

耐药结核病 规划管理指南



世界卫生组织

耐药结核病规划 管 理 指 南

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.

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. HIV infections - prevention and control. 6. Antiretroviral therapy, Highly active. 7. Guidelines. I. World Health Organization.

ISBN 92 4 154695 6 (NLM classification: WF 310)

SBN 978 92 4 154695 9

This publication was funded by the Bill & Melinda Gates Foundation and the United States Agency for International Development to the Green Light Committee subgroup of the Stop TB Working Group on Drug-Resistant TB. Their financial contribution was essential for WHO and partners to produce and analyse most of the evidence supporting these guidelines.

© **World Health Organization 2006**

All rights reserved.

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 the World Health Organization 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 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 the World Health Organization 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 express or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

The named authors alone are responsible for the views expressed in this publication.

Designed by minimum graphics

Printed in Italy by Jotto Associati s.a.s.

主编

Michael Rich
Peter Cegielski
Ernesto Jaramillo
Kitty Lambregts

撰写委员会

Jaime Bayona	Fabienne Jouberton	Lisa Nelson
Karin Bergstrom	Boris Kazenniy	Paul Nunn
Kai Blondal	Michael Kimerling	Michael Rich
Jose Caminero	Hans Kluge	Kwonjune Seung
Peter Cegielski	Kitty Lambregts	Alexander Sloutsky
Manfred Danilovits	Kayla Laserson	Tamara Tonkel
Jennifer Furin	Vaira Leimane	Arnaud Trebucq
Victoria Gammino	Andrey Mariandyshev	Thelma Tupasi
Malgorzata Grzemska	Fuad Mirzayev	Francis Varaine
Einar Heldal	Carole Mitnick	Irina Vasilieva
Myriam Henkens	Joia Mukherje	Karin Weyer
Vahur Hollo	Edward Nardell	Abigail Wright
Ernesto Jaramillo	Eva Nathanson	Matteo Zignol

专家审核委员会

Marcos Espinal
Paul Farmer
Mario Raviglione
Wang Xie Xiu

致 谢

世界卫生组织 TB/HIV 与耐药工作组以及撰写委员会非常感谢以下同事的帮助和建议：Philippe Glaziou, Yared Kebede, Margaret McIntyre, Nani Nair, Mark Rosenberg, Fraser Wares 以及 Richard Zaleskis。
感谢 Caoimhe Smyth 女士的秘书工作，为撰写委员会提供了极大便利。

缩写和简写

AFB	抗酸杆菌
ART	抗逆转录病毒治疗
CDC	美国疾病预防控制中心
CPT	复方新诺明预防性治疗
DOT	直接面视督导下治疗
DOTS	结核病控制国际推荐策略
DRS	耐药监测
DST	药物敏感试验
FIND	新诊断技术基金会
GFATM	全球抗艾滋病、结核病、疟疾基金会
GLC	绿灯委员会
HIV	人类免疫缺陷病毒
HPF	高倍视野
HRD	人力资源发展
IUATLD	国际防痨和肺部疾病联盟
LFT	肝功能试验
MDR-TB	耐多药结核病
NTM	非结核分枝杆菌
PIH	健康伙伴组织
PPD	纯蛋白衍生物试验
PPM	公立－私立机构合作
SCC	短程化疗
TB	结核病
TSH	促甲状腺激素
UNAIDS	联合国艾滋病规划署
UVGI	紫外线照射杀菌
WHO	世界卫生组织

抗结核药物缩写

Am	丁胺卡那霉素	Lfx	左氧氟沙星
Amx/Clv	阿莫西林 / 克拉维酸	Lzd	利奈唑胺
Cfx	环丙沙星	Mfx	莫西沙星
Cfz	氯法齐明	Ofx	氧氟沙星
Clr	克拉霉素	PAS	对氨基水杨酸
Cm	卷曲霉素	Pto	丙硫异烟胺
Cs	环丝氨酸	R	利福平
E	乙胺丁醇	S	链霉素
Eto	乙硫异烟胺	Th	氨硫脲
Gfx	加替沙星	Trd	特立齐酮
H	异烟肼	Vi	紫霉素
Km	卡那霉素	Z	吡嗪酰胺

前言

20世纪90年代早期，世界卫生组织（WHO）领导的全球结核病控制工作重点是支持成员国建立正确的国家结核病控制规划。当结核病控制工作普遍面临暴发流行可能时，领导能力是至关重要的。需要根据已有知识建立结核病控制工作所需的关键要素，并增加自信。因此，1994~1995年开始启动的DOTS策略得到成员国支持。DOTS策略已经是并将继续是病人发现和治愈、预防耐药发生和传播的最有效方法。预防成为与耐药结核病作斗争的主要武器。

耐多药结核病（MDR-TB）病人的管理，尤其是许多严重的变化，被排除在国家规划外。1996年出版的结核病治疗指南，详述了如何指导医生选择治疗方案，但WHO没能对规划提供建议。由于仅少数国家具备基本结核病控制的标准，故重点集中于DOTS的实施。结核病控制可利用的少数资源被优先用于结核病控制规划的建立、扩展和加强，诊断、治愈大多数结核病人，同时预防耐药的发生。20世纪90年代中期，国际社会开始意识到发展中国家结核病的社会负担加重。常由慢性病人引起的的耐药结核病管理需要复杂的、长期的、庞大的经费投入（常常难以负担），从而导致国家规划负担过重。另外，人们缺乏对耐药结核病传播知识的了解，缺乏获得可靠信息的方法。

1997年，WHO与国际防痨和肺部疾病联盟（IUATLD）首次报道了从1994年开始在35个国家开展的耐药调查（或监测）得到的耐药疫情。这些资料证实了这样一个严重的事实：耐药结核病传播广泛，耐多药结核病（MDR-TB）在许多国家如前苏联疫情严重。这些信息促使人们意识到，此时到了应该主动应对MDR-TB挑战的时候。WHO决定同一些关键伙伴，如哈佛医学院、美国疾病预防控制中心（CDC）和无国界医生组织合作。先后召开了两次历史性会议：1998年4月在马萨诸塞州坎布里奇会议上，首次提出“DOTS-Plus”概念；1999年1月在瑞士日内瓦会议上，专家同意需要从规划层面上应对MDR-TB，也就是说，不再仅仅通过参与者个人的努力，

而是通过国家结核病控制规划或合作共同广泛实施 DOTS-Plus 试点。为了实现以上目的,1999 年 3 月,WHO 成立了“DOTS-Plus 工作组”,为开展 DOTS-Plus 的国家提供帮助和政策建议。该工作组随后于 2001 年被“遏制结核病伙伴组织”接纳为第一个“实施”工作组。

不久,在制定 MDR-TB 管理草案时,新工作组遇到了极大的障碍:推荐的用于 MDR-TB 治疗的大多数二线抗结核药物价格对于需要的国家常常难以接受。需建立新的药物采购机制,同药物生产商谈判得到贫困国家能负担的药物。最佳卫生服务的理念已经影响到了这些讨论,以人为本的药物与公共卫生新的时代开始了。人们认识到在 MDR-TB 治疗中,伙伴间的合作将比任何个体组织与药物生产商谈判更有效。

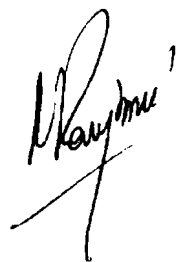
绿灯委员会 (GLC) 成立于 2000 年 6 月,是 WHO 五类参与者(资源有限国家政府,研究机构,社会组织,双边机构以及 WHO) 中的主要伙伴。主要职能是与生产商成功谈判药物价格;制定和采纳耐药结核病管理的正确政策;建立评价 DOTS-Plus 项目申请书的严格标准;帮助国家撰写项目申请书并确保正确实施;最后,在考虑技术、科学性以及减少其它耐药因素基础上,为规划提供有质量保证的、合适价格的一线抗结核药物。由于能够提供以前不可能得到的药物,确保其使用安全,并合理预防“超级”结核分枝杆菌耐药株,GLC 快速成为实践典范。2002 年,GLC 被新成立的全球基金 (GFATM) 吸纳为成员,并作为筛选 DOTS-Plus 经费申请书的机制。这是另一个历史性转折点。今天,GFATM 已成为支持资源有限地区开展 MDR-TB 管理的主要财政机制。

在 1999 年 9 月马德里会议基础上,2000 年,WHO “DOTS-Plus 工作组科学部”首次出版了耐多药结核病指南:“Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis”。指南收集前几年开展的小范围项目经验,但没有建立标准。随后几年得到了更多证据。首先,从包括秘鲁在内的不同地区得到了 DOTS-Plus 的成本效益比;第二,在拉脱维亚等许多国家 MDR-TB 治疗达到了相当高的治愈率;第三,全球不同地区的 DOTS-Plus 项目出现有力证据表明可及性以及成本效益比(未出版)。2005 年 9 月,全球已有 29 个国家实施 GLC 批准的 35 个项目,资源有限地区的 1 万多名 MDR-TB 病人得到治疗。

为得到更多新的建议与证据,需要修订原有的指南。新指南关注这一需要,希望为目前耐药结核病尤其是MDR-TB管理的最佳实施提供指南,且能够被全球采纳。挑战是严峻的,WHO估计每年新出现30~60万MDR-TB病人,全球可能现有100万病人。今天如果没有GLC、DOTS-Plus工作组以及通过强有力财政机制获得的基金(如GFATM,世界银行,双边机构)的存在,这些病人中的大部份将得不到正确的关怀和治疗。

新指南也需要由WHO和遏制结核伙伴组织于2005年发布的遏制结核策略新的内容。建立在DOTS基础上并加强DOTS的新策略明确将MDR-TB管理作为优先。新策略认识到,无论疾病是由敏感菌或耐药菌引起,所有结核病人都需要提供关怀,需要避免MDR-TB高流行对结核病控制努力的危害。因此,为达到新的结核病控制策略,现在需要将MDR-TB管理整合到全面的国家结核病规划中。为确保这种整合被所有国家结核病规划完全采纳,建立在不同国家规划环境基本原则和正确可及性基础上的鼓动是重要的。

总之,新指南代表了目前耐药结核病以及MDR-TB管理最新的知识,为全球不同结核病流行疫情以及不同规划特征的地区提供了丰富的诊断、治疗选择。由专家组总结的建议应该被国家结核病规划以及伙伴毫不犹豫地作为最可靠的规划标准来执行。同时需要强调的是,DOTS策略五要素仍是结核病控制基石,是预防耐药发生和传播的最有效武器。如果不将结核病控制必需要素放在正确位置,从长远看MDR-TB的管理必将失败。本指南重点关注MDR-TB病人,希望和期待未来通过强有力的结核病控制实践,能够预防MDR-TB病人的大量出现。



WHO 遏制结核部主任
Mario Raviglione

目 录

致谢	iv
缩写和简写	v
前言	vii
简介	1
第 1 章 耐药结核病背景资料	3
第 2 章 耐药结核病有效控制框架	9
第 3 章 政府承诺和协调	15
第 4 章 病人登记、细菌学检查和疗效定义	21
第 5 章 病人发现策略	27
第 6 章 实验室工作	33
第 7 章 耐多药结核病治疗策略	42
第 8 章 单耐药和多耐药结核病（MDR-TB 外的其它耐药结核病类型）	58
第 9 章 特定人群和状况下耐药结核病治疗	62
第 10 章 人类免疫缺陷病毒感染和耐多药结核病	72
第 11 章 治疗初始评估、监测以及不良反应的处理	81
第 12 章 治疗可及性和依从性	93
第 13 章 耐多药结核病治疗失败病人的管理	98
第 14 章 耐多药结核病接触者的管理	102
第 15 章 耐药和感染控制	106
第 16 章 人力资源：培训和人员配置	111
第 17 章 二线抗结核药物的管理	116
第 18 章 IV 类登记报告系统	120
附录 1 药物信息清单	133
附录 2 与体重相关的成人抗结核药物剂量	158
附录 3 进一步阅读建议	161
附录 4 世界卫生组织网页上的其它文件目录	165
附录 5 药物分组和缩写	166
表 格	167

简介

常常在结核病治疗过程中出现的耐药，尤其是耐多药（MDR-TB）¹，在许多国家已成为重大的公共卫生问题，以及有效全球结核病控制的障碍。在一些国家中并不清楚耐药结核病程度，MDR-TB 病人的管理也不正确。在耐药结核病疫情明确的国家结核病控制规划中，应该通过正确管理病人以及采取预防耐药（包括 MDR-TB）出现和传播策略来处理这一难题。

本指南对面临耐药结核病尤其是耐多药结核病威胁的中、低收入国家的结核病控制规划以及医务工作者提供了新的建议。它代替了WHO两种以前的耐药结核病出版物(1-2)。考虑到近几年的重要进展，新指南主要为不同地理、政治、经济和社会情况的国家结核病规划和医务工作者提供耐药结核病诊断与管理相协调的、更新的建议。由于采用灵活的框架方法（见第2章），并与当地不同的原则和需求相结合，本指南适合于各种不同的环境。

新指南扩展了WHO最近的结核病指南“*Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*”（3）。该出版物包括慢性以及耐多药结核病，WHO的IV类诊断分类法，概述了耐药结核病诊断以及IV类病人治疗方案设计管理等的详细策略。

“DOTS-Plus”最近常被用于描述在基本DOTS规划下的耐药结核病管理的试点。耐药结核病的管理与DOTS规划的整合已不再是试点阶段，而且已被综合到本指南建议中。

另外，指南提供了一种建议方案，即为了使国家结核病控制规划能够获得低价且有质量保证的二线抗结核药物，应通过绿灯委员会(GLC)机制²。最

1 耐多药结核病（MDR-TB）：无论是否对其它药物耐药，结核分枝杆菌体外同时对异烟肼和利福平发生的耐药即为MDR-TB。需通过特殊实验室检查来确定（见第6章）。

2 关于服务的更多信息，以及如何与GLC联系寻求技术支持或申请低价且有质量保证的二线抗结核药物，见DOTS-Plus和GLC网页：

<http://www.who.int/tb/dots/dotsplus/management/en/>

后,指南介绍了耐药结核病人登记、监测、疗效报告等新的标准。这种统一的信息管理系统将进行系统性的、统一的资料收集与分析,这对于未来政策与建议的调整十分重要。

参考文献

1. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/TB/96.210 (Rev. 1)).
2. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

第 1 章

耐药结核病背景资料

1.1 本章目的

本章概括了耐药结核病出现的主要原因、对公共卫生影响以及来自国家结核病控制规划耐药病人管理和策略的经验。

1.2 最新进展以及遏制结核病策略

近来，最初用于结核病控制的基本DOTS策略得以扩展，5个基本要素被保留（参见第2章，2.2节）。

新的遏制结核病策略继续强调基本要素，同时包括应对挑战的如下内容：

1.2.1 持续的、高质量的DOTS扩展

- a. 持续经费保证的政府承诺；
- b. 通过质量保证的细菌学方法发现病人；
- c. 包括督导和病人支持的标准化治疗；
- d. 有效的药物供应和管理体系；
- e. 监测评价系统和效果分析。

1.2.2 通过实施TB/HIV合作行动、耐多药结核病预防控制以及关注羁押人员、流浪人员和其他高危人群和情况，应对TB / HIV、MDR-TB以及其它挑战。

1.2.3 通过与其它卫生项目和公共卫生服务合作，致力于卫生系统的加

强。如，动员必要的人力和财力资源进行实施和评估，分享结核病控制的成就。

1.2.4 所有的关怀提供者（包括公立、非政府和私立），通过不断加强的公立－私立机构联合（PPM）途径，遵循结核病关怀的国际标准，重点关注最贫困人群和最弱势人群。

1.2.5 通过宣传、信息交流以及社会动员等手段，**不断加强对结核病人的社会关怀，共同与结核病作斗争。**

1.2.6 加强和促进科学研究，以改善规划实施，研发新药、诊断方法和疫苗。

需强调的是，实验室能力的扩展（涂片镜检是第一步，然后是培养和药敏试验（DST）），以及在整个规划中使用有质量保证的药物，是结核病控制中非常重要的方面。

1.3 将诊断与治疗服务整合到结核病控制工作

包括耐药结核病在内的结核病所有的病人发现与治疗，应该被整合到国家结核病控制规划中。过去，许多公共卫生专家认为，有限的资源应被用于药物敏感的新病人，因为发现与治疗MDR-TB病人的费用是新病人的10～100倍。但是，现已证明即使在中、低收入国家，治疗所有类型结核病不仅切实可行，而且具有成本效益比。未经治疗或不正确治疗的耐药结核病人是耐药菌株不断传播的传染源，将导致费用与死亡率的进一步增加。本指南中包含的耐药结核病管理框架可被所有国家结核病控制规划采纳，并被整合于基本DOTS策略。

1.4 耐药结核病产生原因

虽然耐药结核病的产生有微生物、临床以及规划方面的原因，但其本质是一种人为造成的结果。从微生物学的观点看，耐药性是基因突变引起的药物对突变菌的效力降低。不恰当的或缺乏管理的治疗会使得结核病人体内的

耐药突变菌成为优势菌。表 1.1 概括了不合理治疗的常见原因。

表 1.1 不合理抗结核治疗的原因 (1)

卫生服务提供者:	药物:	病人:
不合理的方案	不合理的供应 / 质量	不合理的用药
指南不正确	药物质量差	依从性差 (或 DOT 实施差)
对指南不依从	某些药物缺失 (库存不足或供应中断)	信息缺乏 经费缺乏 (不能提供免费治疗)
没有指南	药品储存条件差	交通不便
培训不足	错误的剂量或药物组合	不良反应
缺乏治疗监测		社会问题
结核病控制规划的组		吸收障碍
织或资金支持不足		药物依赖

短程化疗可以使感染了耐药菌株的结核病人对所使用的药物产生更严重的耐药性。这一现象已被定义为短程化疗的“放大效应”。已确定的耐药菌株在人群中的持续播散也是新耐药病人的重要来源。

1.5 关注耐药结核病的来源

在纳入规划控制之前,任何耐药结核病人必须得到及时关注。本指南中所描述的工作框架能够帮助发现耐药结核病人和减少耐药结核病的发生。

应该回顾一下可能产生耐药病例的因素 (见表 1.1 可能因素列表) (1)。对于敏感病人在良好的管理下进行一线药物治疗是预防耐药产生的最佳方法。耐药结核病的及时发现并在疾病早期给予合理治疗 (IV 类治疗方案) 对于阻止原发传播十分重要。将 DOTS 与耐药结核的治疗整合在一起,将有助于在消除所有潜在结核病传播方面协同发挥作用。

1.6 MDR-TB 问题的严重性

自从 1943 年第一个用于治疗结核病的药物问世以来,耐药的发生率就不断上升。MDR-TB 的出现始于 20 世纪 70 年代年利福平的广泛使用。

据 WHO 遏制结核病部估算, 仅 2003 年, 全世界耐药结核病发病人数 (含新病人和复治病人) 达 45.8 万例 (95% 可信区间, 32.1 ~ 68.9 万) (2)。全世界耐药病人的患病人数可能比这一估算值高 2 ~ 3 倍 (3)。

WHO/IUATLD 全球结核病耐药监测项目的目的是使用标准的方法收集耐药结核病的资料, 确定四种一线抗结核药物 (异烟肼、利福平、乙胺丁醇和链霉素) 全球的耐药水平 (4)。标准的方法包括有代表性的抽样、合适的样本量、标准化的区分新病人和复治的病人的信息收集方法、有质量保证的、在跨国参比实验室支持下的实验室药敏试验。截止到 2003 年, 这一全球项目已经完成三轮, 覆盖了 109 个国家或一些大的国家中的地区 (5)。尽管已获得大量的监测数据, 但世界上很多结核病高负担地区的耐药水平仍不清楚, 例如中国、印度、印度尼西亚、尼日利亚以及前苏联国家。然而, 来自世界上半国家的证据显示, 耐药结核病是一个全球性难题。

耐药监测的第三次报告显示世界上很多地区面临 MDR-TB 局部和大范围流行可能, 且一些地区耐药率高得令人吃惊。在新病人中, 对任意一种一线抗结核药物耐药率的是 10.7% (0 ~ 57.1%), 最常见的药物是链霉素和/或异烟肼; 20 个监测地区耐药率超过 20%。MDR-TB 率是 1.2% (0 ~ 14.2%), 11 个监测地区超过 6.5%, 包括前苏联的 7 个监测地区。在已治病人中, 任意耐药率是 23.3% (0 ~ 82.1%), MDR-TB 率是 7.7% (0 ~ 58.3%)。

耐药与既往的治疗密切相关。在已治病人中, 任意耐药的比例可能要高出来治疗病人 4 倍, MDR-TB 可能要高出来 10 倍。总的耐药率与国家中已治病人的数量有关。在结核病高负担国家中, 已病人在 DOTS 规划中所有登记病人中的比例从 4.4% 到 26.9%。在两个结核病负担最高的国家 (中国和印度), 涂阳病人中有 20% 以上为复治病例 (6)。

很多确诊的 MDR-TB 病人同时对异烟肼和利福平以外的药物耐药。实际上, 在全球监测资料中, 三分之一的 MDR-TB 病人对测试的所有一线抗结核药物耐药。

此外, MDR-TB 病人在病死之前经常可以生存几年 (7)。所以 MDR-TB 的患病人数可能比发病人数多 3 倍 (3), 提示当今全球 MDR-TB 的实

际病人数可能接近或超过一百万。

1.7 耐药结核病的管理, 绿灯委员会以及针对MDR-TB 的全球性措施

WHO “DOTS-Plus工作组”于1999年成立, 引领MDR-TB控制的全球行动。作为“遏制结核病伙伴部”的一部分, 这一工作组于2000年组建了绿灯委员会(GLC), 对DOTS规划提供技术援助, 促进全球二线抗结核药物的合理使用, 并改进获得价格优惠、质量可靠的二线抗结核药物的途径。

绿灯委员会建立了协助各国按照各自的特殊性应用本指南中介绍的工作框架的工作机制。符合工作框架要求、有良好的DOTS基础和可靠的管理耐药结核病计划的国家, 可以受益于有质量保证的、价格优惠的二线抗结核药物。绿灯委员会在实施耐药结核病控制规划之前也提供技术支持, 并监督得到核准的项目。

运行良好的DOTS规划是获得GLC认可和持续性支持的首要条件。经验显示, 耐药结核病控制规划的实施可以充分加强包括敏感结核病和耐药结核病在内的总的结核病控制规划(8)。

WHO及其合作伙伴建议在全球耐药结核病控制工作中, 将疾病的管理整合到结核病控制的基本服务之中, 在人力、财力、技术资源允许的情况下快速扩展耐药结核病的治疗。

满足WHO诊断标准的IV类病人(见第4章)需要按照MDR-TB的方案进行治疗。这些方案在指南中被称为“IV类方案”。

参考文献

1. Lambregts-van Wezenbeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:455-459.
2. Zignol M et al. *Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis* [abstract for the CDC late-breaker session of the 36th World Conference on Lung Health, Paris, 2005].