

· WHO 指南解读 ·

WHO 2014 年版《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》解读之二

(概念和定义)

顾瑾 张立群 李亮 唐神结

WHO 于 2014 年推出的《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[1]对耐药结核病及其相关的概念和定义进行了规范和更新,以适应该学科的发展和进步。笔者将就耐药结核病的分类和定义、耐药结核病治疗转归的定义进行解读,以供我国结核病防治工作者借鉴和参考。

一、耐药结核病的分类和定义

结核分枝杆菌耐药是指结核病患者感染的结核分枝杆菌被体外药物敏感性试验(DST)证实对一种或多种抗结核药物耐药。耐药结核病是指由耐药结核分枝杆菌所引起的结核病^[2-6]。

2006 年 WHO 在《耐药结核病规划管理指南(2006 版)》^[2]将耐药结核病分类并定义如下。(1)单耐药结核病(monoresistance-tuberculosis, MR-TB):是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种一线抗结核药物耐药的结核病;(2)多耐药结核病(polydrug resistance-tuberculosis, PDR-TB):是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种以上一线抗结核药物耐药(但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)的结核病;(3)耐多药结核病(multidrug resistance-tuberculosis, MDR-TB):是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病。

WHO 指南 2008 年紧急更新版^[3]将耐药结核病作了重新定义。(1)MR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种抗结核药物耐药的结核病;(2)PDR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种以上抗结核药物耐药(但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)的结核病;(3)MDR-TB:同上;(4)广泛耐药结核病(extensive drug resistance-tuberculosis, XDR-TB):是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实除至少同时对异烟肼和利福平耐药外,还对任何氟喹诺酮类抗

生素药物产生耐药,以及 3 种二线注射类药物(卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星)中的至少 1 种药物耐药的结核病。

文献^[1]对耐药结核病的定义又进行了修订。(1)MR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种一线抗结核药物耐药的结核病。(2)PDR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对 1 种以上一线抗结核药物耐药(但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)的结核病。(3)MDR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病。(4)XDR-TB:是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实除至少同时对异烟肼和利福平耐药外,还对任何氟喹诺酮类抗生素药物产生耐药,以及 3 种二线注射类药物(卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星)中的至少 1 种药物耐药的结核病。(5)利福平耐药结核病(rifampicin resistance-tuberculosis, RR-TB):是指结核病患者感染的结核分枝杆菌菌株体外 DST 证实对利福平耐药的结核病,包括任何耐利福平的结核病。

文献^[1]同时指出,广义上的 RR-TB 包括任何耐利福平的结核病,即利福平单耐药结核病(rifampicin mono-resistant tuberculosis, RMR-TB)、利福平多耐药结核病(rifampicin poly-drug-resistant tuberculosis, RPR-TB)、MDR-TB 和 XDR-TB 等。以上分类与定义适合于所有的初治和复治结核病患者,包括肺结核病(指发生在肺实质和气管、支气管树的结核病,粟粒性肺结核和支气管结核均包括在内)和肺外结核病。

文献^[1]还强调,本次提出将单耐药和多耐药的定义限制在一线抗结核药物范围内,今后若有可靠的 DST 时耐药结核病还有可能进一步细分为耐氟喹诺酮类药物、二线注射类药物,以及其他抗结核药物等耐药类型,并据此对患者进行分类并治疗。文献^[1]及 2013 年 WHO 在《结核病定义和报告框架(2013 版)》^[4]中,将耐药结核病患者的治疗分为非 RR-TB(一线抗结核药物治疗)和 RR-TB 的治疗(二线抗结核药物治疗)。

二、耐药结核病治疗转归的定义

WHO 在《耐药结核病规划管理指南(2008 紧急更新版)》^[3]中对 MDR-TB 治疗转归采用了如下定义标准。(1)治愈:患者完成疗程,在疗程的后 12 个月,至少最后 5 次连续痰培养阴性,每次间隔至少 30 d;患者完成疗程,在疗程的后 12 个月,仅有 1 次痰培养阳性,其后最少连续 3 次培养阴

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2015.04.019

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心(顾瑾);首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所(张立群、李亮、唐神结)

通信作者:李亮,Email: liliang69@hotmail.com;唐神结,Email: tangsj1106@sina.com

注:顾瑾、张立群为并列第一作者

性,其间隔至少 30 d,且不伴有临床症状加重。(2)完成治疗:患者完成了疗程,但由于缺乏细菌学检查结果(即在治疗最后 12 个月痰培养的次数少于 5 次),未达到治愈的标准。(3)死亡:在治疗过程中患者由于各种原因导致的死亡。(4)失败:疗程的后 12 个月最后 5 次痰培养中有 2 次或 2 次以上阳性;治疗最后的 3 次培养中有任何 1 次是阳性者。(5)丢失:由于任何原因治疗中断连续 2 个月或以上者。(6)迁出:患者转诊到其他结核病防治机构(简称“结防机构”)。该标准不足之处是,指南推荐该标准只针对 MDR-TB 患者,其他 DR-TB 的转归无标准可以参考,此外,该标准也未涉及疗效的考核。

文献[1]及 2013 年 WHO 在《结核病定义和报告框架(2013 版)》^[4]对耐药结核病的治疗转归定义进行了修订与补充,将耐药结核病治疗转归分为非 RR-TB(一线抗结核药物治疗)和 RR-TB 的治疗(二线抗结核药物治疗)进行分述。

(一)非 RR-TB 治疗(一线抗结核药物治疗)转归

(1)治愈:经细菌学证实的肺结核患者在治疗最后 1 个月痰涂片或培养阴性,且此前至少还有 1 次阴性者;(2)完成治疗:患者完成疗程,在疗程中至少有 1 次痰菌阴性,但由于患者最后 1 个月未查痰或无痰使其痰菌结果无法得知,且又不符合失败定义者;(3)失败:在治疗 5 个月甚至更长时间痰涂片或培养仍然阳性者;(4)死亡:患者在治疗前或治疗过程中由于任何原因所致的死亡;(5)丢失:患者未治疗或由于任何原因治疗中断连续 2 个月或以上者;(6)不能评价:包括患者转诊到其他结核病防治机构(简称“结防机构”)或不知其治疗转归者;(7)治疗成功:包括治愈和完成治疗者。

(二)RR-TB 治疗(二线抗结核药物治疗)转归

其中包括 RMR-TB、RPR-TB、MDR-TB、XDR-TB,具体定义如下。(1)治愈:患者完成疗程且无治疗失败的证据,且在强化期结束后连续 3 次或以上痰培养阴性,每次间隔至少 30 d;(2)完成治疗:患者完成疗程且无治疗失败的证据,且在强化期结束后没有证据显示连续 3 次或以上痰培养阴性,每次间隔至少 30 d;(3)失败:患者由于以下原因需要终止治疗或永久性更改方案(更换 2 种以上药物),包括强化期(8 个月)结束时痰菌不能阴转、痰菌阴转后在继续期痰菌又复阳、发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据,以及出现药物不良反应;(4)死亡:患者在治疗过程中由于任何原因所致的死亡;(5)丢失:患者未治疗或由于任何原因治疗中断连续 2 个月或以上;(6)不能评价:包括患者转诊到其他结防机构或不知其治疗转归;(7)治疗成功:包括治愈和完成治疗。

(三)WHO 在文献[1]中对定义进行修订的解释

多年来全球一直应用标准化定义来评定耐药结核病患者的治疗转归。经过广泛协商及基于不同临床试验的研究数据,对该定义进行了修订。对治愈和治疗失败两个类别进行了简化以更易于使用。对治疗失败而言,强化期结束时患者痰菌未阴转,即指痰菌在治疗方案允许的强化期最长持续时间内没有阴转。如果没有定义最长的强化期时间,建议以

8 个月为截止时间。对于治疗方案没有明确区分强化期和巩固期的,建议以开始治疗后 8 个月作为截止时间,按照治愈、完成治疗和失败的标准进行归类。还指出,因疗效不佳或药物不良反应,临床医生在强化期更改了 2 个或 2 个以上的抗结核药物,这种情况不能归为治疗失败,仍然需要监控以评定疗效;若在巩固期时发生类似的方案更改或终止,则评定为治疗失败。以前的丢失更名为失访;以前的迁出即患者转到另一个治疗中心,但治疗结束时患者的最终结果不详,可以向卫生机构管理者汇报该患者的流动情况,但这在国家或全球层面是没有意义的,所以它不再被列入最终的疗效评定类别,此类患者应该被归为未评价或失访。修订后的转归定义,将非 RR-TB 和 RR-TB 的治疗转归完全分开,两组患者不能重叠;任何确诊为 RR-TB 患者并接受二线抗结核药物治疗的患者,都必须从利福平敏感结核病治疗队列中剔除。治愈及完成治疗的患者总数常作为有效治疗或治疗成功的指标,治愈仅限于经细菌学证实的肺结核患者。

同时,WHO 文献[1]中也对细菌学阴转及复阳进行了定义。(1)细菌学阴转:连续 2 次痰培养阴性,且每次间隔至少 30 d。WHO 指出,在这种情况下,将第一次培养阴性的标本采集日期作为阴转日期。(2)细菌学复阳:在细菌学阴转后,患者连续 2 次痰培养阳性,且每次间隔至少 30 d。WHO 强调,只有当复阳发生在巩固期时才能归为治疗失败。

文献[1]对耐药结核病以上概念和定义进行的全面修订和合理解释,将有助于我国结核病防治人员学习和借鉴,并且对提高我国耐药结核病诊治水平具有重要价值。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014. 11. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [2] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; 2006. WHO/HTM/TB/2006. 361. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [3] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008. 402. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [4] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. WHO/HTM/TB/2013. 2. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [5] 唐神结. 耐药结核病防治手册. 北京:人民卫生出版社, 2009: 75-156.
- [6] 唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学. 北京:人民卫生出版社, 2014: 126-287.

(收稿日期:2015-02-28)

(本文编辑:薛爱华)