

# 耐药结核病规划 管理指南

2011年更新版



World Health  
Organization

根据WHO指南制订手册(2010年3月版, 参见[www.who.int/hiv/topics/mtct/grc\\_handbook\\_mar2010\\_1.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf))的原则, 按照获得的证据、评估结果以及建议制订本指南。

第一版: 2006 年

紧急修订版: 2008 年

更新版: 2011 年

WHO 图书出版目录信息:

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update.

1.Tuberculosis, Multidrug-resistant – drug therapy. 2.Tuberculosis, Multidrug-resistant – prevention and control. 3.Antitubercular agents – administration and dosage. 4.HIV infections – drug therapy. 5.Antiretroviral therapy, Highly active. 6.Guidelines.I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 150158 3

(NLM 分类: WF 310)

©World Health Organization 2011

保留所有版权。WHO出版物可在WHO网站获得 ([www.who.int](http://www.who.int)), 或从WHO出版社购买【World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 3264; 传真: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int))】

获准出版或翻译WHO出版物, 无论是出售或非商业分发, 都应该通过WHO网站 ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)) 联系WHO出版社。

本指南对任何国家、领土、城市、地区或当局、关于边界的界定等采取的名称及材料的陈述, 并不意味着本出版社的任何意见。地图上的虚线表示的大致边界线有可能尚未完全达成一致。

凡提及某些公司或某些制造商的产品, 相比没有提及的而言, 并不意味着对他们有特别的认可或推荐。除了差错或疏忽, 凡专利产品其名称用首字母大写来区分。

WHO已经采取了一切合理的预防措施核实本出版物中所含的信息。然而, 不能保证出版物的分发问题。对本指南信息的解释及使用取决于读者。对于因使用本出版物造成的问题, WHO不承担任何责任。

由瑞士日内瓦的WHO产品服务部印制。

WHO/HTM/TB/2011.6

由Inis 传媒公司设计– [www.iniscommunication.com](http://www.iniscommunication.com)

# 耐药结核病规划 管理指南

2011年更新版

主 译：李 亮 许绍发

主 审：端木宏谨 傅 瑜 马 珂 朱莉贞 李 琦

翻 译：姜晓颖 高静韬 杜 建 弭凤玲 马 艳

岳淑敏

翻译单位：WHO结核病研究和培训合作中心

中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心

中华医学会结核病学分会



World Health  
Organization

# 目 录

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 缩略词表.....                                    | i  |
| 致谢.....                                      | ii |
| 概述.....                                      | 1  |
| 经费及利益声明.....                                 | 2  |
| 指南目的及目标人群.....                               | 3  |
| 背景和方法.....                                   | 3  |
| 第一章 为早期、正确的治疗开展快速药物敏感试验.....                 | 13 |
| 第二章 耐多药结核病治疗效果监测.....                        | 16 |
| 第三章 二线抗结核治疗方案的组成.....                        | 19 |
| 第四章 二线抗结核治疗方案的疗程.....                        | 25 |
| 第五章 二线抗结核治疗方案患者的抗逆转录病毒治疗.....                | 28 |
| 第六章 耐多药结核病患者管理的关怀模式.....                     | 30 |
| 研究不足.....                                    | 33 |
| 附件1. 证据评估方法和模型.....                          | 34 |
| 附件2. GRADE术语和证据列表摘要.....                     | 34 |
| 附件3. 抗逆转录病毒药品和抗结核药品（包括一线抗结核药）<br>潜在叠加毒性..... | 34 |
| 参考文献.....                                    | 35 |



## 缩略词表

|        |               |
|--------|---------------|
| ART    | 抗逆转录病毒治疗      |
| DALY   | 伤残调整寿命年       |
| CDC    | 美国疾病预防控制中心    |
| DR-TB  | 耐药结核病         |
| DST    | 药物敏感试验        |
| GRADE  | 推荐等级的评估，制定与评价 |
| HIV    | 人类免疫缺陷病毒      |
| MDR-TB | 耐多药结核病        |
| NTP    | 国家结核病防治规划     |
| PMDT   | 耐药结核病规划管理     |
| SAE    | 严重不良反应        |
| TB     | 结核病           |
| UNION  | 国际防痨和肺部疾病联合会  |
| USAID  | 美国国际开发署       |
| WHA    | 世界卫生大会        |
| WHO    | 世界卫生组织        |
| XDR-TB | 广泛耐药结核病       |

## 致 谢

在世界卫生组织遏制结核病部Dennis Falzon的协调和Ernesto Jaramillo及 Léopold Blanc的指导下,《耐药结核病规划管理指南2011年更新版》得以出版。诚挚地感谢以下各位专家及技术组为本次修订所作出的贡献。

### 指南制订小组(专业领域见括号内)

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 (临床)

Charles L. Daley, National Jewish Health, United States (临床)

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

Myriam Henkens, Médecins Sans Frontières, France (规划管理)

Timothy H. Holtz, HIV/STD Research Program, United States Centers for Disease Control and Prevention—CDC, Asia Regional Office, Thailand (流行病学, 监测, 规划评价)

Joël Keravec, Management Sciences for Health, Brazil (药品管理)

Salmaan Keshavjee, Harvard Medical School, United States (规划管理, 公共卫生)

Aamir J. Khan, Indus Hospital TB Program, Pakistan (流行病学, 规划管理)

Vaira Leimane, State Infectology Center, Clinic of Tuberculosis and Lung Diseases, Latvia (规划管理, 临床)



Andrey Mariandyshev, Northern State Medical University, Archangelsk,  
Russian Federation (临床)

Carole D. Mitnick, Harvard Medical School, United States (流行病, 项目支持)

Gloria Nwagboniwe, Alliance for Hope, Nigeria (民间团体)

Domingo Palmero, Pulmonology Division, Hospital Muñiz, Argentina (临床)

Ma. Imelda Quelapio, Tropical Disease Foundation, Philippines (规划管理)

Michael L. Rich, Partners In Health, United States (临床)

Sarah Royce, PATH, United States (监测, 公共卫生)

Sabine Rüsç-Gerdes, National Reference Centre for Mycobacteria,  
Germany (实验室)

Archil Salakaia, Management Sciences for Health, United States (规划管理)

Rohit Sarin, LRS Institute of TB and Allied Diseases, India (临床)

Holger Schünemann, McMaster University, Canada (指南制订小组主席;  
流行病, 指南方法学)

Elena Skachkova, Federal Centre of TB Monitoring, Russian Federation (监测)

Francis Varaine, Médecins Sans Frontières, France (规划管理)

**日内瓦瑞士, 世界卫生组织总部 (斜体显示的是指南制订小组成员)**

遏制结核部: Léopold Blanc, Dennis Falzon<sup>a</sup>, Christopher Fitzpatrick,  
Katherine Floyd, Haileyesus Getahuna, Malgorzata Grzemskaa, Christian  
Gunneberg<sup>a</sup>, *Ernesto Jaramillo<sup>a</sup>, Christian Lienhardt, Fuad Mirzayev*, Paul  
Nunn, Mario C. Raviglione, *Delphine Sculier<sup>a</sup>, Fraser Wares, Karin Weyer,*  
*Matteo Zignol<sup>a</sup>*

HIV 部: Chris Duncombe, Marco Antonio de Avila Vitoriaa

a: WHO指南领导小组成员

## 外部评估小组（括号内为非WHO成员的专业领域）

Samiha Baghdadi, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, Egypt

Mercedes Becerra, Harvard Medical School, United States (学术)

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 (规划管理)

Nani Nair, WHO Regional Office for South-East Asia, India

Norbert Ndjeka, Department of Health, South Africa (规划管理, 临床)

Wilfred A.C Nkhoma, WHO Regional Office for Africa, Zimbabwe

Katsunori Osuga, WHO Regional Office for the Western Pacific, Philippines

Hendrik Simon Schaaf, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University and Tygerberg Children's Hospital, South Africa (临床, 儿童MDR-TB, 监测)

Catharina van Weezenbeek, WHO Regional Office for the Western Pacific, Philippines

Irina Vasilyeva, Central TB Research Institute of RAMS, Russian Federation (研究, 临床)

Wang Xie Xiu, Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, China (监测)

Richard Zaleskis, WHO Regional Office for Europe, Denmark

## 证据评估小组

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

顾问: Patricia Whyte, Griffith University, Queensland, Australia (指南修订)

《耐药结核病规划管理指南2011年更新版》的制订和出版得到了美国国际开发署(USAID)的大力支持。



## 概述

为响应第62届世界卫生大会关于预防和控制耐多药结核病及广泛耐药结核病的决议,《耐药结核病规划管理指南2011年更新版》旨在成为公共卫生专业人员工作的重要工具。2009年第62届世界卫生大会上通过WHA62.15决议,呼吁成员国为耐药结核病患者的关怀及管理制订出全面可行、合理的框架。

指南中讨论的关于耐药结核病规划管理最迫切的问题包括:患者发现、耐药结核病、治疗方案、治疗效果监测、关怀模式选择。使用指南的目标人群主要为结核病防治领域的工作人员和医生,以及在资源有限地区为耐药结核病患者关怀提供技术及经费支持的合作伙伴和组织。

国际专家撰写委员会分别于2006年及2008年出版了指南的前两个版本。目前的2011年指南更新版遵循了WHO指南评估委员会在《指南制订手册(2010)》中提出的要求。指南更新工作始于2009年,确定指南的范围,通过系统综述的方法来总结数据。使用“GRADE”方法(推荐等级的评估、制定与评价)来审核数据及提出建议。这个过程涉及到三个小组:指南制订过程中由不同结核病领域的技术专家组成的WHO指南领导小组、包含临床医生在内的多学科外部专家组成的指南制订小组及进行同行评审及制订最终草案的外部审查专家小组。

建议指出广泛使用分子生物学技术为利福平耐药患者提供快速药敏检测,并给予正确的治疗。在治疗期间进行痰培养对早期发现治疗失败患者仍然十分重要。通过系统综述获得的最佳信息有助于确定耐多药结核病的有效治疗方案及治疗时间。建议对于HIV/TB双重感染者在进行二线抗结核治疗的同时早期应用抗逆转录病毒治疗。建议对耐药结核病治疗管理采取门诊治疗模式而非住院治疗模式。

鼓励国家结核病防治规划实施者、公共卫生决策者和参与耐多药结

核病控制实施并提供技术支持的伙伴应用这些建议来指导自己的工作，并更新本国指南。希望这些工作可以鼓励收集更多的证据并开展新的研究，尤其是在广泛耐药结核病患者的治疗方案及治疗时间方面。

## 经费及利益声明

《指南》更新会议及评审所需的经费全部来自于美国国际开发署（USAID），指南制订小组及机构的专家投入大量时间反复讨论和修订。

所有指南制订小组、外部审查小组的非世界卫生组织的成员及学术中心参与评审的成员均填写了利益声明表。四名指南制订小组成员因存在可能的利益冲突，退出了于2010年10月25日-27日召开的治疗方案会议。Jaime Bayona作为研究顾问，负责由大冢制药有限公司生产的抗结核病药品（OPC-67683）的临床试验设计的开发。Charles L. Daley 是大冢制药有限公司两项试验药品安全监测的主席。Carole D. Mitnick是大冢制药有限公司的科学顾问委员会的成员，并为OPC-67683提供咨询。Ma. Imelda Quelapio接受大冢制药有限公司的研究支持（货币和非货币）。

以下参与评审指南中所含建议证据的学术中心成员在会上提出了自己的意见：Matthew Arentz, Melissa Bauer, Richard Menzies, Carole D. Mitnick, Olivia Oxlade, Patricia Pavlinac and Judd L. Walson,。但他们没有参与依据他们所提供证据制订建议的过程。

## 指南目的及目标人群

有效的耐药结核病管理需要国家结核病防治规划各部门的通力配合，包括患者发现、治疗、预防、监测、规划效果的评价。总的来说，这些活动统称为“耐药结核病规划管理”（PMDT）。

为响应第62届世界卫生大会呼吁成员国为耐多药结核病(MDR-TB)及广泛耐药结核病(XDR-TB)<sup>1</sup>的关怀及管理制订全面可行、合理框架的建议，《耐药结核病规划管理指南2011年更新版》旨在成为公共卫生专业人员使用的重要工具。目的是：

- ★ 评估已经总结的最有效证据，为耐多药结核病控制最热点问题提供帮助；

- ★ 为扩大耐多药结核病的发现和治疗进而将他们整合入国家规划的国家制订国家指南和政策提供参考。

指南的目标人群是结核病治疗和控制领域的工作人员和医生，实施耐药结核病规划管理的合作伙伴及提供耐药结核病关怀的技术及经费支持的机构。虽然建议最初是用在资源有限的国家，但也同样适用于其他地区。

## 背景和方法

经许多合作伙伴的共同努力，他们之中大部分是绿灯委员会的成员<sup>4</sup>，指南的前两个版本分别在2006年<sup>2</sup>和2008年<sup>3</sup>出版。2011年指南更新版遵循了WHO在《指南制订手册(2010)》中提出的要求，包括初审调查、应用系统综述来总结证据、应用“GRADE”分级法来提供建议<sup>5</sup>。

指南更新版着重讲述资源有限地区及国家的耐药结核病患者发现和治疗策略。世界卫生组织本领域和外部专家确定的优先领域是：

- \* 患者发现（使用快速分子生物学检测技术；接触者及其他高危人群的筛查）；
- \* HIV阳性和阴性耐多药结核病患者治疗方案及周期；
- \* 治疗期间的监测；
- \* 关怀模式。

该指南没有涉及世界卫生组织最近发表的政策文件中的其他内容，包括药物敏感结核病患者治疗、抗逆转录病毒药物的使用、单耐异烟肼结核病的诊断及结核病感染控制。2011年版指南更新工作始于2009年初。本指南确定的优先领域与紧急修订版（2008）中所列的未来重点关注领域一致。通过调查问卷对以前的耐药结核病规划管理指南进行了评估<sup>6</sup>。不同领域的专家，包括结核病医生、公共卫生专业人员、国家结核病防治规划工作人员、指南方法学专家、提供技术支持的民间团体和非政府组织成员，WHO工作人员，组成“指南制订小组”参与其更新工作。另一小组包括国家结核病防治规划的工作人员、WHO地区结核病顾问、临床和公共卫生专家，组成“外部评审小组”（两个小组的成员在致谢中列出）。

指南制订小组选取存在明显争议的问题或政策/规范有所改变的领域，也选择和评价一些对于建议决策和检索及分析证据非常重要的结果或数据。到2009年9月，对指南的适用范围达成了一致，明确提出了问题，完成了主要结果的选录及评价。2009年10月至2010年5月期间，委托学术中心的团队审核及总结资料。2010年10月25日-27日在瑞士日内瓦WHO总部召开建议制订会议前后，指南制订小组成员得到了初步结果。

## 问题和结果

表1 列出了指南制订小组确定的七大优先问题，按PICO（人群、干预、比较及结果）或类似格式列出。

表1 . 2011年指南更新版的PICO问题

1. 为了在诊断结核病患者时发现耐多药结核病患者或单耐利福平患者，并开始适当治疗，当耐多药结核病流行达到什么程度时需要开展快速敏感试验检测？
2. MDR-TB患者在直接镜检质量可靠的地区接受正确的治疗。单独使用痰涂片监测与同时使用痰涂片以及培养监测相比，哪个更可能导致下面表2所列的治疗结果？
3. 当设计耐多药结核病治疗方案时，特定药物（无论是否证明敏感）可以导致表2所列的治疗结果吗？
4. 当设计耐多药结核病治疗方案时，减少药品数量（依据既往用药史，患者病史及药敏试验）是否更可能导致表2所列的治疗结果？
5. WHO目前推荐的耐多药治疗方案与短化治疗相比，哪一个更可能导致表2所列的治疗结果？
6. 正接受抗逆转录病毒治疗的HIV/MDR-TB患者，避免使用抗结核药与使用具有叠加及潜在毒性作用的抗结核药物相比，哪一个更可能导致表2所列的治疗结果？
7. 耐多药结核病患者住院治疗模式与门诊治疗模式相比，哪一个更可能导致表2所列的治疗结果？

表2是指南制订小组筛选结果的评分总览。14位成员给出了在制订耐药结核病检查和治疗策略时关键性结果的评分情况。成员们在评定结果时要考虑社会因素。用递增的评分来反映因素的重要程度。

- 1-3分：在制订耐药结核病检查和治疗策略时不重要因素\*；
  - 4-6分：在制订耐药结核病检查和治疗策略时重要但不关键因素；
  - 7-9分：在制订耐药结核病检查和治疗策略时非常关键因素。
- \*：没有对这些因素进行评分。

表2.在制订耐药结核病检查和治疗策略时需要考虑的重要因素

| 因素（括号内是其相反的结果）                           | 平均得分 | 重要程度   |
|------------------------------------------|------|--------|
| 1.治愈（治疗失败）                               | 8.7  | 关键     |
| 2.尽快开始正确的治疗                              | 8.3  | 关键     |
| 3.避免耐药发生或发展                              | 8.1  | 关键     |
| 4.生存时间（因结核病死亡）                           | 7.9  | 关键     |
| 5.治愈后病情稳定；保持治愈状态（复发）                     | 7.6  | 关键     |
| 6.患者坚持治疗（因依从性不好丢失或中断治疗）                  | 7.6  | 关键     |
| 7.覆盖人群或耐药结核病合理治疗的可及性                     | 7.5  | 关键     |
| 8.治疗中痰涂片或培养阴转                            | 7.4  | 关键     |
| 9.耐药的早期发现                                | 7.4  | 关键     |
| 10.避免不必要的MDR-TB治疗                        | 7.2  | 关键     |
| 11.覆盖人群或耐药结核病诊断的可及性                      | 7.1  | 重要但不关键 |
| 12.预防或阻止耐药结核病向其他人传播，包括其他患者和医护人员          | 6.9  | 重要但不关键 |
| 13.缩短治疗时间                                | 6.7  | 重要但不关键 |
| 14.避免抗结核药品的毒性和不良反应                       | 6.5  | 重要但不关键 |
| 15.患者费用，包括直接医疗费用及其它费用如交通费、因为不能工作而造成的工资损失 | 6.4  | 重要但不关键 |
| 16.消除结核病的症状和体征，恢复正常生活能力                  | 6.3  | 重要但不关键 |
| 17.抗结核药品和非抗结核药品之间的相互作用                   | 5.6  | 重要但不关键 |
| 18.结核病控制规划的费用                            | 5.4  | 重要但不关键 |

对于第一个问题（表1），讨论结果倾向于能在两天内对痰标本进行快速检测，因此只包括了分子生物学技术（线性探针和Xpert MDR/RIF<sup>\*1</sup>）技术。表3列出了本指南中涉及的不同组别的药品。在对第3-5问题的分析中，发现了使用链霉素，但通常认为链霉素是一线药品。新一代的氟喹诺酮类药品包括左氧氟沙星（750mg/天或更高剂量）、莫西沙星、加替沙星和司帕沙星。环丙沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星（最大600mg/天）在本研究中视为较早一代的氟喹诺酮类药品。

表3. 本指南中涉及的二线抗结核药品分组

| 分组                  | 抗结核药品     | 缩写      |
|---------------------|-----------|---------|
| 二线注射剂<br>(抗结核药品注射剂) | 卡那霉素      | Km      |
|                     | 阿米卡星      | Am      |
|                     | 卷曲霉素      | Cm      |
| 氟喹诺酮类药品             | 左氧氟沙星     | Lfx     |
|                     | 莫西沙星      | Mfx     |
|                     | 加替沙星      | Gfx     |
|                     | 氧氟沙星      | Ofx     |
| 口服抑菌二线抗结核药品         | 乙硫异烟胺     | Eto     |
|                     | 丙硫异烟胺     | Pto     |
|                     | 环丝氨酸      | Cs      |
|                     | 特立齐酮      | Trd     |
| 第五组药品               | 对氨基水杨酸    | PAS     |
|                     | 氯法齐明      | Cfz     |
|                     | 利奈唑胺      | Lzd     |
|                     | 阿莫西林/克拉维酸 | Amx/Clv |
|                     | 氨硫脲       | Thz     |
|                     | 克拉霉素      | Clr     |
|                     | 亚胺培南      | Ipm     |

\*1: Xpert MTB/RIF被认为是目前唯一能够快速诊断结核病以及利福平耐药的全自动、实时核酸扩增技术。

注：在本次研究资料中，一些药品没有被归为二线抗结核药品，但也被用于治疗耐药结核病，包括注射用紫霉素，氟喹诺酮类药物中的环丙沙星和司帕沙星，阿奇霉素，罗红霉素，大剂量异烟肼和硫利哒嗪。他们也被归为第五组药品。

## 证据评估及分级

证据审定小组使用公认的方法（附件1），通过文献系统综述评估了这些问题的证据及其结果。通过主题词和关键词对标题、摘要及可能相关论文全文进行筛选，不限制研究类型和时间。联系该领域的作者及指南制订小组的成员，以发现被遗漏的研究及正在进行的研究。从已发表研究结果的作者那里收集病例数据，分析对细菌学及治疗方案相关问题的影响（表1，问题2-6）。对问题1和2开展了模型研究。通过查找已出版和未出版的、涉及MDR-TB治疗全经济学评价的研究，分析关怀模式问题（问题7）。

尽可能利用收录研究的数据计算相对值（危险比、相对危险度或比值比）。在两项研究中，其结果以挽回一个伤残调整寿命年所需或本来表示。DALY是将疾病发病和死亡负担用单个值表示的综合指标：完全健康为1，死亡为0分（结核病患病一年的值是0.729分）<sup>7</sup>。对快速药敏试验（DST）来说，预估总成本包括每例药敏试验的检测费用，预防每例MDR-TB发生的费用，避免每例因结核病死亡的费用和挽回一个伤残调整寿命年的费用。耐药菌株传播和继发病例产生的费用未包含在其中。分析关怀模式时（问题7），下列各种情况都会产生费用：服务提供者，患者（包括直接医疗费用和间接费用如交通费）和所有社会成本。如果可能，结果分析中应该囊括以下情况：治疗成功率、丢失率或长期

死亡率（包括继发感染患者，丢失患者和复发患者），疾病传播率（由原发患者造成的传播）。

GRADE为系统评价和指南提供了一个证据质量评价体系，同时为指南中的推荐强度评级提供了一种系统方法。GRADE详细说明了用一种方法来构建问题，选择感兴趣的结局指标评定其重要性（例如：MDR-TB患者的数量）并评价证据。根据下列标准评估证据的质量：研究设计、研究局限性（偏倚风险）、不精确性、不一致性、间接性、发表偏倚、效应的强度、剂量效应关系和混杂因素。证据质量分为以下四级（表4）。

该表定义部分如下：

| 证据质量     | 定 义                             |
|----------|---------------------------------|
| 高 （⊕⊕⊕⊕） | 进一步研究也不可能改变评估结果的可信度             |
| 中等（⊕⊕⊕○） | 进一步研究很可能影响评估结果的可信度，且可能改变该评估结果   |
| 低 （⊕⊕○○） | 进一步研究极有可能影响评估结果的可信度，且该评估结果很可能改变 |
| 极低（⊕○○○） | 任何评估结果都很不确定                     |

指南制订小组召开电视电话会议讨论这些证据、结果及其对建议的影响。从专家组中选出一位来评估每个问题，补充完善证据评审小组提供的证据报告。2010年9月召开了一次预备会议，对治疗方案和疗程、快速药敏试验应用等问题的相关工作进行了中期评估。10月25-27日，专家组在位于瑞士日内瓦的WHO总部召开会议，修改建议。会议前一周，专家组成员可以通过加密的电子网页（EZ Collab网）浏览证据资料和相关问题。会议期间及随后的数月内，补充文件及后续版本在同一网站陆续发布。

会议期间，筹划建议的指南制订小组成员评估了GRADE证据概要表。小组使用标准决策表将证据转为建议。对每个建议都准备一个表格记录决策，并确保小组统一考虑证据质量、平衡利弊以及干预措施与其他措施相比在价值和费用方面的相似性。允许专家以简明、统一的方式，在收集证据基础上，基于自己的判断给出建议。通过讨论，达成了对指南的修订建议。在他们的讨论中，专家组评估了证据的级别，根据表5原则判断建议的强度。（见附件2 网页：GRADE术语词汇表）

表5. 对建议强度的评估

| 建议程度    | 定 义                       |
|---------|---------------------------|
| 强烈建议    | 指南制订小组确信执行建议的正面效应大于负面效应   |
| 一定条件下建议 | 指南制订小组认为执行建议的正面效应可能大于负面效应 |

除了证据质量外，建议的强度也受正面效应和负面效应的平衡、价值和偏好、成本和资源分配的影响<sup>5</sup>。证据的质量越高，越能形成较强效力的建议。但是，低质量的证据也可能形成效力较强的建议，如专家价值观和偏好的多样性、干预正面效应和负面效应间的平衡以及资源使用。例如：非随机化的观察性研究证据一般质量较差，但如果研究的方法学合理（没有降低有效性），效应评估比较稳定，仍可得出效力较强的建议。当给出一定条件下建议时需要注意，专家组认为它仅适用于一个特定人群或环境，或是新证据可能会改变利弊平衡，或是资源所限不能满足建议的实施。（见表6）

本指南的建议需要与对相应证据的评价一起阅读，这些评价是有关于建议的合理解释和实施。

表6. 不同使用者的建议强度的适用性<sup>5</sup>

| 对 象   | 强烈建议                                                      | 一定条件下建议                                                               |
|-------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 患者    | 在这种条件下，绝大多数患者需要这种推荐做法，只有一小部分不需要。但不大可能需要依据他们的价值和偏好帮助他们作出决定 | 这种条件下，大部分患者需要这种推荐的做法，但是许多人也不需要。                                       |
| 临床医生  | 绝大多数人应该接受这种干预。依据指南所作的建议可以当作质量标准或效益指标。                     | 要认识到不同的患者需要给予不同的选择。要帮助患者做出与他们的价值和偏好相一致的处理决定。制订与他们价值和偏好相一致的决定可能需要决策帮助。 |
| 政策制订者 | 绝大多数情况下，建议可以作为政策采纳                                        | 制订政策需要反复的讨论和不同相关利益者的参与。                                               |

## 外部评审

外部评审小组在指南的框架制订（2009年中期）和草稿时期就对这些进行了讨论，包括指南制订小组（2011年初）评价后给出的建议。在初步讨论时，八位专家对于提交到证据评审中心用于系统分析的一系列优先问题进行了评价。六位专家在2011年初就对指南草案作出了评价。

## 出版、应用、评估和中止

指南将在WHO网站上以英文形式发表，同时在同行评审的出版物上发表。WHO遏制结核部将和区域及国家级办事处、遏制结核病伙伴以及其他行动伙伴紧密合作，确保通过电子和纸质方式广泛传播指南。

计划2011年发行一份关于耐药结核病规划管理实施手册。手册将更新以前指南的相关内容。

将对用户应用指南的情况进行评估以评价建议使用的不同程度，包括指南修订后的时间（如果有的话），以及有效实施的障碍。

期望遏制结核部和其他合作伙伴一起，每四年审查并更新指南。如果新的证据、方案或诊断方法出现的话，或许更早。

## 第一章 为早期、正确的治疗开展快速药物敏感试验

### 建 议

利用现有资源，推荐开展异烟肼和利福平或利福平快速药物敏感试验（DST），以替代传统试验或在诊断结核时不进行药物敏感试验的模式（一定条件下建议，⊕○○○/证据质量极低）。

### 证 据

根据工作模式确定药敏试验的最佳时间和方法<sup>9</sup>。使用该模式时存在一定的限制，这与基本条件有关。尽管流行病学情况和成本不同，敏感度结果却非常稳定。

出于建议的目的，指南制订小组考虑使用快速检测方法，在两天内完成耐异烟肼和利福平或单耐利福平的检查。目前只有分子检测能如此快速发现耐药。WHO推荐使用线性探针检测和Xpert MTB/RIF两种技术。传统方法培养分枝杆菌进而开展药敏试验通常需要1-3个月才能获得结果。

该工作模式有利于降低死亡率挽回，提高治愈率，降低其他耐药的产生，减少失败和复发，且可以通过挽回伤残调整寿命年的成本来表现。但该模式没有考虑耐药诊断延迟而导致的耐药继发传播。

## 结 果

治疗前对所有患者使用快速检测方法开展异烟肼和利福平耐药检测，是减少死亡、预防获得性MDR-TB的最好策略。这种工作模式表明，在诊断结核病时对异烟肼和利福平进行快速耐药检测对任何患者群体和地区都是最符合经济效益的检测策略，即使结核病患者中耐药水平非常低[MDR-TB>1%和异烟肼耐药（非MDR-TB）>2%]。对于既往未治疗患者，在治疗开始时进行药敏试验是一个更好的策略，要优于患者应用一线药物治疗后痰涂片持续阳性时才开展药敏试验。

单独进行利福平快速药敏试验不如同时对异烟肼和利福平快速检测。这是因为单独进行利福平药敏试验不能防止单耐异烟肼患者对其他药物产生获得性耐药。

## 利 益

诊断时间缩短将会加快患者初始治疗方案的制订，增加早期获得正确治疗的机会。因此快速药敏试验有助于增加治愈率，降低死亡率，减少其他药物耐药的发生，减少治疗失败和复发。

通过Xpert MTB/RIF发现利福平耐药从而有依据对患者使用二线药品治疗<sup>10</sup>，但如果利福平低度耐药，需依靠确诊试验（见以下风险部分）。

应用快速检测发现异烟肼和利福平耐药比单独利福平耐药的治疗转归要好。早期发现单耐异烟肼患者，可在其发展为利福平耐药之前为其提供一个有效治疗机会。该模式没有包括单耐异烟肼（非MDR-TB）患者的正确治疗。耐异烟肼患者的最佳治疗方案还没有确定，

如果应用非最佳方案可能会降低治疗效果。

该模式没有涉及耐药菌株的继发传播，因此估计早期发现和治疗对降低发病率和死亡率的影响还是保守的。应用快速诊断试验增加的费用可以通过减少传统结核病实验室的较大需求得以抵消。

## 风 险

快速DST的风险包括结果假阳性可以导致资源浪费，服用不必要的二线抗结核药品增加了对患者的毒性。对于利福平耐药率低的患者群体，考虑这些潜在危害尤其重要。在这种情况下通过Xpert/RIF发现的利福平耐药预测值较低，结果需要通过表型药敏试验或线性探针技术确认<sup>10</sup>。另一个潜在的风险是对利福平耐药的患者采用MDR-TB方案时，他们的治疗方案中没有包括异烟肼，从而剥夺了患者使用这一安全而有效的杀菌药品的机会。

## 价值和选择

本章的建议对于预防因诊断延迟导致的死亡和MDR-TB传播以及降低成本都是有益的。这样的成本对于结核病控制规划是重要的但不是关键的。这一建议受到一定条件限制，部分原因是实施该模式需要资源配置。如结核病控制规划不能遵循建议对所有患者诊断时开展快速检测，可对既往治疗过的患者<sup>11</sup>和监测数据显示MDR-TB高风险的群体进行快速耐药检测。

## 第二章 耐多药结核病治疗效果监测

### 建 议

MDR-TB患者治疗期间，建议使用痰涂片和培养检查进行治疗监测，而不是单独应用痰涂片（一定条件下建议， $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ /证据质量极低）。

### 证 据

综合10项已发表的观察性研究数据<sup>12-19</sup>，评价在镜检质量有保证地区如何更好的使用痰涂片和培养监测MDR-TB患者治疗效果。在所有的研究中均推荐使用培养检查进行每月监测。应用随机效应Cox比例风险模型将每月培养策略和其他监测策略相比较评估失败的危险比。

### 结 果

每月进行痰涂片和培养检查，是早期发现失败患者最好的策略。单独应用痰涂片检查可导致治疗失败发现延迟：尽管每月检查较两个月检查可轻微增加失败患者的发现（不显著）。治疗初期痰涂片阴性的患者，每月进行涂片监测（与培养比较）导致治疗失败发现延迟的风险在统计学上显著高于痰涂片阳性患者。对HIV状况、体重指数和胸片的病变程度进行分层分析，无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。

没有对耐药、开始正确治疗以及和获得性耐药的相关时点进行评估。没有关于复发和再次感染的相关信息，没有评价培养和涂片检测质量的相关数据，也没有评价治疗效果的其他方法，如临床指标或胸部X线。

## 利 益

同时使用痰涂片和培养检测，有助于识别细菌学依然阳性或转阴后阳性患者进而有助于医生发现可能治疗失败患者并及时采取感染控制措施。如果单独使用涂片而不是培养检测，会有遗漏或延迟发现治疗失败的风险。其他利益包括预防结核病传播和耐药的发生，合理调整治疗方案，但这些在资料中没有明确。

## 风 险

治疗失败发现延迟将增加疾病传播和发生获得性耐药。目前推荐的MDR-TB治疗监测策略是：在培养阴转<sup>\*2</sup>前每月进行痰涂片和培养检查；培养阴转后每季度进行一次培养，每月一次涂片检查<sup>3</sup>。

即使治疗全程每月进行培养检查最有利于治疗失败患者的发现，也应考虑资源的需求。单独痰涂片检测的费用是培养和涂片检查总费用的1/4到1/2（根据9项研究文献综述信息<sup>20-26</sup>）。在不能利用培养进行诊断的地区费用差别可能更大些。培养检测需要更多的实验室资源（人员、设备和设施）。大多数耐药结核病高负担国家资源有限，能够开展培养的实验室很少。治疗失败风险较低的地区，优先选择对部分患者进行每月培养检测。

<sup>\*2</sup>: 定义为痰涂片和培养检查连续两次阴性，且两次痰标本收集时间至少间隔30天。

培养检测的质量差别很大。根据假阳性培养结果改变治疗方案，可能使患者承受更多的潜在毒性反应。假阴性培养结果可能迫使仅根据临床特征和直接镜检结果制订治疗方案。

## 价值和选择

本章的建议对于预防死亡、减少由于诊断延迟所致MDR-TB传播、避免资源浪费具有很大价值。但这一建议受到条件限制，部分原因是由于该模式的实施需要资源。

因为直接痰涂片镜检可在短时间内发现大多数具有传染性的患者，所以和痰培养一样，用于感染控制也很有价值。

## 第三章 二线抗结核治疗方案的组成

### 建 议

- 3.1 在治疗MDR-TB患者时，应使用氟喹诺酮类药品（强烈建议，⊕○○○/证据质量极低）。
- 3.2 在治疗MDR-TB患者时，应使用新一代而不是老一代的氟喹诺酮类药品（一定条件下建议，⊕○○○/证据质量极低）。
- 3.3 在治疗MDR-TB患者时，应使用乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）（强烈建议，⊕○○○/证据质量极低）。
- 3.4 在治疗MDR-TB患者时，强化期<sup>\*3</sup>应包括四种可能有效的二线抗结核药品（包括一种注射剂）和吡嗪酰胺（一定条件下建议，⊕○○○/证据质量极低）。
- 3.5 在治疗MDR-TB患者时，方案至少应包括吡嗪酰胺，一种氟喹诺酮类药品，一种注射剂，乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）和环丝氨酸。如果不能应用环丝氨酸则使用对氨基水杨酸替代（一定条件下建议，⊕○○○/证据质量极低）。

### 证 据

MDR-TB患者治疗方案应包括哪种药物（有或没有药敏试验结果）和药物数量，是根据已发表的三个重要系统综述研究<sup>27-29</sup>确定的。三个综述检索了EMBASE和MEDLINE数据库，以及Cochrane图书馆和ISI科学网。排除了1970年前发表的研究和只包括XDR-TB的研究。作者合并系统综述中具有某一特征患者的数

<sup>\*3</sup>: 强化期是指治疗过程中的初始阶段，即应用注射剂阶段。

据进行meta分析。

这个meta分析包括32个研究，超过9000个病例。已经与作者取得联系，他们也愿意分享其数据<sup>30</sup>。XDR-TB患者（410例）因其治疗方案与其他MDR-TB治疗方案无法进行比较而被剔除。分析所纳入的队列要求MDR-TB患者至少25名，1名或1名以上研究对象治疗结果符合标准定义<sup>31</sup>。估算年龄、性别、既往肺结核病史、病变范围、HIV感染情况和药敏试验结果等缺失值（50%以上的研究具有以上变量），但治疗方法或治疗结果不能有缺失。没有一个队列是采用随机对照研究，因此证据质量低或极低。在数据分析过程中，根据年龄、性别、HIV状态、既往MDR-TB治疗史和病变范围重新调整了比值比，但仍可能出现明显偏倚（某些药品可能只用于较重患者）。其他限制性因素包括复发患者的不确定性、某些行政区域不具有代表性和所检测的一些变量出现数据缺失。

在耐药结核病流行情况或者资源水平不同的地区，本分析得到的结论不一定适用于所有人群。尽管如此，这些研究提供的最新依据有助于指南制订小组在治疗方案组成方面给出建议。

## 结 果

与不考虑菌株耐药情况进行用药相比，选用经药敏试验证明敏感的药品组成方案无疑是有益的。应根据患者或MDR-TB密切接触者的分离株药敏试验结果、既往用药史及用药频率或者所在地区耐药流行情况选择药品。在将上述结果应用于临床过程中，了解吡嗪酰胺（乙胺丁醇）<sup>32</sup>、非注射用二线抗结核药品以及氟喹诺酮类药品的药敏试验的可重复性和可靠性非常重要<sup>33</sup>。

研究结果表明，这一治疗方案（在强化期使用至少4种药品，随

后在治疗全程根据临床协变量因素调整使用其他药物和敏感药物)比较有效,统计学显示治愈率出现显著峰值,之后是平台期。

研究并没有表明哪种二线抗结核注射剂——卡那霉素、阿米卡星或卷曲霉素优于其它。考虑到价格低廉,往往优先选择卡那霉素。阿米卡星可以替代卡那霉素使用。在一项研究中,对治愈或完成治疗的患者与治疗失败或者复发的患者进行比较分析,如果患者对卡那霉素耐药,采用卷曲霉素依然有效。对MDR-TB患者不推荐使用链霉素。

氟喹诺酮类药品与治愈率密切相关,尤其对于新一代氟喹诺酮类药品更是如此(见背景和方法部分的定义)。对敏感菌株使用效果更好。除非有明显禁忌症,应常规使用氟喹诺酮类药品。环丙沙星即使可能有一些抗结核活性<sup>34</sup>,但不建议使用。

口服抑菌药品中,乙硫异烟胺的治愈率高于环丝氨酸,也高于对氨基水杨酸。因此,只要没有明显的禁忌症,治疗方案中应包括乙硫异烟胺或丙硫异烟胺。对于既往接受过MDR-TB治疗的患者,使用乙硫异烟胺效果甚微。对氨基水杨酸效果最差,在疗效分析中未见明显作用。只有在需要增加一种药品以组成五药方案或者乙硫异烟胺或环丝氨酸不能选用或可能疗效不佳时,才推荐使用对氨基水杨酸。研究数据没有比较对氨基水杨酸每日一次服用和多次服用治疗效果以及不同剂型间治疗效果的差异。如何使用对氨基水杨酸应根据患者对其耐受程度和开展面视督导服药的资源可及性来权衡。

使用第5组药品的患者疗效较差,主要是因为用药混杂。当分析阿莫西林/克拉维酸、氯法齐明、大环内酯类<sup>\*4</sup>和氨硫脲单药使用所产生的疗效时,它们与治愈率无明显联系。只有为数不多的患者使用利奈唑胺和大剂量异烟肼进行治疗,因此无法对其进行疗效分析。

\*4: 本研究包含阿奇霉素、克拉霉素和罗红霉素

在一项研究中发现吡嗪酰胺显示出微弱的作用，随后对同时使用的其他药品进行了调整。对于既往未进行过MDR-TB治疗的患者，使用乙胺丁醇会使治愈率轻微下降，具有统计学意义。使用第5组药品也会造成治愈率的略微下降，但主要是由于用药混杂而不是乙胺丁醇的不利影响。

这些研究没有对乙胺丁醇和第5组药品在耐多药结核病治疗中的作用给出明确结论，因此它们没能包含在推荐的标准MDR-TB治疗方案之中。

本研究并不能为病变广泛患者药物选择提供依据。

本研究不包括广泛耐药结核病，因此目前推荐的方案不一定适用于这一人群。除非有更充分的证据确定对这些患者采取的最佳治疗方案，否则应依照MDR-TB治疗方案原则进行设计，尽可能根据患者个体药敏试验结果确定药品，尤其是新一代氟喹诺酮类药品和二线注射剂。所有MDR-TB患者均需检测这两类药品的敏感性。

推荐的MDR-TB二线抗结核药品治疗方案较《2008年紧急修订版》有所改变<sup>3</sup>（表7）。之前的指南基于本国或患者耐药谱、患者既往治疗史和所在国常用药品使用情况来制订治疗方案。既往指南推荐的方案至少包括4种确定或基本确定有效的药物。以前指南推荐方案包括吡嗪酰胺和/或乙胺丁醇，一种氟喹诺酮类药品，一种注射剂和二线口服抑菌药品。只有在需要额外增加药物以组成四药方案时才推荐选用第5组药品。病变广泛或药品疗效不确定时，推荐使用多种药品。

表7. 《2008年紧急修订版》与《2011更新版》指南关于治疗方案组成建议的变化

| 2008年紧急修订版 <sup>3</sup>                                          | 2011年更新版                                                          |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 治疗强化期包含至少4种确定或基本确定有效的抗结核药品                                       | 治疗强化期包含至少4种可能有效的二线抗结核药品以及吡嗪酰胺                                     |
| 病变广泛者或药品疗效不确切时考虑增加药品                                             | 尚未有任何证据支持对病变广泛者给予4种以上二线抗结核药品。如果某些药品疗效不确定，可以在方案中增加二线药品的数量          |
| 方案应包括吡嗪酰胺和/或乙胺丁醇，一种氟喹诺酮类药品，一种注射剂和口服抑菌二线抗结核药品（口服抑菌二线抗结核药品的选择没有次序） | 方案应包括吡嗪酰胺，一种氟喹诺酮类药物，一种注射剂，乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）和环丝氨酸。如果不能使用环丝氨酸，可选用对氨基水杨酸 |
| 如果乙胺丁醇药敏试验显示敏感，可能有效，可以加入到方案中                                     | 可以使用乙胺丁醇，但不能作为核心药品                                                |
| 只有在需要其它药品以组成四药方案时才推荐选用第5组药品                                      | 可以使用第5组药品，但不能作为核心药品                                               |

## 利 益

这一章所提建议的目的在于提高患者治愈率，降低失败、复发和死亡。推荐治疗强化期在方案中加入额外一种药物——最少使用4种药物——是基于专家意见而提出的。这样可以预防耐药的出现，尤其是由于药敏试验的不可靠、没有发现四种药品（注射剂和氟喹诺酮类药物除外）原发耐药而误认为其敏感的情况。对氟喹诺酮类药物的评价可能会保守些，因为使用环丙沙星的患者被归为对照组。虽然资料中未进行评价，但*inhA*基因启动子区域突变可有助于判断菌株是否对乙硫异烟胺<sup>35</sup>耐药，从而指导制订治疗方案。当然，需要考虑相应费用。

## 风 险

随着治疗继续期药品数量从2种增加至5种，严重药物不良事件（SAE）呈现缓慢上升趋势。约14%口服抑菌二线抗结核药品患者出现SAE，而服用其他药品的患者出现SAE的概率明显较低（1%~6%）。服用药品数量和发生SAE风险具有相关性，但在强化期未发现这种相关性。

继发耐药的出现是需关注的风险，尤其是未能发现正在使用的药品出现耐药。儿童和新一代氟喹诺酮类药品长期服用者，SAE的长期风险仍然未知。一份Cochrane综述评价了氟喹诺酮类药品作为方案中额外加入的药品或替代药品用于敏感和耐药患者，结果发现方案中将氟喹诺酮类药品作为替代药品或额外增加药品，对于SAE的发生没有明显影响<sup>34</sup>。

## 价值和选择

本章的建议对于预防耐多药结核病死亡和传播具有很重要的意义，其次是长期治疗带来发生SAE的潜在风险。因而，权衡利弊后发现，与较贵的价格和由于长期使用可能会出现SAE风险相比，长期使用氟喹诺酮类药品带来的正面效果更为重要，因而强烈推荐使用该类药物。当首选使用新一代氟喹诺酮类药品时，建议按照不同情况具体考虑，而不是强烈推荐，因为长期使用这些药品发生SAE的风险尚不确定。

## 第四章 二线抗结核治疗方案的疗程

### 建 议

- 4.1 建议耐多药结核病治疗的强化期疗程至少8个月（一定条件下建议， $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ /证据质量极低）。
- 4.2 建议既往未接受过耐多药结核病治疗的患者，治疗全疗程至少20个月（一定条件下建议 $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$ /证据质量极低）

### 证 据

关于治疗疗程的建议来自于第三章中收集的个案患者数据。所有数据均来源于观察性研究，证据质量级别极低。在本研究中试图控制选择偏倚和混杂因素，但不可能对所有关键因素进行校正，接受更长时间治疗的患者可能是病情较重的患者。研究也排除了广泛耐药结核病。在耐药流行情况高低不同的地区，或者资源不同地区，这些建议可能并不适用于所有人群。

### 结 果

本研究为治疗成功率、治疗全疗程及强化期疗程之间的关系提供了依据。对连续治疗获得治愈的相对风险趋势进行研究，来确定治疗全疗程及强化期疗程的最佳时间。经校正的强化期治愈相对风险度峰值持续在7.1~8.5个月之间（见表8和附录2）。对于既往未接受过MDR-TB治疗的患者，治疗全疗程峰值处于18.6~21.5个月之间。

而对于既往接受过MDR-TB的患者，峰值出现较晚（27.6~30.5个月之间），但是未发现明显增加趋势，而且所观察的患者数量远远低于既往无MDR-TB治疗的患者数量。

表8. 强化期疗程与治疗全疗程治疗成功率比值比

| 强化期疗程     |          |                                 | 全治疗疗程 <sup>a</sup> |          |                                 |
|-----------|----------|---------------------------------|--------------------|----------|---------------------------------|
| 疗程<br>(月) | 观察<br>例数 | 校正 <sup>b</sup> 的比值比<br>(95%CI) | 疗程<br>(月)          | 观察<br>例数 | 校正 <sup>b</sup> 的比值比<br>(95%CI) |
| 1-2.5     | 308      | 1.0 (参照)                        | 6.0-12.5           | 743      | 1.0 (参照)                        |
| 2.6-4.0   | 1406     | 1.2 (0.5-2.9)                   | 12.6-15.5          | 384      | 2.4 (1.5-3.6)                   |
| 4.1-5.5   | 481      | 2.4 (1.3-4.3)                   | 15.6-18.5          | 1646     | 4.6 (2.0-10.4)                  |
| 5.6-7.0   | 377      | 3.7 (1.9-7.1)                   | 18.6-21.5          | 612      | 9.3 (5.8-15.0)                  |
| 7.1-8.5   | 172      | 5.1 (2.1-12.7)                  | 21.6-24.5          | 435      | 6.8 (4.2-11.1)                  |
| 8.6-20    | 792      | 2.2 (1.2-3.9)                   | 24.6-27.5          | 207      | 8.2 (4.2-15.9)                  |
|           |          |                                 | 27.6-30.5          | 106      | 2.4(1.2-5.0)                    |
|           |          |                                 | 30.6-36            | 48       | 1.3(0.6-2.7)                    |

a 只针对既往未接受过MDR-TB治疗的患者

b 经年龄、性别、HIV感染、既往肺结核治疗史、既往耐多药结核病治疗史及病变范围等因素校正

CLs=可信区间

多数患者可能接受这个治疗时间，但对于一些患者可能还要依据其细菌学状态和其他治疗进展的指标进行疗程的调整。

因此建议已不同于《2008年紧急修订版》相应内容，以往建议是MDR-TB治疗至少使用6个月的注射剂并且痰培养阴转后至少使用注射剂4个月，总疗程为痰培养阴转后至少18个月。最新建议的强化期疗程长度比之前推荐的最短时间长2个月。然而，对于所建议的整个疗程长度与之前相比并没有实质差异，因为痰菌阴转往往需要几个月才会出现。本研究并不能得出痰菌阴转后强化期的最短疗程是否是决

定治疗结果的关键因素。

## 利 益

当选择治疗疗程时，这些研究的结果使治疗疗程的选择控制在几个连续月份的较窄范围内，因而可以减少不必要延长治疗的可能情况。短化方案具有明显的优势并应被优先选择，但到目前为止使用9个月的方案治疗MDR-TB的有效证据仅来源于一个地区（包括在本研究中）<sup>16</sup>。指南制订小组支持并建议通过采取随机对照实验设计对短化方案的安全性和有效性进行深入研究，旨在为今后采取短化方案进行耐药结核病治疗提供更为有利的依据。

## 风 险

治疗开始12个月后严重不良反应（SAE）的风险增加，但是与前两个月后强化期的时间长短无关。使用药品的数量（与不良反应直接相关）和不能用病变程度解释疾病进展特点时都可能影响上述结论，因此应用以上解释时要慎重。

## 价值和选择

本章的建议对于减少死亡、预防由于治疗失败导致的MDR-TB传播、减少伤害、最佳利用资源具有很大价值。指南制订小组不建议减少疗程，尽管许多患者由于负担和不便原因希望避免长治疗疗程。

## 第五章 二线抗结核治疗方案患者的抗 逆转录病毒治疗

### 建 议

建议所有需要使用二线抗结核药品的耐药结核病/HIV患者，不管CD4计数水平如何，都应该在抗结核治疗后尽早（最初8周）开始抗逆转录病毒治疗（强烈建议，⊕○○○/证据质量极低）。

### 证 据

回顾10个研究<sup>36-45</sup>来评价患者联合使用抗逆转录病毒(ART)和二线抗结核药品治疗的结果。这些研究的数据都不是来自随机对照实验。数据来自于217名结核耐药患者，其中127名接受ART。病例观察研究试验的证据质量极低。

### 结 果

与没有使用ART的患者相比，纵向队列研究收集的个体患者信息显示了较低的死亡风险和较高的治愈可能，这些患者的症状和体征也有所减轻（证据质量低）。其它一些结果，被认为对制订决策非常关键或非常重要（例如使用二线抗结核药品治疗耐药结核产生严重不良反应、痰涂片或培养出现阳转、ART与抗结核药品相互作用、治疗患者丢失），但这些证据质量也极低。目前的数据并不能允许评估其他

感兴趣的问题，如避免继发耐药的产生、预防结核病传播、不再复发的治愈、MDR-TB治疗的最优疗程、避免不必要的MDR-TB治疗、减少成本和提高接受正确治疗的人群覆盖。

## 利 益

强烈建议使用ART的部分原因是基间接性证据，ART在所有活动性结核病患者中都有很好的效果，而没有应用ART的患者死亡率都很高<sup>46</sup>，尤其是免疫抑制患者( $CD4$  细胞计数 $<50/mm^3$ )<sup>47-48</sup>。目前还缺乏耐药结核病患者应用二线抗结核药品治疗的其它数据，所以他们开始ART治疗的时间应该与药物敏感MDR-TB/HIV阳性者相同。因此不管CD4细胞计数如何，都应该在接受抗结核治疗时尽早开始ART，最好是在抗结核治疗后2周、最晚不迟于8周时开始<sup>46,49</sup>。

## 风 险

这个建议的成功应用有赖于有更多在HIV、耐药结核病和药品间相互作用领域经过专业培训的医务人员。需要大量增加患者治疗可及性和确保患者依从性的方法和策略。加强HIV和结核病关怀的整合以进行有效的患者管理、不良反应的快速评价和治疗全程患者情况的掌握，这都需要更多的资源投入。为方便读者使用，在线提供用于抗逆转录病毒药品和抗结核药品间相互作用所致的不良反应表格（见附件3）。

## 价值与选择

本章的建议对于预防早期死亡和结核病的传播具有价值。但对所有MDR-TB/HIV患者开展ART需要更多资源投入。

## 第六章 耐多药结核病患者管理的关怀模式

### 建 议

耐多药结核病患者应该主要在门诊治疗，而不是住院治疗（一定条件下推荐，⊕○○○/证据质量极低）。

### 证 据

比较以诊所为基础的门诊治疗和以医院为基础的住院治疗。关于对MDR-TB患者提供关怀的模式使用的数据来自于四个国家[爱沙尼亚、秘鲁<sup>17</sup>、菲律宾<sup>18</sup>、俄罗斯联邦（托木斯克州）]已发表和未发表的成本-效益研究。这些观察性研究的设计并没有直接比较不同模式的效果。考虑到所有研究都不是随机对照实验，所以证据的质量差。世界卫生组织成员国中有四个国家为概率分析数据建立了成本效益模型<sup>50</sup>。

### 结 果

采用不同模式的地区成本差异较大。在采取门诊治疗模式的地区挽回一个伤残调整寿命年的成本有时比采取住院治疗模式的地区还高。然而，大多数地区（90%及以上）采取门诊治疗模式挽回一个伤残调整寿命年所需成本比采取住院治疗模式低。地区间成本-效益差

异与基本医疗服务的成本和其他非药品成本的差异高度相关。尽管目前的资料有限，但没有与建议相反的证据证明住院治疗模式会产生更好的治疗结果。

## 利 益

门诊治疗模式可以提高MDR-TB治疗患者总成本效益。与住院模式相比，它带来的利益包括减少资源使用，至少是避免了很多初治、复治病例的死亡。这个结果是基于诊所为基础的门诊治疗模式（患者到卫生机构就诊）；在一些地区，以家庭为基础的治疗模式（社区工作者负责）可能会进一步提高成本效益。只有家庭和诊所都实施正确的感染控制措施，才能减少疾病传播。可以通过减少或避免住院治疗、减少门诊患者就医次数、避免病房和候诊区过度拥挤和优化社区结核病管理来使传染性患者暴露程度降至最低<sup>51</sup>。一个门诊治疗研究是药物组合还没有最优化时候开始的，所以结果可能不如现在使用的最优治疗方案下的结果。允许不必要的患者住院治疗可能还有一些重要的社会和心理因素需要考虑。

## 风 险

实施以诊所为基础的门诊治疗模式仍存一些障碍，包括距诊所距离和个别患者的其他费用。避免将提供医疗服务的成本转加至患者并且实施这项工作可能需要一定的保障措施。患者接受正确的治疗可以减少细菌载量和耐药结核病的传播，同时感染控制需成为以家庭和诊所为基础治疗模式的一部分，以减少疾病在家庭、社区和诊所间的传播风险。结核病控制规划需要考虑是否能够从住院治疗到门诊治疗模

式转变中重新分配资源，以保证应对患者管理工作的变化。这些选择将影响规划中建议实施的可行性。

## 价值和选择

本章的建议利于节约资源，预防死亡以及因诊断延迟导致的MDR-TB传播，减少患者住院。应该有后备的医院为需要住院治疗的患者提供医疗服务。这对于某些有特定风险的患者群体非常必要，如治疗强化期的儿童，一定时间内他们可能需要密切监测。

## 研究不足

本指南的制订过程也暴露了一些很重要、需要在今后研究中密切关注的不足，尤其是需要大规模扩展耐药结核病患者的治疗。包括：

- \* 缺乏优化MDR-TB治疗方案所需的中等或高质量的来源于随机对照试验的证据，包括药品最优组合和治疗疗程；
- \* 缺少单耐异烟肼、广泛耐药、多耐药（非MDR-TB）患者的最佳治疗方案的证据；
- \* 有关儿童耐多药结核病治疗的信息非常有限；
- \* 耐多药结核病接触者最有效预防性治疗的筛选；
- \* 与二线抗结核药品有关的不良反应的治疗。

以上很多研究不足在2008年发表的一篇综述<sup>52</sup>中也有提及。期望目前指南的更新会有助于在耐药结核病患者规划管理的治疗和其他方面开展更多的研究。

见 [www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic\\_guidelines\\_for\\_mdrtb/](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/)

## **附件1. 证据评估方法和模型**

## **附件2. GRADE术语和证据列表摘要**

## **附件3. 抗逆转录病毒药品和抗结核药品（包括一线抗结核药）潜在叠加毒性**



## 参考文献

1. Resolution WHA62.15. Prevention and control of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. In: *Sixty-second World Health Assembly Geneva, 18–22 May 2009, Resolutions and decisions; annexes*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHA62/2009/REC/1):25–29; also available at: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA62-REC1/WHA62\\_REC1-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf); accessed 30 April 2011).
2. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, 1st ed. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
3. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, Emergency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
4. The Green Light Committee Initiative. Available at: [www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/); accessed 30 April 2011.
5. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7652):1049–1051.
6. Shukhobodskaya E, Falzon D, Jaramillo E. *Evaluation of the WHO guidelines on programmatic management of drug-resistant tuberculosis* [poster]. 40th UNION World Conference on Lung Health, Mexico, December 2009.
7. *Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions*. Geneva, World Health Organization, 2004 (also available at: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf); accessed 30 April 2011).
8. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of

- recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650):924–926.
9. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. Evaluation of the potential impact and cost-effectiveness of different strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2011 [under review].
  10. *Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational “how-to” practical considerations*. Geneva, World Health Organization, 2011 (also available at: [www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20Implementation%20Document.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20Implementation%20Document.pdf); accessed 30 April 2011)
  11. *Treatment of tuberculosis: guidelines*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
  12. Migliori GB et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *European Respiratory Journal*, 2008, 31(6):1155–1559.31 References
  13. Cox H et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Medicine*, 2006, 3(10):e384.
  14. Holtz TH et al. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999–2001. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(6):649–655.
  15. CDC, Partners In Health/NTP Peru, Partners In Health/Tomsk Prison & Civilian TB Services, NTP Latvia, NTP Estonia, TDF/NTP Philippines, WHO. *Case-based data collection: first 5 DOTS-Plus Projects, 2000–2004* [dataset].
  16. Van Deun A et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 182(5):684–692.
  17. Suarez PG 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):1980–1989.

18. Tupasi TE et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Medicine*, 2006, 3(9):e352.
19. *The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357C).
20. Dowdy DW, O'Brien MA, Bishai D. Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008, 12(9):1021–1029.
21. Dowdy DW et al. Impact and cost-effectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIV-infected Brazilian adults. *PLoS One*, 2008, 3(12):e4057.
22. Menzies D, Oxlade O, Lewis M. *Costs for tuberculosis care in Canada*. Ottawa, Public Health Agency of Canada, 2006.
23. *The efficiency of TB laboratory services in the Russian Federation* [Policy Brief No. 5]. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357E).
24. Albert H. Economic analysis of the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: incorporation of a new rapid test, FASTPlaqueTB, into the diagnostic algorithm. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(2):240–247.
25. Kamolratanakul P, Hiransithikul N, Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2002, 33:321–330.
26. The Economics of TB Drug Development. The Global Alliance for TB Drug Development 2001. Available at: [www.tballiance.org/downloads/publications/TBA\\_Economics\\_Report.pdf](http://www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf); accessed 30 April 2011.<sup>32</sup>
27. Orenstein EW et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis.

- Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(3):153–161.
28. Johnston JC et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, 4(9):e6914.
29. Ak?ak?r Y. *Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis* [MSc thesis]. McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.
30. The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. *Specific treatment parameters and treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data (IPD) meta-analysis of 9153 patients* [in preparation].
31. Laserson KF et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640–645.
32. *Framework for implementing new tuberculosis diagnostics*. Geneva, World Health Organization, 2010 (also available at: [www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework\\_july10\\_revnov10.pdf](http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf); accessed 30 April 2011).
33. *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).
34. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD004795.
35. Lee H et al. Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):441–447.
36. Burgos M et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases*,

2005, 40(7):968–975.

37. Dheda K 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.
  38. Eker B et al; German TBNET Group. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, *Germany*. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(11):1700–1706.
  39. El Sahly HM et al. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *Journal of Infection*, 2006, 53(1):5–11.
  40. Leimane V et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *European Respiratory Journal*, 2010, 36(3):584–593.
  41. Migliori GB et al; SMIRA/TBNET Study Group. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *European Respiratory Journal*, 2007, 30(4):623–626.
- References
42. Palmero D et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium [article in Spanish]. *Medicina (B. Aires)*, 2006, 66(5):399–404.
  43. Shean KP et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(10):1182–1189.
  44. Varma JK et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:42.
  45. Jamal LF et al. *Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries*. XV International AIDS Conference. Bangkok, 11–16 July 2004 (also available at [gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102280737.html](http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102280737.html); accessed 30 April 2011).

46. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2010 revision.
47. Abdool Karim S et al. *Optimal timing of ART during TB therapy: findings of the SAPiT Trial*. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011 (also available at [www.retroconference.org/2011/Abstracts/42488.htm](http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42488.htm); accessed 30 April 2011).
48. Havlir D et al and the A5521 Team. *International randomized trial of immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study*. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011 (also available at [www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm](http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm); accessed 30 April 2011).
49. Blanc FX et al. *Significant enhancement in survival with early (two weeks) vs. late (eight weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis* [abstract THLB106]. XVIII International AIDS Conference. Vienna, 18–23 July 2010 (slides available at [http://www.natap.org/2010/IAS/IAS\\_91.htm](http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm); accessed 6 June 2011).
50. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost-effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2011. [under review].
51. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
52. Cobelens FG et al; Working Group on MDR-TB of the Stop TB Partnership. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Medicine*, 2008, 5(7):e150.



ISBN 978 92 4 150158 3



**World Health  
Organization**