لتحسين توازن المنافع مقابل مضار مدة النظام من خلال أساليب تقسيم المخاطر.

## القسم 4. استخدام النظام الموحد الأقصر لعلاج MDR-TB

- فعالية / سلامة المتغيرات في نظام المعالجة الأقصر لمرض MDR-TB والذي يتم فيه استبدال الدواء عن طريق الحقن بعامل فموي (على سبيل المثال بيداكيلين) وتقليص المدة الإجمالية إلى 6 أشهر أو أقل.
- المقارنة بين فعالية هذه المتغيرات من نظام أقصر ستكون مفيدة في:
  - المجموعات الفرعية للمرضى التي غالبًا ما يتم استبعادها بشكل منهجي من الدراسات أو مجموعات البرامج المجتمعية، مثل الأطفال، والمرضى الذين يعانون من مقاومة إضافية للأدوية، والذين يعانون من السل خارج الرئة، والنساء الحوامل / المرضعات.
  - الأماكن التي يكون في تاريخها مقاومة للأدوية غير الفلوروكينولونات، والعوامل القابلة للحقن في الخط الثاني عالية (مثل بيرازيناميد أو مقاومة أيزونيازيد عالية المستوى).

## القسم 5. مراقبة استجابة المريض لعلاج MDR-TB باستخدام الزرع.

- من شأن التحليل المستقبلي للعلامات الحيوية التنبؤ بفشل العلاج (فيما يتعلق بالسلالة، النظام، والمضيف)، بالإضافة إلى الاستجابة البكتريولوجية، و سيكون مفيدًا في تحديد المزيد من خيارات توفير الموارد وتقليل الوقت اللازم لاتخاذ القرارات في المجموعات الفرعية الهامة التالية:
  - المرضى أقل من 15 سنة
  - المرضى الذين يعانون من لتدرُّن غير الرئوي خارج الرئة (أشكال مختلفة)
  - المرضى الذين يستخدمون نظم علاج MDR-TB (الموحدة أو المتغيرة الشفوية)
- سيكون من المفيد أيضًا الحفاظ على تقييم الدور المحتمل للاختبار الجزيئي السريع للجيل القادم بعد إجراء الاختبارات التشخيصية لرصد استجابة العلاج.
- يجب تقييم التحديات الهندسية التي تواجه تطبيق أنظمة أكثر استدامة للثقافة الأدمية السائلة.

## القسم 7. الجراحة للمرضى الذين يخضعون لعلاج MDR-TB

- يجب تحديد دور الجراحة (أي القرارات المتعلقة بموعد العمل ونوع التدخل الجراحي وأنماط مقاومة الأدوية).
- تحسين عملية جمع البيانات المتعلقة بالجراحة والإبلاغ عنها وتوحيدها، بما في ذلك البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة بعد الجراحة.

## القسم 8. رعاية ودعم مرضى MDR-TB

- دعم المريض وتدخلات الإشراف على العلاج الأكثر ملاءمة لسكان معينين
- تدخلات دعم المرضى الأكثر فعالية في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل
- تحليل فعالية التكلفة لأنواع مختلفة من الحوافز
- البحث في فعالية VOT في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، تمامًا مثل البيانات المتاحة من البلدان المرتفعة الدخل
- دراسة أنواع الدعم النفسي الأنسب
- تقييم خطر انتقال السل في بيئات مختلفة، مثال: هل العلاج الذي يركز على رعاية المستشفى أو العيادات الخارجية يشكل خطرًا أكبر للإصابة؟
- دراسات إضافية فعالة من حيث التكلفة من الرعاية اللامركزية مقابل الرعاية المركزية
- الجمع المنهجي ونشر البيانات عن الرعاية اللامركزية. تقدم العديد من البرامج رعاية لا مركزية ، لكن القليل منها فقط الذي قام بنشر البيانات

## شكر و تقدير

إن التوصيات والملاحظات الواردة في هذا الدليل التوجيهي للسياسات هي نتيجة الجهد التعاوني للمهنيين من مجموعة من التخصصات ممن لديهم خبرة واسعة وخبرة و باع طويل في سياسة الصحة العامة وإدارة البرامج وكذلك في رعاية مرضى السل. منظمة الصحة العالمية ممتنة لوقتهم ودعمهم. نظراً لوجود GDGs منفصلة لكل من المبادئ التوجيهية التي تم تضمينها في هذه المبادئ التوجيهية الموحدة ، فإن الإقرارات الواردة أدناه خاصة بكل مبدأ توجيهي لمنظمة الصحة العالمية.

### إرشادات علاج منظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للإيزونيازيد، 2018

#### المجموعة القائمة على المبادئ التوجيهية

The chairs of the *Guideline Development Group* (GDG) were Nancy SANTESSO (GRADE Methodology specialist; Canada) and Kelly DOOLEY (Clinical Pharmacologist, Infectious Diseases specialist; United States). In addition, the following experts served as members of the GDG: Farhana AMANULLAH (Paediatrician, clinical practice; Pakistan), Tsira CHAKHAIA (Patient representative and civil society representative; Georgia), Daniela CIRILLO (Laboratory specialist; Italy), Luis Gustavo DO VALLE BASTOS (Drug management and procurement; Switzerland), Philipp DU CROS (Programme manager, clinician; United Kingdom), Raquel DUARTE (Programme management, public health; Portugal), Christopher KUABAN (Programme management; Cameroon), Rafael LANIADO-LABORIN (Clinician (private sector), public health specialist; Mexico), Gary MAARTENS (Pharmacology; South Africa), Andrei MARYANDYSHEV (Clinician; Russian Federation), Ignacio MONEDERO-RECUERO (Clinician; Spain), Maria Imelda Josefa QUELAPIO (Clinician, programme implementation; Netherlands), Wipa REECHAIPICHITKUL (Clinician, public health; Thailand), Michael RICH (DR-TB expert; United States), Radojka (Rada) SAVIC (Pharmacokinetics/pharmacodynamics specialist; United States), Welile SIKHONDZE (Programme manager; Swaziland), and Armand VAN DEUN (Microbiologist; Belgium).

#### مجموعة الدعم الخارجي

We thank the following members of the *External Review Group* (ERG) for reviewing the final guideline document and providing valuable inputs: Charles L. DALEY (Clinical management; United States), Essam ELMOGHAZI (Programme management; Egypt), James JOHNSTON (Clinical management; Canada), Enos MASINI (Programme management, end-user; Kenya), Ingrid OXLEY (Patient representative; South Africa), Rohit SARIN (Programme management, end-user; India), Simon SCHAAF (Paediatrician; South Africa), Helen STAGG (Academic; United Kingdom), Carlos A. TORRES-DUQUE (Technical agency, clinician; Colombia), Kitty VAN WEEZENBEEK (Technical agency, end-user; Netherlands), Irina VASILYEVA (End-user; Russian Federation), and Piret VIKLEPP (Programme manager; Estonia).

#### المراقبون والشركاء الخارجيون

Giovanni Battista MIGLIORI (WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases; Italy), YaDiul MUKADI (United States Agency for International Development; United States), Payam NAHID (American Thoracic Society; United States) and Timothy RODWELL (FIND; Switzerland), Mohammed YASSIN (Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria; Switzerland).

## فريق المراجعة المنهجية

We acknowledge Richard (Dick) MENZIES and Federica FREGONESE of McGill University, Canada, for conducting the systematic reviews, coordinating the individual-patient data (IPD) analysis, undertaking the analysis, developing GRADE evidence profiles and presenting these findings to the GDG during the discussions ahead of and during the GDG meeting of 27 April 2017.

## اللجنة التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية

The following staff served as the WHO Steering Committee for the development of the current policy guideline: Dennis FALZON, Medea GEGIA, Christopher GILPIN, Licé GONZÁLEZ-ANGULO, Ernesto JARAMILLO, Linh NGUYEN, Karin WEYER and Matteo ZIGNOL from the WHO Global TB Programme (WHO/GTB); Meg DOHERTY from the WHO HIV Department; Piero OLLIARO from the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR); and Edward KELLEY from the WHO Service Delivery and Safety Department. The guideline text was drafted by Dennis FALZON and Licé GONZÁLEZ-ANGULO with contributions from Alexei KOROBITSYN, under the guidance and supervision of Ernesto JARAMILLO and Karin WEYER, and the overall direction of Mario RAVIGLIONE, director of WHO/GTB. The document was reviewed and finalized following the input of the GDG, ERG and the WHO Guideline Steering Committee, ahead of submission to the Guideline Review Committee of WHO (GRC) in June 2017.

## التمويل

The United States Agency for International Development (USAID) is acknowledged for its financial support to the guideline development process (GDG meeting; systematic reviews; WHO salary support administration; and guideline production) through the WHO-USAID grant (Grant number GHA-G-00-09-00003/US-2014-827). The consolidation of the database comprising individual-level data on patients with isoniazid-resistant TB (Hr-TB) was coordinated by McGill University simultaneously with an update of the IPD analysis on rifampicin-resistant/multidrug-resistant TB (RR-/MDR-TB) outcomes,<sup>41</sup> which was funded by the American Thoracic Society (ATS), the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the United States Centers for Disease Control and Prevention (U.S. CDC). ATS/CDC/IDSA and WHO/GTB agreed to the mutual exchange of results of the two analyses to inform the revision of their respective TB guidelines.

## الدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية بشأن علاج السل المقاوم للأدوية والريفامبيسين ، تحديث 2018

The recommendations and remarks contained in this document resulted from the discussions of a Guideline Development Group (GDG) convened by the Global TB Programme (GTB) of the World Health Organization (WHO) in Versoix, Switzerland from 16 to 20 July 2018 ([online Annex 3](#)). WHO expresses its gratitude to the numerous MDR/RR-TB patients whose data allowed the development of the new WHO guidelines. WHO gratefully acknowledges the contributions made by this Group ahead of, during and after this meeting by Holger SCHÜNEMANN (Chair and GRADE methodologist) and Geraint (Rhys) DAVIES (Co-Chair) and the other GDG members: Eden ABADIANO MARIANO, Susan ABDEL RAHMAN, Sarabjit S CHADHA, Daniela CIRILLO, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Bernard FOURIE, Edwin HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Payam NAHID, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Adman Skirry SHABANGU, Sabira TAHSEEN, Carrie TUDOR, Zarir UDWADIA and Andrew VERNON ([online Annex 4](#)). Likewise, WHO thanks the team from McGill University, Montréal, Canada that undertook the systematic reviews and individual patient data collection and analyses, namely, Syed ABIDI, Faiz AHMAD KHAN, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN and Dick MENZIES.

<sup>41</sup> Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

WHO also acknowledges the experts on the External Review Group (ERG) who provided comments on the draft document before its finalization – Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Andrei MARYANDYSHEV, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ and Carlos TORRES.

The writing of these guidelines was coordinated by Dennis FALZON (WHO/GTB) and Kerri VINEY (WHO rapporteur), under the guidance and supervision of Ernesto JARAMILLO and Karin WEYER (WHO/GTB), and the overall direction of Tereza KASAEVA, Director of WHO/GTB. The authors acknowledge the contribution of other WHO staff serving in the Guideline Steering Committee in the production of these guidelines: Nicola COCCO, Giuliano GARGIONI, Christopher GILPIN, Licé GONZALEZ-ANGULO, Malgorzata GRZEMSKA, Alexei KOROBITSYN, Corinne MERLE, Fuad MIRZAYEV, Lorenzo MOJA, Piero Luigi OLLIARO, Andreas Alois REIS, Satvinder SINGH and Matteo ZIGNOL. The document was finalized following an iteration of comments from members of the GDG, the ERG, and the WHO Guideline Steering Committee, ahead of submission to the WHO Guideline Review Committee (GRC) adjudication in November 2018 in accordance with the WHO internal clearance process.

WHO thanks the individuals who contributed to the reporting of study records in response to its public call for data (46), including the various national TB programmes, Challenge TB (Gunta DRAVICIENE, Mavluda MAKHMUDOVA, Yulia ALESHKINA), the End TB Project (Carole MITNICK, Francis VARAINE), Johnson & Johnson Services, Inc. (Tine DE MAREZ, Chrispin KAMBILI), Otsuka (Marc DESTITO, Lawrence GEITER, Rajesh GUPTA, Jeffery HAFKIN, Keiso YAMASAKI), STREAM Trial (Sarah MEREDITH, Andrew NUNN, Patrick PHILLIPS, Ira D. RUSEN) and the UNION (Alberto PIUBELLO, Valérie SCHWOEBEL, Arnaud TREBUCQ) (see also [online Annex 9](#)). Yinyin XIA and Andrei MARYANDYSHEV assisted with studies available in the Chinese and Russian languages, respectively. Members of the WHO *Global task force on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of TB medicines* contributed to the update of the drug dosage schedules (Annex 2). WHO acknowledges the contribution of the American Thoracic Society, the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, the Infectious Diseases Society of America, the European Respiratory Society and the Canadian Institutes of Health Research for their support to McGill University to consolidate the earlier records of longer regimens in the individual patient dataset used in the 2018 update (43).

The funding for the update of the guidelines was made available through grants from the Russian Government “Acceleration of multisectoral actions towards ending the global tuberculosis epidemic-2018–2020” (WCCPRD6702601) and UNITAID grant no. 2016-10-WHO Tuberculosis 19-2017-e.

## المبادئ توجيهية للإدارة البرنامجية للسل المقاوم للأدوية، تحديث 2011

This 2011 update of *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* was coordinated by Dennis FALZON under the guidance of Ernesto JARAMILLO and Léopold BLANC of the World Health Organization’s Stop TB Department. The contribution of the following experts and technical groups is gratefully acknowledged.

### مجموعة المبادئ التوجيهية للتنمية (مجال العمل و الخبرة بين قوسين)

Jaime BAYONA, Socios En Salud Sucursal, Peru (programme management, public health)

José A. CAMINERO, University General Hospital of Gran Canaria, Spain and The UNION, Paris, France (clinical practice)

Charles L. DALEY, National Jewish Health, United States (clinical practice)

Agnes GEBHARD, KNCV Tuberculosis Foundation, Netherlands (programme management)

Myriam HENKENS, Médecins Sans Frontières, France (programme management)  
Timothy H. HOLTZ, HIV/STD Research Program, United States Centers for Disease Control and Prevention–CDC, Asia Regional Office, Thailand (epidemiology, surveillance, programme evaluation)  
Joël KERAVEC, Management Sciences for Health, Brazil (drug management)  
Salmaan KESHAVJEE, Harvard Medical School, United States (programme management, public health)  
Aamir J. KHAN, Indus Hospital TB Program, Pakistan (epidemiology, programme management)  
Vaira LEIMANE, State Infectology Center, Clinic of Tuberculosis and Lung Diseases, Latvia (programme management, clinical practice)  
Andrey MARYANDYSHEV, Northern State Medical University, Archangelsk, Russian Federation (clinical practice)  
Carole D. MITNICK, Harvard Medical School, United States (epidemiology, programme support)  
Gloria NWAGBONIWE, Alliance for Hope, Nigeria (civil society)  
Domingo PALMERO, Pulmonology Division, Hospital Muñiz, Argentina (clinical practice)  
Ma. Imelda QUELAPIO, Tropical Disease Foundation, Philippines (programme management)  
Michael L. RICH, Partners In Health, United States (clinical practice)  
Sarah ROYCE, PATH, United States (surveillance, public health)  
Sabine RÜSCH-GERDES, National Reference Centre for Mycobacteria, Germany (laboratory specialist)  
Archil SALAKAIA, Management Sciences for Health, United States (programme management)  
Rohit SARIN, LRS Institute of TB and Allied Diseases, India (clinical practice)  
Holger SCHÜNEMANN, McMaster University, Canada (Chairman of the Guideline Development Group; epidemiology, guideline methodology)  
Elena SKACHKOVA, Federal Centre of TB Monitoring, Russian Federation (surveillance)  
Francis VARAINE, Médecins Sans Frontières, France (clinical and programme management)

### مقر منظمة الصحة العالمية ، جنيف ، سويسرا

Stop TB Department: Léopold BLANC, Dennis FALZON, Christopher FITZPATRICK, Katherine FLOYD, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Christian GUNNEBERG, Ernesto JARAMILLO, Christian LIENHARDT, Fuad MIRZAYEV, Paul NUNN, Mario C. RAVIGLIONE, Delphine SCULIER, Fraser WARES, Karin WEYER, Matteo ZIGNOL.

HIV Department: Chris DUNCOMBE, Marco Antonio DE AVILA VITORIA

### مجموعة المراجعة الخارجية (مجال الخبرة المبين بين قوسين لغير العاملين في منظمة الصحة العالمية)

Samiha BAGHDADI, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Egypt  
Mercedes BECERRA, Harvard Medical School, United States (academia)  
Vineet BHATIA, WHO Regional Office for South-East Asia, India  
Masoud DARA, WHO Regional Office for Europe, Denmark  
Mirtha DEL GRANADO, WHO Regional Office for the Americas, United States  
Reuben GRANICH, WHO HIV Department, Switzerland  
Lindiwe MVUSI, Department of Health, South Africa (programme management)  
Nani NAIR, WHO Regional Office for South-East Asia, India  
Norbert NDJEKA, Department of Health, South Africa (programme management, clinical practice)

Wilfred A.C. NKHOMA, WHO Regional Office for Africa, Zimbabwe  
Katsunori OSUGA, WHO Regional Office for the Western Pacific, Philippines  
Hendrik Simon SCHAFF, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University and Tygerberg Children's Hospital, South Africa (clinical practice, paediatric MDR-TB, surveillance)  
Catharina VAN WEEZENBEEK, WHO Regional Office for the Western Pacific, Philippines  
Irina VASILYEVA, Central TB Research Institute of RAMS, Russian Federation (research, clinical practice)  
Wang Xie XIU, Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, China (surveillance)  
Richard ZALESKIS, WHO Regional Office for Europe, Denmark

## فرق مراجعة الأدلة

Chunling LU, Carole D. MITNICK – Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States and Richard A. WHITE – Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States  
Gail KENNEDY, George RUTHERFORD, Karen STEINGART – University of California (San Francisco), California, United States  
Matthew ARENTZ, David HORNE, Patricia PAVLINAC, Judd L. WALSON – University of Washington, Seattle, Washington, United States  
Melissa BAUER, Richard (Dick) MENZIES, Olivia OXLADE – McGill University, Montreal, Quebec, Canada  
Consultant: Patricia WHYTE, Griffith University, Queensland, Australia (guideline development)

The development and publication of the 2011 update of these guidelines was supported by the generous financial contribution of the United States Agency for International Development (USAID).

## إرشادات منظمة الصحة العالمية لعلاج السل المقاوم للأدوية، تحديث 2016

The recommendations and remarks contained in this document resulted from the discussions of an ad hoc Guideline Development Group (GDG) convened by the Global TB Programme (GTB) of the World Health Organization (WHO) in Geneva, Switzerland from 9 to 11 November 2015 ([online Annex 3](#)). WHO gratefully acknowledges the contributions made by this Group ahead of, during and after this meeting by its members, namely, Holger SCHÜNEMANN (Chair and GRADE methodologist) and Charles L DALEY (Co-Chair) and other experts: Farhana AMANULLAH, Jose A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY, Luis Gustavo DO VALLE BASTOS, Michel GASANA, Agnes GEBHARD, Armen HAYRAPETYAN, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Lindsay MCKENNA, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, James SEDDON, Tom SHINNICK, Alena SKRAHINA, and Carlos TORRES-DUQUE ([online Annex 4](#)). The experts on the External Review Group (ERG) who provided comments in preparation of the meeting and on the draft document before its finalization – Chen-Yuan CHIANG, Vaira LEIMANE, Guy MARKS, Norbert NDJEKA, Lee REICHMAN, Rohit SARIN and Dalene VON DELFT – are also acknowledged.

The writing of these guidelines was coordinated by Dennis FALZON and Elizabeth HARAUSZ (Consultant), under the guidance and supervision of Ernesto JARAMILLO and Karin WEYER, and the overall direction of Mario RAVIGLIONE, Director of the GTB. The authors acknowledge the contribution of other WHO staff in the production of these guidelines making up the WHO Guideline Steering Committee, namely, Nathan FORD, Giuliano GARGIONI, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LONNROTH, Fuad MIRZAYEV, Linh NHAT NGUYEN, Marco Antonio VITORIA, Fraser WARES, Diana WEIL and Matteo ZIGNOL. The following WHO staff from the regional offices received a final draft of the guideline document for review: Masoud DARA (Europe), Mirtha DEL GRANADO (Americas), Daniel KIBUGA (Africa), Hyder

KHURSHID (South-East Asia), Mohammed ABDEL AZIZ (Eastern Mediterranean) and Nobuyuki NISHIKIORI (Western Pacific). The document was finalized following an iteration of comments in early 2016 from members of the GDG, the ERG, and the WHO Guideline Steering Committee, ahead of submission to the WHO Guideline Review Committee (GRC) in March 2016 following the WHO internal clearance process. The funding for the update of the guidelines was made available by the United States Agency for International Development (USAID), through the USAID–WHO Consolidated Grant No. GHA-G-00-09-00003/US-2014-735.

## مبادئ توجيهية لعلاج السل المقاوم للأدوية والعناية بالمرضى، تحديث 2017

The recommendations and remarks contained in this document were formulated by a Guideline Development Group (GDG) convened by the WHO Global TB Programme (GTB) of the World Health Organization (WHO) in Geneva, Switzerland, on 11–13 July 2016. WHO gratefully acknowledges the contributions of the members of the GDG.

Holger SCHÜNEMANN (GRADE Methodologist) chaired the GDG meeting that compiled, synthesized and evaluated the evidence presented during the meeting which made the revision of this 2017 guidance document possible.

Experts on the GDG who provided advice prior to, during and after the meeting – Si Thu AUNG; Frank BONSU, Jeremiah CHAKAYA, Lucy CHESIRE, Daniela CIRILLO, Poonam DHAVAN, Kelly DOOLEY, Kathy FIEKERT, Mike FRICK, Andrei MARYANDYSHEV, Nguyen Viet NHUNG, Ejaz QADEER, Abdul Hamid SALIM, Simon SCHAAF, Pedro SUAREZ, Carrie TUDOR, Justin Wong Yun YAW – are also acknowledged.

It is important to note that this work could not have been finalized without the contribution of the American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/IDSA) with an agreement on sharing at an early stage the evidence profiles and results of systematic reviews on drug-susceptible TB treatment that were commissioned for the update of ATS/CDC/IDSA TB treatment guidelines.<sup>42</sup> This partnership also allowed the WHO Steering Committee to establish excellent collaboration with the same research teams on preparing and presenting evidence profiles for the GDG meeting. WHO wishes to express its gratitude to the following institutions: University of California, San Francisco, USA; McGill University in Montreal, Canada; The University of Sydney, Australia; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, USA; and the University of British Columbia, Vancouver, Canada; and to the colleagues from them (Narges ALIPANAH, Lelia CHAISSON, Gregory FOX, Jennifer HO, James JOHNSTON, Richard MENZIES, Cecily MILLER, Payam NAHID).

The external reviewers who provided a review of the completed document – Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Vaira LEIMANE, Lee REICHMAN, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT, Fraser WARES – are also acknowledged. The following staff from WHO regional offices reviewed the final draft of the guideline document: Mohamed AZIZ (Eastern Mediterranean), Masoud DARA (Europe), Mirtha DEL GRANADO (Americas), Hyder KHURSHID (South-East Asia), Daniel KIBUGA (Africa), and Nobuyuki NISHIKIORI (Western Pacific).

The writing of these guidelines was coordinated by Giuliano GARGIONI, Linh NGUYEN and Elizabeth HARAUSZ, under the guidance of Malgorzata GRZEMSKA and with the overall direction of Mario RAVIGLIONE, Director of GTB. The authors acknowledge the contribution of the WHO staff participating into the WHO Guideline Steering Committee, which provided technical guidance throughout the guidelines development, namely: Dennis FALZON, Ernesto JARAMILLO, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LÖNNROTH, Nicola MAGRINI, Fuad MIRZAYEV, Marco VITORIA, Diana WEIL, Karin WEYER, and Matteo ZIGNOL. The contribution of Soleil LABELLE in terms of

<sup>42</sup> WHO/GTB staff members were also invited to be part of the development of the ATS/CDC/IDSA guideline.

secretariat support and management of declarations of interest, and of Annabel BADDELEY and Lana SYED on the review of the sections on TB/HIV and patient care sections is also acknowledged. Natacha BARRAS provided administrative support.

The document was finalized following an iteration of comments in late 2016 from members of the GDG, the external reviewers and the WHO Guideline Steering Committee, ahead of submission to the WHO Guidelines Review Committee in January 2017 as part of WHO's internal clearance process. WHO thanks the United States Agency for International Development (USAID) for its financial support through the USAID-WHO grants US-2015-823 and US-2015-827. The contents of this publication do not necessarily reflect the views of USAID or of the United States Government.

## المراجع و المصادر

1. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf), accessed 15 February 2019).
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6; [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
3. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva; World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
4. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
5. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2014.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
8. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
9. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A Proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):347–52.
10. National Institutes of Health (National Cancer Institute). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services; 2009 ([https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), accessed 15 February 2019).
11. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.28; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
12. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
13. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640–5.
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest.* 2001;119(6):1730–6.
15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):952–8.

16. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):6.
17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):265–75.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1431–46.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(34):733.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord.* 1996;43:3–6.
21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1834–42.
22. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(3):275–81.
23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012;39(3):626–34.
24. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 ((WHO/HTM/TB/2013.16; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.12I; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250586/1/9789241511261-eng.pdf?ua=1>, accessed 15 February 2019).
26. Bollela V, Namburete N, Feliciano C, Macheque D, Harrison L, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1099–104.
27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603.
28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1154–63.
29. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 ((WHO/HTM/TB/2017.05; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>; accessed 15 February 2019).
30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf), accessed 15 February 2019).

31. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1185–92.
32. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.07; <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>, accessed 15 February 2019).
33. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*. 2012;136(6):979.
34. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101–19.
35. HIV drug interactions. In: University of Liverpool [website] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 1 March 2019).
36. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep*. 2018;8(1):3246.
37. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–95.
38. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7) (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
39. Global Drug Facility (GDF) Products List. In: Stop TB Partnership [website]. Geneva: Stop TB Partnership ([http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\\_diagnostics.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_diagnostics.asp), accessed 15 February 2019).
40. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/TB/2014.03; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
41. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.20; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
42. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
43. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–34.
44. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med*. 2018;15(7):e1002591.
45. Seddon JA, Hesselink AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69(5):458–64.
46. WHO | Tuberculosis (TB). Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. In: World Health Organization [website] ([http://www.who.int/tb/features\\_archive/public\\_call\\_treatment\\_RR\\_MDR\\_TB/en/](http://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/), accessed 1 March 2019).
47. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. In: NIH. US Library of Medicine; ClinicalTrials.gov [website] (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>, accessed 1 March 2019).

48. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.20; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
49. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. 2015;45(1):161–70.
50. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3244–53.
51. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010;90(6):375–92.
52. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):6297–301.
53. WHO, Global Fund, GDF. Frequently asked questions on the WHO Rapid Communication: key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB. 2018 ([http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/MDR\\_RR-TB-TaskForce-FAQs-v1.pdf](http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/MDR_RR-TB-TaskForce-FAQs-v1.pdf), accessed 1 March 2019).
54. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva; World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.6; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260440/1/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
55. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization/FIND; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>, accessed 15 February 2019).
56. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, fifth edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/TB/2015.13; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174897/1/9789241549134\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174897/1/9789241549134_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
57. BRIEFING PACKAGE Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Applicant: Janssen Research and Development, L.L.C FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Silver Spring, MD Date: November 28, 2012. ([http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA\\_Backgrounder.pdf](http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf), accessed 8 March 2019).
58. Sirturo (bedaquiline). In: European Medicines Agency [website] ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human\\_med\\_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), accessed 1 March 2019).
59. Delyba (delamanid). In: European Medicines Agency [website] (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>, accessed 1 March 2019).
60. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. Geneva: World Health Organization; 2012 (WHO/HTM/TB/2011.22; [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
61. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
62. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/WHO\\_PositionStatementShorterRegimensSTREAMStage1.pdf](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/WHO_PositionStatementShorterRegimensSTREAMStage1.pdf), accessed 14 March 2019).

63. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
64. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517–24.
65. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1188–94.
66. Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25.
67. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.2; <http://www.who.int/tb/publications/2018/>, accessed 15 February 2019).
68. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1553–5.
69. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160–70.
70. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/1/9789241504638\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/1/9789241504638_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
71. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013;1(6):462–70.
72. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):3028–33.
73. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schechter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):968–75.
74. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9728):1798–807.
75. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1700–6.
76. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*. 2006;53(1):5–11.
77. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J*. 2010;36(3):584–93.
78. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30(4):623–6.
79. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. [Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium]. *Medicina (Mex)*. 2006;66(5):399–404. [Article in Spanish].

80. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(10):1182–9.
81. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2009;9(1):42.
82. Jamal LF, Guibu IA, Tancredi MV, Ramalho MO, Vasconcelos GM, Cota IN et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. In: XV International AIDS Conference. 11–16 July 2004;15. [Abstract no. ThPeA6953]. ([https://gateway.nlm.nih.gov/result\\_am?query=Reliability%20and%20usefulness%20of%20TB/HIV%20co-infection%20data%20proceeding%20from%20developing%20countries&id=102280737&itemnum=1&amhighlight=Yes&amsort=Relevance](https://gateway.nlm.nih.gov/result_am?query=Reliability%20and%20usefulness%20of%20TB/HIV%20co-infection%20data%20proceeding%20from%20developing%20countries&id=102280737&itemnum=1&amhighlight=Yes&amsort=Relevance), accessed 1 March 2019).
83. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44379/1/9789241599764\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44379/1/9789241599764_eng.pdf), accessed 15 February 2019).
84. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697–706.
85. Havlir DV, Kendall MA, Iwe P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS et al., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5521. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482–91.
86. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 18th International AIDS Conference Vienna, Austria, 18–23 July 2010 ([www.natap.org/2010/IAS/IAS\\_91.htm](http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm), accessed 1 March 2019).
87. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an Adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):887–95.
88. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):262 (<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, accessed 1 March 2019).
89. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet.* 1995;345(8964):1545–8.
90. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(5):552–7.
91. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):848–54.
92. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(6):509–17.
93. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet.* 2001;357(9257):664–9.
94. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352(9137):1340–3.
95. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(6):550–4.

96. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2002;56(1):19–21.
97. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1061–5.
98. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(5):409–13.
99. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):912–9.
100. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):662–5.
101. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(8):730–4.
102. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc.* 2005;52(2):73–7.
103. Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct.* 2006;36(3):163–5.
104. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(7):762–8.
105. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2007;13(3):664–9.
106. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med.* 2009;77(1):11–22.
107. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res.* 2009;10(1):121.
108. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(3):302–9.
109. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res.* 2009;9(1):169.
110. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(4):281–7.
111. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J.* 2014;104(5):362–8.
112. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med.* 1994;330(17):1179–84.
113. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest.* 2001;120(5):1514–9.
114. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(2):137–41.
115. Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health.* 2002;7(3):271–9.

116. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):561–6.
117. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(5):544–9.
118. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):289–92.
119. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One.* 2008;3(8):e3089.
120. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntornsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):232–7.
121. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):223–31.
122. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One.* 2014;9(2):e88937.
123. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One.* 2014;9(3):e92131.
124. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994;8(8):1103–8.
125. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *BioMed Res Int.* 2014;2014 (Article ID 937817).
126. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):215–21.
127. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):458–64.
128. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S86–91.
129. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):800–2.
130. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Health Syst Res.* 2008;2(2):1127–34.
131. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action.* 2013;3(3):230–4.
132. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Trop Med Int Health.* 1997;2(7):700–4.

133. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2003;8(3):204–10.
134. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10):1248–54.
135. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*. 2004;9(5):559–65.
136. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9514):903–9.
137. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*. 1991;6(4):254–60.
138. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1360–6.
139. Soares EC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1581–6.
140. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63174.
141. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients - a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2):e57719.
142. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*. 2013;27(1):117–22.
143. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*. 1998;114(5):1239–43.
144. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, Barnsley J, Arenovich T van Lettow M, et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10(1):38.
145. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5443.
146. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(5):497–505.
147. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*. 2005;72(4):375–80.
148. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran M-B, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1073–80.
149. Baral SC, Aryal Y, Bhattarai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014;14(1):46.

150. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.
151. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):154.
152. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010;51(12):957.
153. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD006086.
154. Álvarez Gordillo G del C, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(6):402–8.
155. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*. 2003;56(10):2009–18.
156. Dick J, Lombard C. Shared vision—a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment [planning and practice]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(2):181–6.
157. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(4):333–9.
158. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):920–5.
159. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tzolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):657–62.
160. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(9):S48–55.
161. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TN do, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica*. 2010;44(2):339–43.
162. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(9):S92–8.
163. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(9):S80–5.
164. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterranean Health J*. 2003;9(4):709–17.
165. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(8):732–40.
166. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution - a study from New Delhi. *Indian J Tuberc*. 2003;50:143–50.
167. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):599–608.
168. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania’s Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1524–9.

169. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(9):838–42.
170. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):90–6.
171. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(5):588–93.
172. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One.* 2012;7(11):e50155.
173. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):365–73.
174. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q.* 1990;17(3):253–66.
175. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique.* 2009;21(5):485–97.
176. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(4):380–6.
177. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs.* 2008;17(7):869–75.
178. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):84–9.
179. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: a parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *J Mob Technol Med.* 2012;1(4S):23–4.
180. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle.* 1981;62(2):103–12.
181. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(6):1444–51.
182. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J.* 2003;9(4):702–8.
183. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc.* 1993;40:185–90.
184. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care.* 1994;32(4):380–9.
185. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(4):313–9.
186. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001876.
187. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health.* 2012;12(1):621.

188. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1271–9.
189. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(6):320–6.
190. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):345–9.
191. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed J E Health.* 2012;18(1):24–31.
192. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *West Pac Surveill Response J.* 2013;4(1):34–8.
193. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1056–64.
194. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *West Pac Surveill Response J.* 2013;4(1):19.
195. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty.* 2012;1(1):9.
196. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):992–7.
197. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):44–8.
198. Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect.* 2010;61(3):235–43.
199. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):96–8.
200. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: an intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(1):187.
201. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction.* 2013;108(8):1387–96.
202. Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J.* 2012;40(1):133–42.
203. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet.* 2002;359(9322):1980–9.
204. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med.* 2006;3(9):e352.
205. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):63–80. Erratum in: *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):81.
206. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 15 February 2019).

207. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):441–8.
208. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(7):955–60.
209. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):163–71.
210. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2016;21(2):176–82.
211. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):172–8.
212. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest.* 2001;120(2):343–8.
213. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):584–93.
214. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009. (WHO/HTM/TB/2009.419).
215. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q). In: NIH US Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [website] (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>, accessed 1 March 2019).

## الملحق 1: أسئلة PICO

### a1. سؤال PICO من دليل علاج منظمة الصحة العالمية للسل المقاوم للإيزونيازيد، 2018

Q1. عند المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للإيزونيازيد (بخلاف مرض السل المقاوم للأدوية المتعددة)، ما هي تركيبة نظام العلاج ومدته، و بالمقارنة بستة أشهر أو أكثر من ريفامبيسين - بيرازيناميد - إيثامبوتول، مما يؤدي إلى احتمال أعلى للنجاح بأقل خطر محتمل للضرر؟

المرضى	التدخل	المقارنة الدوائية	النتائج
<p>حالات السل المقاوم للإيزونيازيد:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• مع / خارج طفرة katG واستخدام الجرعة العادية / جرعة عالية من أيزونيازيد ؛</li> <li>• مع / خارج طفرة المروج inhA واستخدام الجرعة العادية / جرعة عالية من أيزونيازيد ؛</li> <li>• من غير المحتمل أن يعمل فيه الإيثامبوتول أو بيرازيناميد أو عوامل الحقن ؛</li> <li>• سبق علاجه من السل ؛</li> <li>• مع مرض واسع النطاق. مع فيروس نقص المناعة البشرية،</li> <li>• مع فيروس نقص المناعة البشرية على العلاج المضاد للفيروسات القهقرية</li> <li>• الأطفال (0-14 سنة)</li> <li>• مرضى السكري</li> </ul>	REZ6	>6REZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• إتمام العلاج أو شفاء جرثومي بنهاية العلاج</li> <li>• فشل العلاج أو حدوث انتكاس.</li> <li>• النجاة أو الوفاة</li> <li>• ردود الفعل السلبية من الأدوية المضادة للسل (شدة، نوع، فئة الجهاز)؛ و</li> <li>• اكتساب (زيادة) مقاومة الأدوية</li> </ul>
	6+RE + 2Z + fluoroquinolone	6+REZ	
	6+REZ + fluoroquinolone	6+REZ	
	أدوية حقن + 6+REZ	6+REZ	

E: ethambutol; H: isoniazid; R: rifampicin; Z: pyrazinamide

## B7. سؤال PICO من دليل علاج منظمة الصحة العالمية للسل المقاوم للأدوية والريفامبيسين، تحديث 2018

**Q1.** عند المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB)، يكون نظام العلاج أقصر (9-12 شهراً) هل ذلك أكثر أو أقل احتمالاً لتحسين النتائج بأمان من الأنظمة الأطول التي تتوافق مع إرشادات منظمة الصحة العالمية؟ 43

المرضى	التدخل	المقارنة الدوائية	النتائج
<p><b>مرضى MDR/RR-TB :</b></p> <p>a. سبق أم لم يسبق علاجهم بأدوية الخط الثاني</p> <p>b. يعانون من مرض شديد (تجاويف بالأشعة)</p> <p>c. مع أنماط مقاومة دوائية عنيدة</p> <p>d. (لأدوية الخط الأول والخط الثاني؛</p> <p>e. خصوصاً للطفرة H، Z، ETO، الفلوروكينولون،</p> <p>f. أدوية الحقن، وما إلى ذلك).</p> <p>g. مع تاريخ استخدام المريض الإيثامبوتول،</p> <p>h. إيثيوناميد أو بيرازيناميد</p> <p>i. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين</p> <p>z. (المراهقين 10-19 سنة إذا كانت متوفرة) ؛</p> <p>k. الأشخاص المصابين بفيروس HIV</p> <p>l. (± مضادات الفيروسات القهقرية) ؛</p> <p>m. النساء الحوامل؛</p> <p>n. مرضى السكري</p> <p>o. الأشخاص الذين يعانون من تدرن خارج الرئة</p> <p>p. الأشخاص الذين يعانون من سوء التغذية</p>	<p>- مدة 9-12 شهر</p> <p>- أدوية قابل للحقن لمدة 4-6 أشهر</p> <p>- مزيج من الأدوية (عادة 7 في المرحلة المكثفة و4-5 في مرحلة الاستمرار.</p>	<p>- استخدم ما لا يقل عن 4 أدوية فعالة للخط الثاني بالإضافة إلى بيرازيناميد</p> <p>- يستمر دواء عن طريق الحقن يعطى لمدة 8 أشهر، على الأقل لمدة 4 أشهر بعد تحول الزرع</p> <p>- علاج كلي لمدة 20 شهرًا تقريبًا، وما لا يقل عن 18 شهرًا من تاريخ تحويل الزرع إلى سالب</p> <p>- يعطى دواء الحقن حتى يتم تحول اللطخة ويستمر العلاج الكلي لمدة 12 شهرًا على الأقل بعد تحولها</p>	<p>• تحول الزرع قبل 6 أشهر</p> <p>• إتمام العلاج بنجاح (أو عدم إتمامه بنجاح)</p> <p>• علاج بكتريولوجي بنهاية العلاج</p> <p>• الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</p> <p>• فشل العلاج أو الانتكاس</p> <p>• البقاء على قيد الحياة (أو الموت)</p> <p>• ردود الفعل السلبية على الأدوية المضادة للسل</p> <p>• اكتساب (ازدياد) للمقاومة الدوائية</p>

ARV: antiretroviral (drug); Eto: ethionamide; H: isoniazid; MDR/RR-TB: multidrug-resistant/rifampicin-resistant TB; TB: tuberculosis; Z: pyrazinamide

43 في وقت صياغة PICO، تم وصف خصائص الأنظمة الأطول والأقصر كما هو موضح في إرشادات منظمة الصحة العالمية للعلاج من السل المقاوم للأدوية، تحديث 2016 (apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639\_eng.pdf). يمكن الاطلاع على توصية منظمة الصحة العالمية السابقة بشأن النظام الأطول في إصدار عام 2011 من المبادئ التوجيهية (whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\_eng.pdf). مدة الأنظمة التي أوصت بها منظمة الصحة العالمية والمشار إليها في هذا الملحق 18 شهرًا أو أكثر.

**Q2. عند المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية (MDR / RR-TB)، أي العوامل الفردية من المرجح أن تحسن النتائج عند تشكيل جزء من نظام أطول يتوافق مع إرشادات منظمة الصحة العالمية؟ 44**

المرضى	التدخل	المقارنة الدوائية	النتائج
a. MDR / RR-TB دون مقاومة أو عدم تحمل شديد لأدوية الخط الثاني	نظام الخط الثاني حسب إرشادات منظمة الصحة العالمية التي تشمل: 45	-no fluoroquinolones or a fluoroquinolone of a different generation (Ofx/Mfx/Lfx/Gfx)	• تحول الزرع بعد 6 أشهر
b. MDR / RR-TB مع المقاومة أو التحسس الشديد ل:	-fluoroquinolones (Mfx/Lfx/Gfx)	-injectable agents (Km/Am/Cm) 46	• إتمام العلاج بنجاح (عدم إكمال العلاج بنجاح)
• الفلوروكينولونات، بما في ذلك Ofx و Cpx (بواسطة نمط الطفرة)	-prothionamide or ethionamide	-no prothionamide or ethionamide	• شفاء بكتيريولوجي بعد إتمام العلاج
• أدوية الحقن في الخط الثاني، كلا الفنتين	-cycloserine or terizidone	-no cycloserine or terizidone	• الالتزام بالعلاج (إنقطاع العلاج نتيجة عدم الإلتزام)
• الفلوروكينولونات + أدوية الحقن في الخط الثاني (على سبيل المثال المقاومة XDR-TB ± المقاومة الأخرى)	-linezolid	-no linezolid	• فشل العلاج أو حدوث إنتكاس
• بيرازيناميد	-clofazimine	-no clofazimine	• النجاة أو الوفاة
• عوامل المجموعة C (إيثيوناميد ، بروثيوناميد ، سيكلوسرين ، تيريزيدون ، لينزوليد وكلفازيمين)	pyrazinamide	-no pyrazinamide	• ردود فعل كارثية على الأدوية المضادة للسل
c. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين (المراهقون 10-19 سنة إن وجد)	-high-dose isoniazid	-no high-dose isoniazid	• اكتساب مقاومة الأدوية
d. الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية (± مضادات الفيروسات القهقرية)	-ethambutol	-no ethambutol	
e. النساء الحوامل	-bedaquiline	-no bedaquiline	
f. مرضى السكري	delamanid	-no delamanid	
g. الأشخاص الذين يعانون من مرض خارج الرئة	-individual Group D3 agent 47	-individual Group D3 agent 46 absent	
h. الأشخاص الذين يعانون من سوء التغذية	-sutezolid 48	-no sutezolid	
	-interferon G48	-no interferon gamma	
	-perchlorzone 48	-no perchlozone	

صباحا: أميكاسين. مضادات الفيروسات القهقرية: مضادات الفيروسات القهقرية (المخدرات) ؛ سم: الكبريوميسين ؛ Cpx: سيبروفلوكساسين ؛ إيتو: إيثيوناميد ؛ H: أيزونيازيد ؛ Gfx: جاتيفلوكساسين ؛ كم: كاناميسين ؛ Lfx: ليفوفلوكساسين ؛ MDR / RR-TB: السل المقاوم للأدوية المتعددة / المقاوم للريفامبيسين ؛ Mfx: موكسيفلوكساسين ؛ فكس: أوفلوكساسين. السل: السل ؛ XDR-TB: مرض السل المقاوم للأدوية على نطاق واسع ؛ Z: بيريزيناميد 44 سيتم استخدام الدليل على هذا السؤال PICO لمراجعة سلسلة الموصى بها حاليا لتصميم أطول نظام (انظر الجدول 6 من (6)). من بين أمور أخرى ، سيتم فحص أفضل استخدام للـ bedaquiline و delamanid واستخدامهم المشترك. 45 من المعروف أن عدداً قليلاً جداً من الدراسات قام بإجراء مقارنات وجرماً لوجه لأدوية السل المقاوم للأدوية المتعددة بجرعات مختلفة. في حالة توفر هذه المعلومات ، سيتم استخدامها لتوجيه المراجعة المنهجية للأثار وعرضها. 46 التفاصيل الإضافية حول فعالية وسلامة العوامل القابلة للحقن المستخدمة ثلاث مرات أسبوعياً (بمعدل 15 مجم أو 25 مجم / كجم / يوم) مقابل يومية ستكون ذات أهمية. 47 عوامل المجموعة D3: حمض أميني ساليسيليك (PAS) ، إيمبيبينيم-سيلاستاتين ، ميروبيينيم ، أموكسيسيلين-كلافولانات (يستخدم بمفرده أو مع الكاربابينيمات) ، ثيواسيتازون. 48 حتى الآن غير مصرح به من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) أو الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) أو هيئات تنظيمية صارمة أخرى.

**Q3. في المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB) على الأنظمة الأطول المكونة وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل تحسنت النتائج بأمان مع وجود أقل أو أكثر من خمسة أدوية فعالة في المرحلة المكثفة؟<sup>49</sup>**

المرضى	التدخل <sup>44</sup>	أساس الدوائية (توصية WHO الحالية)	النتائج
<b>مرضى MDR / RR-TB</b>			
a. XDR-TB مقابل لا XDR-TB	- المزيد من العوامل: المرحلة المكثفة مع <5 أدوية TB محتمل أن تكون فعالة، مرحلة الاستمرار مع 4 أو أكثر من الأدوية من المرجح أن تكون فعالة	مرحلة مكثفة مع 5 أدوية من المرجح أن تكون فعالة؛ مرحلة الاستمرار مع 4 عوامل من المرجح أن تكون فعالة	• تحول الزرع خلال 6 أشهر
b. بديل للمرض المتقدم (مرض جوفي بالأشعة أو SS+)	- عدد أقل من العوامل: مرحلة مكثفة مع 4 أدوية، استمرار المرحلة مع 3 أدوية		• الانتهاء بنجاح من العلاج (أو عدم الانتهاء بنجاح)
c. استخدام بيداكويلين، ديلامانيد وأدوية أخرى مقسمة لأكثر من 6 أشهر	حدد المجموعة التي تنتمي إليها الأدوية (A، B، C، D1، D2، D3) وفعاليتها المحتملة		• شفاء بكتريولوجي بنهاية العلاج
d. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين (المراهقين 10-19 سنة إن وجد)			• الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)
e. المصابين بفيروس HIV (± ARVs).			• فشل العلاج أو الانتكاس
f. النساء الحوامل			• البقاء على قيد الحياة (أو الوفاة)
g. مرضى السكري			• ردود فعل سيئة على الأدوية المضادة للسل
h. الذين يعانون من تدرن خارج الرئة			• اكتساب (ازدياد) للمقاومة الدوائية
i. الأشخاص الذين يعانون من سوء التغذية			

ARV: antiretroviral (drug); MDR/RR-TB: multidrug-resistant/rifampicin-resistant TB; SS+: sputum smear positive; XDR-TB: extensively drug-resistant TB

A agents: levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin

B agents: amikacin, capreomycin, kanamycin, (streptomycin)

C agents: ethionamide/ prothionamide, cycloserine/terizidone, linezolid, clofazimine

D1 agents: pyrazinamide, ethambutol, high-dose isoniazid

D2 agents: bedaquiline, delamanid

D3 agents: *p*-aminosalicylic acid, imipenem–cilastatin, meropenem, amoxicillin–clavulanate, (thioacetazone)

49 انظر اعتبارات التنفيذ في القسم 2 للتعرف على "العوامل الفعالة". سيتم استخدام الدليل على هذا السؤال PICO لمراجعة سلسلة الموصى بها حالياً لتصميم أطول نظام (انظر الجدول 6 من (6)).

**Q4. عند المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB) يتعالجون بأنظمة أطول تتكون وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل تتحسن النتائج بأمان مع نظام مكثف أقصر أو أطول من 8 أشهر؟**

المرضى	التدخل	المقارنة	النتائج
<p><b>مرضى MDR / RR-TB</b></p> <p>a. سبق معالجتها بنظام الخط الأول (للحالات الجديدة أو حالات إعادة العلاج)</p> <p>b. سبق علاجها من أجل MDR-TB</p> <p>c. مع XDR-TB مقابل لا XDR-TB</p> <p>d. بديل للمرض المتقدم (مرض تجويفي بالأشعة أو SS+)</p> <p>e. استخدام بيداكوليلين ، ديلامانيد والأدوية الفردية الأخرى بعد 6 أشهر</p> <p>f. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين (المراهقين 19-10 سنة إن وجد)</p> <p>g. الأشخاص الذين يعانون من فيروس HIV (ARVs ±)</p> <p>h. الأشخاص الذين يعانون من تدرن خارج الرئة</p>	<p>- مدة المرحلة المكثفة 8 أشهر أو أكثر (بين قوسين مختلفين) مطابقة بواسطة:</p> <p>- عدد العوامل الفعالة المحتملة</p>	<p>مدة المرحلة المكثفة &gt;8 أشهر (في مجموعات شهرية مختلفة)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تحول الزرع خلال 6 أشهر</li> <li>• الانتهاء بنجاح من العلاج (أو عدم الانتهاء بنجاح)</li> <li>• شفاء بكتريولوجي بنهاية العلاج</li> <li>• الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li> <li>• فشل العلاج أو الانتكاس</li> <li>• البقاء على قيد الحياة (أو الوفاة)</li> <li>• ردود فعل سيئة على الأدوية المضادة للسل</li> <li>• اكتساب (ازدياد) للمقاومة الدوائية</li> </ul>

**Q5. المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB) على نظم أطول مكونة وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل تتحسن النتائج بأمان مع إجمالي مدة أقصر أو أطول تزيد عن 20 شهرًا؟**

المرضى	التدخل	المقارنة	النتائج
<p><b>مرضى MDR / RR-TB</b></p> <p>a. سبق معالجته بنظام الخط الأول (للحالات الجديدة أو حالات إعادة العلاج)</p> <p>b. سبق علاجه من أجل MDR-TB</p> <p>c. مع XDR-TB مقابل لا XDR-TB</p> <p>d. بديل للمرض المتقدم (مرض تجويفي بالأشعة أو SS+)</p> <p>e. استخدام delamanid, bedaquiline والأدوية الفردية الأخرى بعد 6 أشهر</p> <p>f. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين (المراهقين 10-19 سنة إن وجد)</p> <p>g. الأشخاص المصابين بفيروس HIV (±)</p> <p>h. الأشخاص الذين يعانون من تدرن خارج الرئة</p>	<p>-المدة الإجمالية للعلاج تصل إلى 20 شهرًا مطابقة بواسطة:</p> <p>-عدد العوامل الفعالة المحتملة</p>	<p>- المدة الإجمالية للعلاج أكثر من 20 شهرًا (في مجموعات شهرية مختلفة)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- تحول الزرع خلال 6 أشهر</li> <li>- الانتهاء بنجاح من العلاج (أو عدم الانتهاء بنجاح)</li> <li>- شفاء بكتريولوجي بنهاية العلاج</li> <li>- الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li> <li>- فشل العلاج أو الانتكاس</li> <li>- البقاء على قيد الحياة (أو الوفاة)</li> <li>- ردود فعل سيئة على الأدوية المضادة للسل</li> <li>- اكتساب (ازدياد) للمقاومة الدوائية</li> </ul>

ARV: antiretroviral (drug); MDR/RR-TB: multidrug-resistant/rifampicin-resistant TB; SS+: sputum smear positive; XDR-TB: extensively drug-resistant TB

مضادات الفيروسات القهقرية (الدوائية) ؛ MDR / RR-TB: السل المقاوم للأدوية المتعددة / المقاوم للريفامبيسين، SS+، لطخة البلغم إيجابية، XDR-TB: مرض السل المقاوم للأدوية على نطاق واسع

**Q6. المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB) و يتعالجون بالنظم الأطول وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية، ما هو الحد الأدنى لمدة العلاج بعد تحول الزرع التي من المرجح أن تحسن النتائج؟**

المرضى	التدخل	المقارنة	النتائج
<p><b>مرضى MDR / RR-TB</b></p> <p>a. الذين يتم تحول البلغم لديهم قبل 6 أشهر مقابل الذين لا يتحول</p> <p>b. سبق معالجتها بنظام الخط الأول (للحالات الجديدة أو حالات إعادة العلاج)</p> <p>c. سبق علاجها من أجل MDR-TB</p> <p>d. مع XDR-TB مقابل لا XDR-TB</p> <p>e. بديل للمرض المتقدم (مرض تجويفي بالأشعة أو SS)</p> <p>f. استخدام بيداكيلين، ديلامانيد، والأدوية الفردية الأخرى لأكثر من 6 أشهر</p> <p>g. الأطفال (0-14 سنة) / البالغين (المراهقين 10-19 سنة إن وجد)</p> <p>h. الأشخاص المصابين بفيروس HVI (±)</p> <p>i. الأشخاص الذين يعانون من تدرن خارج الرئة</p>	<p>مدة العلاج بعد تحول الزرع إلى 12 شهرًا (بين قوسين مختلفين) مطابقة بواسطة:</p> <p>- مدة المرحلة المكثفة</p> <p>- عدد العوامل الفعالة المحتملة</p>	<p>مدة العلاج بعد تحول الزرع أقل من 12 شهرًا (في مجموعات شهرية مختلفة)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- تحول الزرع خلال 6 أشهر</li> <li>- الانتهاء بنجاح من العلاج (أو عدم الانتهاء بنجاح)</li> <li>- شفاء بكتريولوجي بنهاية العلاج</li> <li>- الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li> <li>- فشل العلاج أو الانتكاس</li> <li>- البقاء على قيد الحياة (أو الوفاة)</li> <li>- ردود فعل سيئة على الأدوية المضادة للسل</li> <li>- اكتساب (ازدياد) للمقاومة الدوائية</li> </ul>

**Q7. المرضى الذين يعانون من مرض السل المقاوم للريفامبيسين أو المقاوم للأدوية المتعددة (MDR / RR-TB) الذين يتم علاجهم باستخدام نظم علاجية أطول أو أقصر وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية، هل مراقبة استخدام الزرعات بشكل شهري، بالإضافة إلى الفحص المجهرى للطحنة، من المرجح أن يقوموا بالكشف عن عدم الاستجابة للعلاج؟**

المرضى	التدخل	المقارنة (حسب توصيات WHO)	النتائج
<b>مرضى MDR / RR-TB</b>	تفاوت في	لطحنة البلغم الشهرية والزرع <sup>51</sup>	• تحول الزرع قبل 6 أشهر • فشل العلاج أو الانتكاس • اكتساب (تزايد) للمقاومة الدوائية
a. على نظم أطول مقابل نظام أقصر	- توقيت تحول الزرع / عدد الأشهر مع	-	
b. سبق معالجتهم بنظام الخط الأول (للتجديد أو لإعادة العلاج)	الزرعات السلبية	-	
c. سبق علاجهم من أجل MDR-TB	مركب من تحول الزرع + مؤشرات	-	
d. مع XDR-TB مقابل لا XDR-TB	أخرى للاستجابة للعلاج (مثل تغييرات	-	
e. بديل للمرض المتقدم (مرض تجوفي بالأشعة أو SS+)	التصوير الشعاعي ، والحاجة إلى تغيير النظام)	-	
f. عدد العوامل الفعالة المحتملة			
g. الأشخاص المصابين بفيروس HIV (± مضادات الفيروسات القهقرية)			

ARV: antiretroviral (drug); MDR/RR-TB: multidrug-resistant/rifampicin-resistant TB; SS+: sputum smear positive; XDR-TB: extensively drug-resistant TB

50 تم تقديم هذه التوصية في إرشادات العلاج لمنظمة الصحة العالمية لعام 2011 ، واستندت إلى نمذجة البيانات من المرضى على نظم أطول ، مما أظهر زيادة خطر فشل العلاج مع تواتر اختبار الثقافة في مرحلة المتابعة (69).

## C1. أسئلة PICO من المبادئ التوجيهية لإدارة البرنامج للسل المقاوم للأدوية، تحديث 2011

Q6. عند المرضى الذين يعانون من عدوى فيروس HVI والسل المقاوم للأدوية الذين يتلقون العلاج المضاد للفيروسات العكوسة ، هل تعاطي الأدوية التي قد يسبب تداخلها سمية مضافة، مقارنة بتجنبها، من المحتمل كثيراً أو قليلاً أن يؤدي إلى النتائج المذكورة في الجدول 2؟

Q7. عند المرضى الذين يعانون من مرض MDR-TB، هل العلاج بالعيادات الجواله، مقارنةً بمعالجة المرضى داخلياً، أكثر أو أقل احتمالاً أن يؤدي إلى النتائج المذكورة في الجدول 2؟

الجدول 2: أهم النتائج المحتملة عند اتخاذ القرارات المتعلقة باختيار استراتيجيات الاختبار والعلاج MDR-TB

الأهمية النسبية	المتوسط	النتائج (يُظهر النص الموجود بين قوسين نفس النتيجة التي صيغت بالسالب)
حرج	8.7	1. الشفاء (فشل العلاج)
حرج	8.3	2. البدء الفوري في العلاج المناسب
حرج	8.1	3. تجنب اكتساب أو ازدياد مقاومة الأدوية
حرج	7.9	4. البقاء على قيد الحياة (الوفاة من السل)
حرج	7.6	5. البقاء خالياً من الأمراض بعد العلاج؛ الحفاظ على علاج (الانتكاس)
حرج	7.6	6. التحفظ على الحالات حتى يظل مريض TB ملتزماً بالعلاج (التقصير أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام) (non-adherence)
حرج	7.5	7. التغطية السكانية أو الحصول على العلاج المناسب للسل المقاوم للأدوية
حرج	7.4	8. اللطخة أو تحول الزرع أثناء العلاج
حرج	7.4	9. تسارع الكشف عن مقاومة الأدوية
حرج	7.2	10. تجنب علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة الغير ضروري

الناتج (تُظهر النص الموجود بين قوسين نفس النتيجة التي صيغت بالسالب)	المتوسط	الأهمية النسبية
11. التغطية السكانية أو الحصول على تشخيص TB المقاوم للأدوية	7.1	حرج
12. منع أو انقطاع انتقال TB المقاوم للأدوية إلى أشخاص آخرين، بمن فيهم المرضى والعاملين في مجال الرعاية الصحية	6.9	هام و ليس حرج
13. أقصر مدة ممكنة من العلاج	6.7	هام و ليس حرج
14. تجنب السمية وردود الفعل السلبية من الأدوية المضادة لل TB	6.5	هام و ليس حرج
15. التكلفة بالنسبة للمريض، بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة والتكاليف الأخرى مثل النقل والأجور المتوقعة بسبب الإعاقة	6.4	هام و ليس حرج
16. علامات وأعراض TB؛ القدرة على استئناف أنشطة الحياة المعتادة	6.3	هام و ليس حرج
17. التفاعل بين الأدوية المضادة لل TB مع الأدوية الأخرى	5.6	هام و ليس حرج
18. تكلفة برنامج مكافحة السل	5.4	هام و ليس حرج

MDR-TB: multidrug-resistant TB

يلخص الجدول 2 النتائج المسجلة التي تم اختيارها من قبل مجموعة تطوير المبادئ التوجيهية. قدم أربعة عشر عضوًا نتائج للنتائج التي اعتبروها الأكثر أهمية عند اتخاذ القرارات المتعلقة باختيار استراتيجيات الاختبار والعلاج. طلب من الأعضاء أخذ المنظور الاجتماعي في تقييم النتائج. تم تقييم الأهمية النسبية على نطاق تدريجي:

1-3 نقاط: ليس مهمًا لتقديم توصيات بشأن اختيار استراتيجيات العلاج والعلاج للسل المقاوم للأدوية.\*

4-6 نقاط: هام ولكنه ليس حاسمًا لتقديم توصيات بشأن اختيار الاختبار و استراتيجيات العلاج.

7-9 نقاط: حاسم لتقديم توصيات بشأن اختيار استراتيجيات الاختبار والعلاج.

\* لم يتم تسجيل أي من النتائج في هذه الفئة.

## d1. سؤال PICO من المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية لمكافحة السل المقاوم للأدوية، تحديث 2016

Q4. من بين المرضى الذين يتلقون علاج *MDR-TB*، هل من المحتمل أن تؤدي التدخلات التالية (التأخير في بدء العلاج والجراحة الاختيارية) إلى النتائج المذكورة أدناه؟<sup>51</sup>

المرضى <sup>52</sup>	التدخل	المقارنة	النتائج
<ul style="list-style-type: none"><li>المرضى الذين يتلقون علاج السل المقاوم للأدوية المتعددة</li><li>المرضى الذين يتلقون علاج XDR-TB</li></ul>	بدء العلاج المناسب خلال 4 أسابيع من التشخيص (أو الافتراض القوي)	بدء العلاج بعد 4 أسابيع من التشخيص (أو شبه التأكد)	
<ul style="list-style-type: none"><li>الأطفال (0-14 سنة) vs البالغين</li><li>الأشخاص المصابون بفيروس HIV (على مضادات الفيروسات القهقرية)</li><li>النساء الحوامل و الذين يعانون من مرض السكري</li></ul>	الجراحة الاختيارية (أنواع / مراحل مختلفة من المرض)	لا جراحة اختيارية	
			<ul style="list-style-type: none"><li>الشفاء / الانتهاء من نهاية العلاج</li><li>تحول الزرع قبل 6 أشهر</li><li>الفشل</li><li>الانتكاس</li><li>البقاء على قيد الحياة (أو الوفاة)</li><li>ردود الفعل السلبية (شدة، نوع، فئة الجهاز)</li><li>الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li></ul>

MDR-TB: multidrug-resistant TB; XDR-TB: extensively drug-resistant TB

51 من المتوقع أن تختلف المجموعات السكانية في المسألتين التاليتين: المرضى الذين يخضعون للجراحة الجراحية هم أكثر عرضة للإصابة بمرض السل الشديد المقاومة للأدوية ، وسيكون الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية والذين يخضعون لمضادات الفيروسات القهقرية مهمين بشكل خاص في أول سؤال فرعي.

**1e أسئلة PICO من المبادئ التوجيهية لعلاج مرض السل المقاوم للعقاقير ورعاية المرضى، تحديث 2017**  
**Q10. عند مرضى TB ، هل من المحتمل أن تؤدي أي تدخلات لتعزيز الالتزام بمعالجة السل إلى النتائج المذكورة أدناه؟**

المرضى	التدخل	المقارنة	النتائج
<ul style="list-style-type: none"> <li>المرضى الذين يتلقون علاجًا للسل المقاوم للأدوية</li> <li>المرضى الذين يتلقون علاج MDR-TB</li> <li>الأطفال (0-14 سنة) و البالغين</li> <li>الأشخاص المصابين بفيروس HIV وغير المصابين به</li> <li>مرضى السل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>أي تدخل لتعزيز الالتزام بالعلاج: الإشراف على العلاج (DOT)، العلاج الظاهري (فيديو)، العلاج بالمراقبة)</li> <li>تدابير لتحسين الالتزام بالعلاج (مثل شاشات مراقبة الأدوية، الرسائل النصية القصيرة، التذكير بالمكالمات الهاتفية)</li> <li>الدعم الاجتماعي (التعليمي، النفسي، المادي)</li> <li>مزيج من التدخلات المذكورة أعلاه</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ممارسة روتينية<sup>52</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li> <li>نتائج علاج TB التقليدية: علاج أو استكمال العلاج، الفشل، الانتكاس، البقاء على قيد الحياة / الموت</li> <li>ردود الفعل السلبية على أدوية السل (شدة، نوع، فئة العضو)</li> <li>التكلفة بالنسبة للمريض (بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة وغيرها مثل النقل، والأجور الملغاة بسبب الإعاقة)</li> <li>تكلفة الخدمات الصحية</li> </ul>

DOT: directly observed treatment; MDR-TB: multidrug-resistant TB

52 الممارسة الروتينية: تتوفر خدمات منتظمة لأخذ عقاقير السل والتشاور مع الطبيب أو غيرهم من العاملين في مجال الرعاية الصحية عند الضرورة؛ علاج السل مجاني؛ يتم توفير المعلومات الأساسية / التثقيف الصحي فيما يتعلق بعلاج السل.

## Q11. هل من المحتمل أن تؤدي المعالجة اللامركزية ورعاية مرضى MDR-TB إلى حد ما، إلى النتائج المذكورة أدناه؟

المرضى	التدخل	المقارنة	النتائج
المرضى الذين يتناولون علاج ال MDR-TB	<p>العلاج والرعاية اللامركزية (التي تقدمها المراكز الصحية غير المتخصصة أو المحيطة؛ من قبل العاملين في مجال الصحة المجتمعية أو المتطوعين المجتمعيين أو فرق العلاج)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>الحقن خلال المرحلة المكثفة</li><li>DOT و دعم المرضى</li><li>الرعاية المتخصصة للأمراض المصاحبة (مثل فيروس HIV، مرض السكر، أمراض الرئة المزمنة أو غيرها من الحالات مثل الوظيفة السمعية، وظائف الكلى، وظائف الكبد وأمراض الأعصاب و العيون)</li></ul>	<p>العلاج والرعاية المقدمة فقط من قبل مراكز أو فرق متخصصة في مقاومة مرض السل</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>الالتزام بالمعالجة (أو انقطاع العلاج بسبب عدم الالتزام)</li><li>نتائج علاج TB التقليدية: علاج أو استكمال العلاج، الفشل، الانتكاس، البقاء على قيد الحياة / الموت</li><li>ردود الفعل السلبية على أدوية السل (شدة، نوع، فئة العضو)</li><li>التكلفة بالنسبة للمريض (بما في ذلك التكاليف الطبية المباشرة وغيرها مثل النقل، والأجور الملغاة بسبب الإعاقة)</li><li>تكلفة الخدمات الصحية</li></ul>

## الملحق 2: الجرعة حسب نطاق الوزن بالنسبة للأدوية المستخدمة في نظم علاج MDR-TB، البالغين والأطفال

جرعات الأدوية المستخدمة ضمن الخط الثاني لنظم معالجة MDR-TB حسب نطاق الوزن للمرضى الذين تتجاوز أعمارهم 14 سنة

Medicine	Weight-based daily dose	Formulation	Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup>					Usual upper daily dose <sup>b</sup>	Comments
			30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
<b>A</b> Fluoroquinolones Levofloxacin	- <sup>c</sup>	250 mg tab	3	3	4	4	4	1.5 g	
		500 mg tab	1.5	1.5	2	2	2		
Moxifloxacin		750 mg tab	1	1	1.5	1.5	1.5	400 mg	
	standard dose <sup>c,d</sup>	400 mg tab	1	1	1	1	1		
	high dose <sup>c,d</sup>	400 mg tab	1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2	2	800 mg	as used in the standardized shorter MDR-TB regimen
Bedaquiline	- <sup>c</sup>	100 mg tab	4 tabs od for first 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks					400 mg	
Linezolid	- <sup>c</sup>	600 mg tab	(<15 y)	(<15 y)	1	1	1	1.2 g	
<b>B</b> Clofazimine	- <sup>c</sup>	50 mg cap or tab	2	2	2	2	2	100 mg	
		100 mg cap or tab	1	1	1	1	1	100 mg	
terizidone									
Cycloserine or	10-15 mg/kg	250 mg cap	2	2	3	3	3	1 g	

Group	Medicine	Weight-based daily dose	Formulation	Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup>					Usual upper daily dose <sup>b</sup>	Comments
				30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg		
C	Ethambutol	15–25 mg/kg	400 mg tab	2	2	3	3	3	–	
	Delamanid	– <sup>c</sup>	50 mg tab	2 bd	2 bd	2 bd	2 bd	2 bd	200 mg	
	Pyrazinamide	20–30 mg/kg	400 mg tab	3	4	4	4	5	–	
			500 mg tab	2	3	3	3	4		
	Imipenem-cilastatin	– <sup>c</sup>	0.5 g + 0.5 g vial	2 vials (1 g + 1 g) bd					–	To be used with clavulanic acid
	Meropenem	– <sup>c</sup>	1 g vial (20 ml)	1 vial 3 times per day or 2 vials bd					–	To be used with clavulanic acid
	Amikacin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>e</sup>	2.5 ml	3 ml	3 to 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Streptomycin	12–18 mg/kg	1 g vial <sup>e</sup>	Calculate according to the dilution used					1 g	
	Ethionamide or prothionamide	15–20 mg/kg	250 mg tablet	2	2	3	3	4	1 g	Once daily dose advised but can start with 2 divided doses until tolerance improves
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	8–12 g/day in 2–3 divided doses	PAS sodium salt (4 g) sachet	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 to 1.5 bd	12 g	
PASacid (4g) sachet			1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 to 1.5 bd			
Other medicines <sup>f</sup>	Isoniazid	4–6 mg/kg (standard dose) <sup>d</sup>	300 mg tab	2/3	1	1	1	1	–	100 mg isoniazid tablet can facilitate the administration of
		10–15 mg/kg (high dose) <sup>d</sup>	300 mg tablet	1.5	1.5	2	2	2	certain dosages Pyridoxine given with isoniazid in patients at risk (such as those with HIV, malnutrition)	
	Clavulanic acid <sup>g</sup>	– <sup>c</sup>	125 mg tab <sup>g</sup>	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	–	Only to be used with carbapenems

Group	Medicine	daily dose	Formulation	Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup>					Usual upper dose <sup>b</sup>	Comments
				kg	kg	kg	kg	kg		
Other medicines <sup>f</sup>	Kanamycin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>e</sup>	2 to 2.5 ml	2.5 to 3 ml	3 to 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	M/W/F dosing of aminoglycosides at 25 mg/kg/day may limit toxicity and inconvenience when the injectable agents are used in longer MDR-TB regimens
	Capreomycin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>e</sup>	2.5 ml	3 ml	3 to 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Gatifloxacin	– <sup>c</sup>	400 mg tab	2	2	2	2	2	800 mg	Not used in <18 year olds (no quality assured product currently available)
	Thioacetazone	– <sup>c</sup>	150 mg tab	1	1	1	1	1	–	Not used in <18 year olds (no quality assured product currently available)

(<15 y) = follow the separate dose schedule for patients younger than 15 years of age; bd = two times a day; cap = capsule; g = gram; im = intramuscular; iv = intravenous; kg = kilogram; ml = millilitre; mg = milligram; M/W/F = Monday, Wednesday, Friday; soln = solution; susp = suspension; tab = tablet

<sup>a</sup> Dosages were established by the Guideline Development Group for the *WHO treatment guidelines for rifampicin- and multidrug-resistant tuberculosis, 2018 update* and the WHO Global task force on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of TB medicines and other experts. They are based on the most recent reviews and best practices in the treatment of MDR/RR-TB. For certain agents the dosages were informed by pharmacokinetic modelling results based on the principle of allometric scaling (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32). Due to the pharmacokinetic properties of certain medicines the doses proposed may exceed the mg/kg/day ranges shown here in order to achieve blood concentrations similar to target levels in an average adult patient. In patients <30 kg follow the schedule for <15 year olds unless otherwise indicated. If multiple dose options are given for one weight band select the lower or higher option depending on whether the patient is at the lower or higher limit of the body weight range. Dosing more closely to the target mg/kg/day should be aimed for, and is more feasible with oral or parenteral fluids and when solid forms of different dosages are available. Fractioning of tablets into halves or less should be avoided, if possible. Therapeutic drug monitoring is advised when the dose is at the upper and lower ends of the range to minimize the adverse therapeutic consequences of over- and under-exposure, respectively (especially for injectable agents, linezolid and fluoroquinolones).

<sup>b</sup> Clinicians may decide to exceed these values in particular cases to improve therapeutic effect.

<sup>c</sup> No weight-based dosing is proposed.

<sup>d</sup> Unless there is risk of toxicity, the high dose may be used if antimicrobial levels may be lowered because of pharmacokinetic interactions, malabsorption or other metabolic reasons or if the strain has low-level drug resistance.

<sup>e</sup> Weight-based daily dose is for 6 or 7 days/week administration (M/W/F scheduling may permit higher dosing). Volumes shown may differ by preparation. Streptomycin may be diluted in three different ways. For iv use, the volume may be increased.

<sup>f</sup> In the 2018 WHO treatment guidelines, these agents are either no longer recommended (kanamycin, capreomycin), only recommended as a companion agent (amoxicillin/clavulanic acid) or not included because of lack of data from the latest analysis on longer MDR-TB regimens in adults (gatifloxacin, isoniazid and thioacetazone).

<sup>g</sup> Only available in combination with amoxicillin as co-amoxiclav (e.g. 500 mg amoxicillin/125 mg clavulanic acid fixed dose combination). It is given with each dose of carbapenem, either as 125 mg bd or 125 mg 3 times daily.

See the text of the guidelines for more details on the use of medicines.

## جرعات الأدوية المستخدمة ضمن الخط الثاني لنظم معالجة MDR-TB حسب نطاق الوزن للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 15 سنة

Group	Medicine	Weight-based daily dose <sup>b</sup>	Formulation	Weight bands among patients not yet 15 years old <sup>a</sup>							Usual upper daily dose <sup>b</sup>	Comments
				5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	>34 kg		
A	Fluoroquinolones Levofloxacin	15–20 mg/kg	100 mg dt	1	1.5	2 or 3	3 or 4	(>14 y)	(>14 y)	(>14 y)	1.5 g	
			250 mg tab	0.5	0.5	1 or 1.5	1.5 or 2	2	3	(>14 y)	1.5 g	
	Moxifloxacin	10–15 mg/kg	100 mg dt <sup>c</sup>	0.8	1.5	2	3	4	(>14 y)	(>14 y)	400 mg	
			400 mg tab <sup>c</sup>	2 ml <sup>c</sup>	3 ml <sup>c</sup>	5 ml <sup>c</sup>	0.5 or 0.75	1	(>14 y)	(>14 y)	400 mg	Use 10 mg/kg in <6 months
	Bedaquiline	–	100 mg tab	–	–	–	2 tabs od for two weeks; then 1 tab od M/W/F for 22 weeks	4 tabs od for 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks	–	–	–	Only in patients >5 years old (lower dose from 15–29 kg; higher dose from >29 kg)
	Linezolid	15 mg/kg od in <16 kg 10–12 mg/kg od in >15 kg	20 mg/ml susp	4 ml	6 ml	8 ml	11 ml	14 ml	15 ml	20 ml <sup>d</sup>	600 mg	
600 mg tab <sup>c</sup>			0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.75 <sup>d</sup>			
B	Clofazimine	2–5 mg/kg	50 mg cap or tab	1 alt days	1 alt days	1 alt days	1	2	2	(>14 y)	100 mg	Give on alternate days if dose in mg/kg/day is too high
			100 mg cap or tab	M/W/F	M/W/F	1 alt days	1 alt days	1	(>14 y)	(>14 y)	100 mg	
	Cycloserine or terizidone	15–20 mg/kg	125 mg mini capsule (cycloserine) <sup>e</sup>	1	1	2	3	4	(>14 y)	(>14 y)	1 g	
250 mg cap <sup>c</sup>			4–5 ml <sup>f</sup>	5–6 ml <sup>c</sup>	7–10 ml <sup>c</sup>	2	2	2	(>14 y)	1 g		
C	Ethambutol	15–25 mg/kg	100 mg dt	1	2	3	4	–	–	(>14 y)	–	
			400 mg tab <sup>c</sup>	3 ml <sup>c</sup>	4 ml <sup>c</sup>	6 ml <sup>c</sup>	1	1 or 1.5	2	(>14 y)		

Group	Medicine	Weight-based dose <sup>b</sup>	Formulation	Weight bands among patients not yet 15 years old <sup>a</sup>						Usual upper dose <sup>b</sup>	Comments		
				5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg			>34 kg	
C	Delamanid	–	50 mg tab	–	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	1 bd	1 bd	2 bd	200 mg	Only in patients >2 years old (25 mg bd in 3–5 years; 50 mg bd in 6–11 years; 100 mg bd in 12–17 years)	
	Pyrazinamide	30–40 mg/kg	150 mg dt	1	2	3	4 or 5	–	–	(>14 y)	–		
			400 mg tab	0.5	0.75	1	1.5 or 2	2.5	3	(>14 y)	–		
			500 mg tab	0.5	0.5	0.75 or 1	1.5	2	2.5	(>14 y)	–		
	Imipenem-cilastatin	–	0.5 g + 0.5 g vial	–	–	–	–	–	–	–	–	Not used in patients <15 years (use meropenem)	
	Meropenem	20–40 mg/kg iv every 8 hours	1g vial (20 ml)	2 ml	4 ml	6 ml	8–9 ml	11 ml	(>14 y)	(>14 y)	–	To be used with clavulanic acid	
	Amikacin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>f</sup>	0.4 ml	0.6 ml	0.8 – 1.0 ml	1.2 – 1.5 ml	2.0 ml	(>14 y)	(>14 y)	1 g		
	Streptomycin	20–40 mg/kg	1 g vial <sup>f</sup>	Calculate according to the dilution used						(>14 y)	(>14 y)	1 g	
	Ethionamide or prothionamide	15–20 mg/kg	125 mg dt (ethionamide)	1	1	2	3	4	4	(>14 y)	(>14 y)	1 g	
			250 mg tab	0.5	0.5	1	2	2	2	(>14 y)	(>14 y)	1 g	
<i>p</i> -aminosalicylic acid	200–300 mg/kg in 2 divided doses	PAS acid (4 g) sachet	0.5–0.75 g bd	0.75–1 g bd	1–2 g bd	2–3 g bd	3–3.5 g bd	(>14 y)	(>14 y)	–	Full dose can be given once daily if tolerated		
		PAS sodium salt (4 g) sachet	0.5–0.75 g bd	0.75–1 g bd	1–2 g bd	2–3 g bd	3–3.5 g bd	(>14 y)	(>14 y)	–			
		PAS sodium salt 60% (9.2 g) sachet	1.5 g bd	2–3 g bd	3–4 g bd	4 or 6 g bd	6 or 8 g bd	8–12 g bd	8–12 g bd	–			

Group	Medicine	Weight-based daily dose <sup>b</sup>	Formulation	Weight bands among patients not yet 15 years old <sup>a</sup>						Usual upper daily dose <sup>b</sup>	Comments	
				5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg			>34 kg
Other medicines <sup>a</sup>	Isoniazid	15–20 mg/kg (high dose)	50 mg/5 ml soln	8–10 ml	15 ml	20 ml	–	–	–	–	300 mg isoniazid tablet can be used	
			100 mg tab	1	1.5	2	3	4	4	(>14 y)	in patients >20 kg Pyridoxine is always given with high-dose isoniazid in children (12.5 mg od in <5 y olds and 25 mg od in >4 y olds)	
	Clavulanic acid <sup>h</sup>	–	250 mg amoxicillin/62.5 mg clavulanic acid/5 ml susp <sup>h</sup>	2 ml bd <sup>h</sup>	3 ml bd <sup>h</sup>	5 ml bd <sup>h</sup>	8 ml bd <sup>h</sup>	10 ml bd <sup>h</sup>	(>14 y)	(>14 y)	Only to be used with carbapenems	
	Kanamycin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>f</sup>	0.4 ml	0.6 ml	0.8–1.0 ml	1.2–1.5 ml	2.0 ml	(>14 y)	(>14 y)	1 g	1 g vials (3 ml) also available
	Capreomycin	15–20 mg/kg	500 mg/2 ml vial <sup>f</sup>	0.4 ml	0.6 ml	0.8–1.0 ml	1.2–1.5 ml	2.0 ml	(>14 y)	(>14 y)	1 g	1 g vials (2 ml) also available
	Gatifloxacin	–	400 mg tab	–	–	–	–	–	–	–	–	Not used in <18 y olds (no quality assured product currently available)
	Thioacetazone	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Not used in <18 y olds (no quality assured product currently available)

(>14 y) = follow the separate dose schedule for patients older than 14 years of age; alt = alternate; bd = two times a day; cap = capsule; dt = dispersible tablet; g = gram; im = intramuscular; iv = intravenous; kg = kilogram; ml = millilitre; mg = milligram; M/W/F = Monday, Wednesday, Friday; soln = solution; susp = suspension; tab = tablet

<sup>a</sup> Dosages were established by the Guideline Development Group for the *WHO treatment guidelines for rifampicin- and multidrug-resistant tuberculosis, 2018 update* and the WHO Global task force on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of TB medicines and other experts. They are based on the most recent reviews and best practices in the treatment of MDR/RR-TB. For certain agents the dosages were informed by pharmacokinetic modelling results based on the principle of allometric scaling (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu*

Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32). Due to the pharmacokinetic properties of certain medicines the doses proposed may exceed the mg/kg/day ranges shown here in order to achieve blood concentrations similar to target levels in an average adult patient. In patients >30 kg follow the schedule for >14 year olds unless otherwise indicated. If multiple dose options are given for one weight band select the lower or higher option depending on whether the patient is at the lower or higher limit of the body weight range. Dosing more closely to the target mg/kg/day should be aimed for, and is more feasible with oral or parenteral fluids and when solid forms of different dosage are available. Fractioning of tablets into halves or less should be avoided if possible. Therapeutic drug monitoring is advised when the dose is at the upper and lower ends of the range to minimize the adverse therapeutic consequences of over- and under-exposure respectively (especially for injectable agents, linezolid and fluoroquinolones).

<sup>b</sup> Clinicians may decide to exceed these values in particular cases to improve therapeutic effect.

<sup>c</sup> Dissolving in 10 ml of water may facilitate administration in patients in lower weight-bands and avoids fractioning solid formulations, although bioavailability is uncertain (use of dispersible tablets is preferred if available).

<sup>d</sup> In individuals >44 kg a dose of 600 mg odis proposed.

<sup>e</sup> May be used in children 3–5 years of age. Giving half a 50 mg adult tablet in these children does not result in the same blood levels observed in trials using the special 25 mg paediatric tablet. Bioavailability may further be altered when the 50 mg tablet is split, crushed or dissolved.

<sup>f</sup> Weight-based daily dose is for 6 or 7 days/week administration (M/W/F scheduling may permit higher dosing). Volumes shown may differ by preparation. Streptomycin may be diluted in three different ways. Dosing closer to the upper limit of the mg/kg/day is more desirable. For iv use, the volume may be increased.

<sup>g</sup> In the 2018 WHO treatment guidelines, these agents are either no longer recommended (kanamycin, capreomycin), only recommended as a companion agent (amoxicillin/clavulanic acid) or not included because of lack of data from the latest analysis on longer MDR-TB regimens in adults (gatifloxacin, isoniazid and thioacetazone).

<sup>h</sup> Only available in combination with amoxicillin as co-amoxycrav. Only to be used with carbapenems, in which case they are given together, e.g. 125 mg bd or 125 mg 3 times daily in the 24–30 kg weight band.

*See the text of the guidelines for more details on the use of medici*



ISBN 978-92-4-155052-9

THE  
**END TB**  
STRATEGY



World Health  
Organization

