

2015WHO 潜伏结核感染管理指南

译：于英杰

校：于英杰

（吉林省结核病医院）

目录

鸣谢-----	3
缩略语-----	4
利益冲突申报和管理-----	5
执行概要-----	6
1. 背景和过程-----	7
1.1 背景-----	7
1.2 指南适用范围-----	7
1.3 目标受众-----	7
1.4 指南的发展-----	7
1.5 证据的质量和推荐的强度-----	8
2. 推荐-----	10
2.1. 识别危险人群进行 LTBI 检查和治疗-----	10
2.2. 检查和治疗 LTBI 的算法-----	12
2.3. LTBI 的治疗选择-----	15
2.4. 耐多药结核病例接触者的预防性治疗-----	17
3. 完成的问题-----	19
3.1. 不良事件监测-----	19
3.2. LTBI 治疗带来的耐药风险-----	19
3.3. 预防性治疗的坚持和完成-----	20
3.4. 伦理思考-----	20
3.5. 成本效益-----	20
3.6. 项目管理、监测和评估-----	21
4. 研究差异-----	22
4.1. 进展为活动性结核病的风险和高危人群的不同影响-----	22
4.2. 检查和治疗 LTBI 最好算法的界定-----	22
4.3. LTBI 治疗选择和不良事件监测-----	22
4.4. LTBI 治疗带来的耐药风险-----	22
4.5. 坚持和治疗完成-----	22
4.6 成本效益研究-----	22
4.7. 耐多药结核接触者的预防性治疗-----	23
4.8. 项目管理-----	23
5. 参考文献-----	24
6. 附录-----	27
附录 1: 指南的主要目标国家-----	27
附录 2: 系统评价分析清单-----	29
附录 3: 推荐药物剂量-----	30
附录 4: 决策框架的证据 (仅在线)	

鸣谢

指南的所有协调者和编写者

WHO 指导小组

WHO 指南开发组副主席

WHO 指南开发组 GRADE 方法学家

WHO 指南开发组成员

WHO 系统性回顾顾问

同行评议人员

WHO 总部和地区办事处

鸣谢资金支持

缩略语

GRADE	推荐评价、开发和评估分级
IGRA	干扰素释放试验
LTBI	潜伏结核感染
MDR-TB	耐多药结核
TNF	肿瘤坏死因子
TST	孟氏结核皮肤试验

利益冲突声明和管理

所有参与者完成 WHO 利益申报。所有利益声明申报均经指导小组三人评估（必要时 WHO 法律部门参与），对任何可能的财务利益冲突者应该确保排除在指南开发或评审组成员之外，或不得参与指南开发过程的讨论。智力利益冲突不作为排除对象，广泛的 LTBI 专长被认为是选择的标准。另外，组内多样性和代表性要足够平衡，克服任何潜在的智力利益冲突。指南开发过程和会议期间，任何智力利益冲突的突现均引起主席和秘书处协调员关注；任何感知到的智力利益冲突均由指南开发组成员讨论。

以下利益宣布：

指南开发小组：

略

专家评议团：

略

指南更新日期：2020

执行概要

潜伏结核感染 (LTBI) 界定为被结核分枝杆菌抗原刺激的持续免疫应答状态, 而没有临床活动性结核的证据。直接测量人类是否被结核分枝杆菌感染当前难以实现。绝大多数被感染的人没有结核的症状或体征, 但有发展为活动性结核病的风险。我们可以通过治疗行为加以避免。

开发潜伏结核感染管理指南符合 WHO 指南复核委员会的需求并由他们推荐, 以循证实践提供公共健康方法指导, 对具有高度可能进展为活动性疾病的感染者进行 LTBI 检查、治疗和管理。指南也意图为国家指南提供基础和基本原理。指南主要针对预计 TB 发生率低于每 100000 人口 100 人的高收入或中高收入国家。资源有限或其他不属于上述分类的中等收入国家应该执行 WHO 目前针对与 HIV 感染者和低于 5 岁的接触者的指南。

以下是指南的关键推荐:

- I 应该对 HIV 感染者、成人和儿童肺结核病例接触者、使用抗肿瘤坏死因子 (TNF) 治疗的患者、接受透析的患者、准备接受器官或血液移植的患者、矽肺患者进行 LTBI 系统检查和治疗。伽马干扰素释放试验 (IGRA) 或孟氏结核皮肤试验 (TST) 均可以用于检测 LTBI。(强烈推荐, 低到极低证据水平)
- I 应该考虑对囚犯、卫生保健工作者、来自 TB 高负担国家的移民、无家可归者和非法药物应用者进行 LTBI 系统检查和治疗。IGRA 和 TST 均可用作检测 LTBI。(有条件的推荐, 低到极低证据水平)
- I LTBI 系统检查不推荐用于糖尿病患者、酗酒者、吸烟者和超重人群。(有条件的推荐, 极低证据水平)
- I 检查 LTBI 之前应询问个体 TB 的有关症状。如果可能有活动 TB 发现, 为努力发现活动性 TB, 可以拍胸片。个体如果有 TB 症状或胸片异常, 应进一步检查证实 TB 或其他情况。(强烈推荐, 低证据水平)
- I 无论 TST 还是 IGRA 都可用于 TB 发生率低于 100/100000 的高收入和中高收入国家以评估 TB。(强烈推荐, 低证据水平) 在低收入和其他中等收入国家中, IGRA 不能替代 TST。(强烈推荐, 极低证据水平)
- I LTBI 的治疗选择包括: 6 个月的异烟肼, 或 9 个月的异烟肼, 或 3 个月规律地每周一次利福喷汀加异烟肼, 或 3-4 个月的异烟肼加利福平, 或 3-4 个月的利福平。(强烈推荐, 中等到高证据水平)

另外, 指南开发专家组注意到以下关键问题应考虑在实施这些指南推荐时陈述:

- I 对耐多药结核病例接触者是否发展为活动性 TB 病进行严格的临床观察和密切监视, 最好对他们进行至少两年的预防性治疗。临床医生可以考虑基于目标案例药物敏感性制定个体化治疗方案, 尤其是对小于 5 岁的儿童接触者, 当有合理的信心利益大于危害的时候。
- I 接受潜伏 TB 治疗的个人应通过每月访视其卫生保健人员进行规律临床监测。。
- I 当执行国家潜伏 TB 管理服务时建立国家耐药 TB 监测系统。
- I 国家 TB 项目引入灵活的干预和激励措施, 尤其针对处于危险中人群的特殊需求, 并调整当地政策以保证他们能进入、坚持和完成 LTBI 治疗。
- I 个体化治疗通过功能性、常规监测和评估系统记录并与国家病人监视和监测系统连接。

- I 创造有益的政策和项目环境，包括促进全面健康覆盖、制定国家和地区政策、标准操作程序和专用资源分配。

1. 背景和过程

1.1. 背景

潜伏结核感染（LTBI）被定义为被结核分枝杆菌抗原刺激的持续免疫应答状态，而没有临床活动性结核的证据。（1）估计全世界三分之一的人口曾感染过结核杆菌（2）。绝大多数感染者无结核病的症状和体征，无传染性，但他们处于发展为活动性结核病和开始具有传染性的风险中。数据表明，感染者一生中发展为 TB 病的几率估计为 5-10%，大多数在初发感染的第一个 5 年内发展为 TB 病（3）。然而，感染发展为 TB 病的风险取决于若干因素，最主要的因素是宿主的免疫状态。

再发 TB 可以通过预防性治疗避免。当前可选择的治疗功效范围达 60%-90（4）。需要仔细权衡治疗的潜在利益和药物相关不良事件的风险。因检测缺陷、严重的致命副反应和高成本原因，广泛人群大量 LTBI 检测和治疗不可行。相对于一般人群，感染人群因具有发展为活动性疾病的风险，其效益则远高于危害。管理 LTBI 需要全面干预方案，包括：识别和检测谁应该接受检查；为大多数人提供有效和安全的治疗，使之能够开始并完成治疗；没有或者最少发生不良事件；能够监测和评估治疗过程。

WHO 目前针对 LTBI 管理的指南目前仅可用于 HIV 感染者（5）和 5 岁以下接触家庭 TB 病例的儿童（6）。一些 WHO 成员国要求 WHO 提供管理 LTBI 的清晰政策导向，并且适当考虑检查和治疗选择。另外，LTBI 管理指南应该是促进实全球 TB 战略目标实现的必备的工具之一，即 2015 年之后达到 TB 发生率下降 90%、TB 死亡率下降 95% 的雄伟目标，该目标在 2014 年的世界卫生大会上得到支持。

根据现有的指导方针，WHO 意图提供如何识别和区分高危人群的指南，这些人群将通过 LTBI 检查和治疗获益，并且在适当考虑道德需求的前提下，推荐诊断方法和治疗建议。

1.2. 指南的范围

指南的总体目标是在有证据支持的实践基础上提供公共健康方法指引，用于检查、治疗和管理具有高度风险进展为活动性疾病的个体的 TBLI。指南将基于可利用的资源、包括传播强度的 TB 流行病学、国家卫生保健传送系统、和其他国家和地方决定因素为国家 LTBI 管理指南提供基础和基本原理。指南的特定目标包括识别和优先选择高危人群定向介入 LTBI 检查和治疗，包括定义算法和推荐特殊的治疗选择。

1.3. 目标受众

所推荐的指南是，原则上，想要使所有 WHO 成员国国家收益，无论他们的 TB 流行病学如何，意图提高诊断和管理具有进展为活动性疾病的高度可能性的 LTBI 人群。然而，指南的主要目标是高收入和中高收入国家，他们估计 TB 发生率低于 100/100000 人口。委员会认为这些国家因其流行病学和可利用资源，更容易从指南中获益（附录 1）。此外，高危人群 LTBI 管理是低发生率国家 TB 消除战略的优先行动之一，这是 2015 全球终止 TB 战略的内容。资源有限的国家和其他中等收入国家不属于以上战略，应该首先执行目前 WHO 针对 HIV 感染者（5）和 5 岁以下儿童接触者（6）的指南。

卫生部国家 TB 控制项目或类似项目是这些指南的主要受众。然而，指南也针对在健康领域其他战线工作的人员，监狱管理者，社会服务人员或移民的政策制定者（例如司法部或惩戒署；移民部门）。

1.4. 指南的开发

作为 WHO 指南复核委员会推荐程序的一部分 (7)，开发指南建立了三个小组。

1. WHO 指南指导小组由全球 TB 项目和包含 HIV/AIDS 部门、学科、伦理和研究部门来领导指南开发过程；
2. 指南开发小组（将来的专家组）由外部内容专家、国家 TB 项目管理者、大学教师、病人代表和民间团体组成，提供的投入贯穿指南开发过程的全程。专家组成员挑选基于平衡多样性、相关专科知识，利益代表和患者组要均衡地理学和性别代表性；并且
3. 外部评审组由对潜伏结核有兴趣，愿意审查指南草案的个人组成。

指导小组识别关键问题和需要制定推荐的全面系统评价清单。它也为指南的开发界定范围文献，专家组分析范围文献并同意指导小组指南范围和关键问题及结果，引导系统性回顾。

以下 7 条关键问题被鉴定：

1. 什么人群最能从 LTBI 诊断和治疗中获益？
2. 识别接受 LTBI 治疗的个体最适当的算法是什么？
3. LTBI 的最佳治疗选择是什么？
4. 接受 LTBI 治疗的个体，监测和管理肝毒性和其他不良事件的最佳途径是什么？
5. 什么干预措施能有效地改善开始、坚持和完成 LTBI 治疗？
6. 预防性治疗可以推荐给耐多药结核（MDR-TB）接触者吗？
7. LTBI 治疗和管理的成本效益如何？

潜在的利益结果清单分发给每个小组成员，每个成员按下述标准为这些结果打 1-9 分：

- I 1-3 分表示结果被认为不重要。
- I 4-6 分表示结果被认为重要。
- I 7-9 分表示结果被认为很关键。

每个结果的平均分被用来做出决策。

本指南开发过程共进行了 14 次系统评价。专家组亲自会见、通过电话会议和电子邮件通信交流。会议由技术专家和推荐评价开发评估分级（GRADE）方法学家共同主持。设计推荐考虑到利益和危害情况、成本、可行性、可接受性、价值观和客户和卫生保健提供者偏好。推荐及其相对强度视共识而定，当不能达到共识时，公开投票用于做出决定。共识的定义是全体一致或大多数同意。如认为有必要，目前的有关推荐和有效的 WHO 指南被包括在最后的指南文件中（5,6,8）。我们也得到了专家评审组的附加投入。专家评审组的所有评论均由 WHO 指导小组评估，考虑并入指南最终版本。

1.5. 证据的质量和推荐的强度

证据的质量和推荐的强度尽可能使用 GRADE 方法学评估 (9)。在 GRADE 过程中，证据主体的质量解释为达到一个人可以确定地报告效果的估算（合适的或不可取的）可从证据获得，接近实际兴趣效能。（干预）效果评估的有效性依赖于对评估的信任水平。较高的证据质量，更容易被强烈推荐；然而，关于证据强度的确定还要考虑其他因素。

推荐的强度反映了委员会信任的程度，推荐范围的满意效果比不良事件重要。经考虑满意效果包括有利的健康结局（例如，预防和早期诊断 TB，减少 TB 相关发病率和死亡率），更少负担和更多节约；而不良事件包括伤害、更多负担和更高成本。我们认为负担包括依从项目推荐的要求，病人或照顾者（例如家庭）可能不得不忍受，例如必须接受更频繁的检查，

服用更多的药物或选择可能有毒副作用风险的治疗。

以下证据评估的级别被用于 **GRADE** 描述：

证据级别	基本原理
高	进一步的研究极不可能改变对我们效果评估的信任
中等	进一步的研究有可能对我们结果的信任产生重要的影响
低	进一步的研究很可能对评估影响产生影响，并有可能改变看法
极低	任何效果评估都是十分含糊的

指南里的推荐分为以下两个类别：

1. 强烈推荐是委员会确信遵守推荐的满意效果大于不良事件。或赞成，或反对干预。
2. 有条件的推荐是委员会推断遵守推荐的满意效果可能大于不良事件，但是委员会不确定取舍。不确定的原因包括：缺乏高质量证据（推荐的数据支持不足）；对收益和损害评估不确切（新证据可能导致风险利益平衡改变）；关于个人评价结局如何不同不确定或有变化（仅适用于特殊人群、小组或设定）；小利益和不值得成本付出的利益（包括贯彻推荐的成本）。

2. 推荐

委员会发布的推荐是如何识别潜伏结核个体以进行检查和治疗，检查和治疗 LTBI 的算法途径，以及治疗选择。委员会推荐主要基于严格评价证据、平衡预期收益和损害、客户的价值和偏好，卫生保健提供者和可分配资源情况。

符合委员会开发指南和推荐构想的全部逻辑方法如下：（1）识别够条件治疗潜在结核感染的危险组（推荐在 10 页，2.1 部分）；然后（2）评估监测试验的精确度和缺点（推荐在 12 页，2.2 部分）；和（3）评估预防进展的治疗方法的效益和危害（推荐在 14 页，2.3 部分）。

2.1 识别高危人群进行 LTBI 检查和治疗

预计 TB 发生率低于 100/100000 人口的高收入和中高收入国家

- I HIV 感染人群中、成人和儿童肺 TB 病例接触者、开始抗肿瘤坏死因子（TNF）治疗的患者、接受透析的患者、准备器官或血液移植的患者以及矽肺的患者均应进行 LTBI 的系统检查和治疗。干扰素释放试验（IGRA）和孟陀氏皮肤试验（TST）均可用于 LTBI 的检查。（强烈推荐，低或极低证据质量）
- I 可以考虑对囚犯、卫生工作者、来自 TB 高负担国家的移民、无家可归者和违法药物使用者进行系统的 LTBI 检查和治疗，IGRA 或 TST 均可用于 LTBI 的检查。（有条件的推荐，低或极低证据质量）
- I 不推荐对糖尿病患者、酗酒者、吸烟者和低体重者进行系统的 LTBI 检查，除非他们已经包含在上述的推荐中。（有条件的推荐，极低证据质量）

对资源有限国家和其他中等收入国家不属于以上分类(按照现行和有效的 WHO 指南)(5,6)

- I HIV 感染者和与 TB 患者密切接触或家庭中有 TB 患者的不足 5 岁儿童，经过适当的临床评估未发现活动 TB 但有 LTBI 者，应接受治疗。（强烈推荐，高证据质量）

附注：LTBI 的检查和治疗的要坚持严格的人权和最高的伦理考量。例如，阳性检查结果或 LTBI 治疗状态不应该影响个人移民身份或推迟移民能力。对 HIV 感染者和不足 5 岁的儿童接触者，要考虑现有的 WHO 指南（5,6）。

尽管低或极低证据质量，委员会作出强烈推荐的基本原理是基于进展为活动性结核病的强烈判断以及高危人群治疗和益处要高于潜在的损害。同样的，委员会作出的有条件的推荐首先是因为证据质量较弱和执行上的考虑。

2.1.1. 证据的摘要信息

三项系统评价旨在 24 个预先确定的群组中确定应该优先进行 LTBI 检查和治疗的高危群组。LTBI 患病率增加的证据，从 LTBI 进展为活动性 TB 病和活动性 TB 病发生率增加的风险可用于以下 15 个群组：(i) 成人和儿童 TB 接触者，(ii) 卫生保健工作人员和学生，(iii) HIV 感染者，(iv) 接受透析的患者，(v) 来自 TB 高负担国家的移民，(vi) 启动抗肿瘤坏死因子（TNF）治疗的患者；(vii) 违法药物使用者，(viii) 囚犯。(ix) 无家可归的人，(x) 接受器官或血液移植的患者，(xi) 矽肺的患者，(xii) 糖尿病患者，(xiii) 酗酒者。(xiv) 吸烟者，和 (xv) 低体重人群。

第一项系统回顾评估结核分枝杆菌感染的流行病学，通过 TST 或（如果可获得）IGRA

决定。共包括 276 项研究（299 项进入）。利用 LTBI 流行模型评估比较高危人群和普通人群中 LTBI 的流行病学（2）；为高危组设计合并风险比率。观察到一个相当大的异质性风险比率。然而，至少有 65% 的研究报告，无论 TST 还是 IGRA 方法，以下群组 LTBI 的风险均有增加：囚犯、无家可归的人、老年人、来自 TB 高负担国家的移民、成人和儿童接触者，和违法药物使用者。

第二项系统回顾评估 LTBI 进展为活动性 TB 的风险。八项个体研究提供了以下类别进展的风险增加的证据：HIV 感染者、成人 TB 病例接触者、接受透析的患者、低体重人群、有纤维化放射性病变的个体和最近 TST 结果转换者。

第三项系统回顾旨在比较之前确定的高危组和一般人群的活动性 TB 合并发生率比。根据数据报告以下高危组活动 TB 数据增加：HIV 感染者、成人和儿童 TB 病例接触者、矽肺患者、卫生保健工作者（包括学生）、来自 TB 高负担国家的移民、囚犯、无家可归者、接受透析的患者、接受抗 TNF 药物的患者、癌症患者、糖尿病患者、酗酒者、吸烟者和低体重人群。

2.1.2. 利益和危害平衡

委员会评估由系统回顾产生的证据，并讨论每个高危人群组鉴定潜伏 TB 的流行细节，进展为活动 TB 的风险，比较高危组与普通人群活动 TB 的发生率。委员会推断以下群组进行系统性 LTBI 检查 and 治疗的益处具有清晰的证据：HIV 感染者、成人和儿童肺 TB 病例接触者、开始抗 TNF 治疗的患者、接受透析的患者、准备进行器官或血液移植的患者、矽肺患者。

委员会推荐以下群组中，LTBI 系统化检查和治疗益处大于损害的证据薄弱，但评估后认为益处仍大于损害：卫生保健工作者、来自 TB 高负担国家的移民、囚犯、无家可归者、违法药物使用者。决定为这些人群进行系统性 LTBI 检查和治疗应符合当地的流行病学和环境、保健系统结构、可利用资源和整体健康优先顺序。优先权必须给予最近感染状态转换的个人，即 IGRA 或 TST 检查结果从阴性改变为阳性。同样的，委员会推断最近从 TB 高负担国家到 TB 低负担国家的移民应该优先。然而，委员会强调人的状态——LTBI 检查阳性或接受 LTBI 治疗——不应该影响移民过程、程序和地位。

委员会注意到对糖尿病病人、酗酒者、吸烟者和体重过低者进行系统性 LTBI 检查 and 治疗的益处和损害缺乏数据，因此推论这些高危组中系统和常规的检查 and 治疗的益处不能超过风险，除非个体/病人也属于以上推荐中提到的群组。

委员会意识到系统评价的潜在局限性，因为单独数据库（美国医学检索系统）的限制，10 年多期间比较特定风险组 LTBI 和进展为 TB 病的流行病学超过一般人群。它也注意到包含的研究没有出版年或语言的限制，通过接触 30 个此领域的专家缓和了这种限制。委员会判断有效的证据适于发布推荐，尤其考虑到 WHO 指南的迫切需要。它也强调对二氧化硅暴露人群、接受类固醇治疗的病人、风湿病人、土著居民和癌症患者 LTBI 检查 and 治疗利益和损害进行进一步研究是重要的。

2.1.3. 客户和卫生保健提供者的价值和偏好

个体利益超过损害应该是潜伏 TB 检查 and 治疗的核心。委员会同意群组的优先次序是基于他们的风险和地方和国家环境（例如：流行病学，可利用资源），个人和包含临床医生和项目管理者的关键利害关系人愿意接受。委员会注意到某些特定群组存在持续 TB 传播的高风险，例如卫生保健工作人员（包括学生）、囚犯（包括监狱工作人员）、无家可归者和违法药物使用者，需要注意避免治疗利益被再感染弱化。HIV 感染者抗逆转录病毒治疗的 TB 预防价值也被注意到。

2.1.4.资源考量

国家 TB 项目决策和其他利害关系人确定 LTBI 项目管理的优先风险组需要考虑资源的可用性和有效性。委员会注意到优先高风险人群，例如 HIV 感染者，来自 TB 高负担国家的移民，以及 TB 病例接触者，进行潜伏 TB 检查和治疗有可能使卫生保健系统产生收益。然而，其他风险组缺乏基于严格实验数据的成本效益分析。

2.2. 检查和治疗 LTBI 的算法

- I 开始 LTBI 检查和治疗之前，应该询问个人有关 TB 的症状。拍胸片也可以作为发现活动性 TB 的方法。有 TB 症状或胸片异常的个人应该进行进一步检查证实活动性 TB 或其他情况。（强烈推荐，极低证据质量）
- I 在估计 TB 发生率低于 100/100000 的高收入或中高收入国家，可以用 IGRA 或 TST 进行 LTBI 的检查。（强烈推荐，极低证据质量）
- I 在低收入国家和其他中等收入国家，IGRA 不应取代 TST 检查。（强烈推荐，极低证据质量）

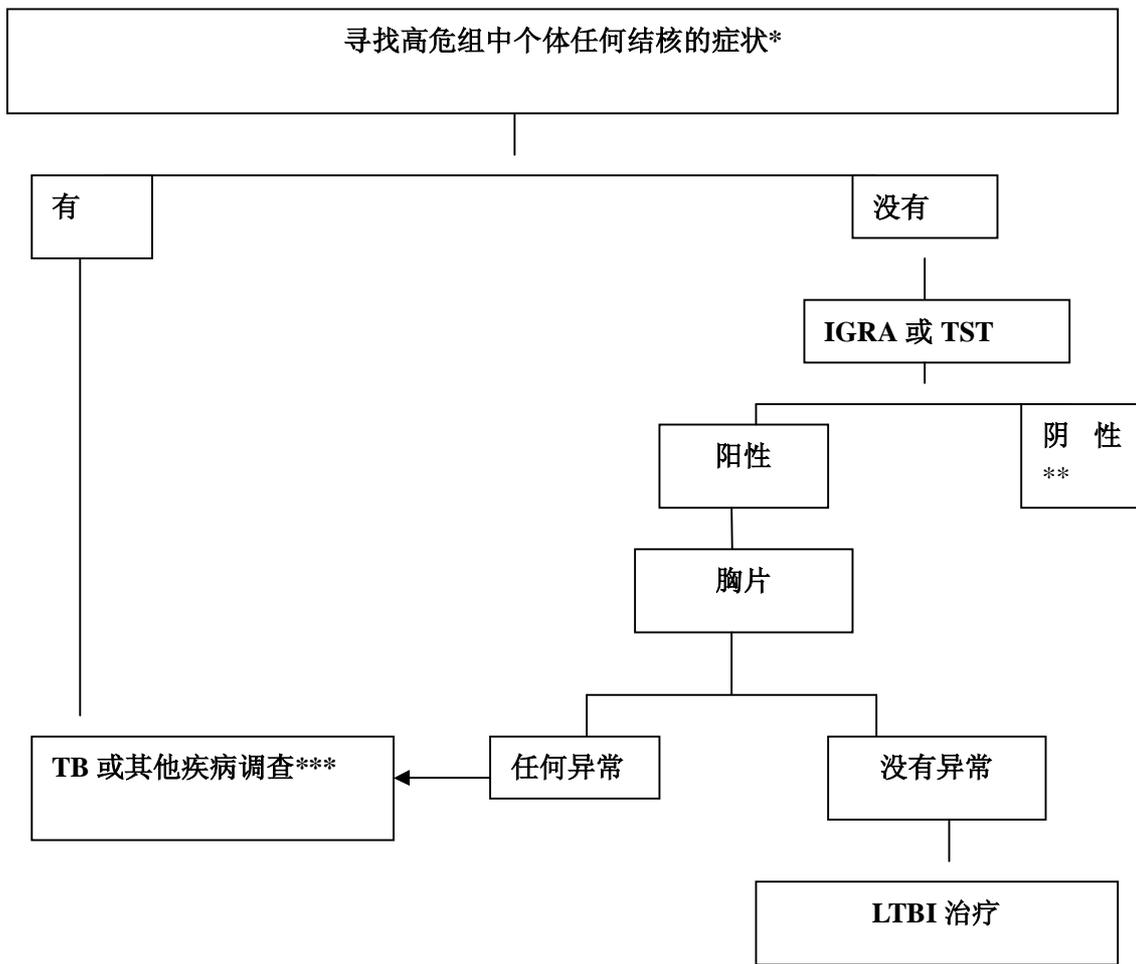
注意：根据国家和地方政策，HIV 检测应并入 LTBI 治疗候选人的医学评估。

委员会决定在开始治疗之前症状筛查和胸片强烈推荐的基本原理是排除活动性 TB 的重要性，以及包含 LTBI 以获得较好的患者预后。同样的，尽管极低的证据级别，强烈推荐在低收入和其他中等收入国家不要用 IGRA 取代 TST，也是委员会考虑病人相关预后，得以在这些地方完成检查以及其成本（8）。

2.2.1. 证据摘要信息

系统回顾旨在决定症状的敏感性和特异性，以及为 HIV 阴性和不清楚 HIV 状态人员拍胸片筛查活动性结核。回顾从提供筛查普通人群症状或胸片及二者都有的数据的调查中认定了 11 项研究。为阐明不同的筛查和诊断性算法预期完成以除外活动性 TB，构建一个模型比较以下七项筛查策略：(i)任何 TB 症状，(ii)任何胸片异常，(iii)任何胸片异常加任何症状 (iv) 提示 TB 的胸片异常，(v) 咳嗽超过 2-3 周，(vi) 超过 2-3 周的咳嗽随后检查胸片，和 (vii) 如果存在任何 TB 症状随后检查胸片。胸片的任何异常加上任何怀疑 TB 的症状存在（例如，咳嗽、咯血、发热、盗汗、体重减轻、胸痛、气短及乏力）将提供排除 TB 的高敏感性和阴性预测值。

图 1.从高危群组中找出个体进行 LTBI 针对性诊断和治疗的算法



*任何 TB 症状包括以下任一：咳嗽、咯血、发热、盗汗、体重减轻、胸痛、气短、乏力。可以根据国家或当地指南或临床判断提供 HIV 检查。同样，如果想努力发现活动 TB，可以完成胸片检查。

**如果 TB 症状发生，不表明应该提供给 LTBI 治疗的客户包含寻找照料的重要性的 TB 信息。

***调查 TB 时应遵从国家 TB 指南。另外，经检查排除 TB 的个人（包括伴有放射性纤维化病变的个人）应该考虑进行 LTBI 治疗。

一项系统回顾旨在探索检测和临床代理更好地识别出最容易进展为 TB 病的高危个体。然而系统性回顾不能确定任何临床参数能帮助预测进展为活动性 TB 病，29 项研究是关于 IGRA 和 TST 预测效用的。利益的主要效果估测是风险率，比较不接受治疗个体随后的 TB 阳性检查结果和阴性检查结果，或者（作为选择）少数研究中报告的后续检查阳性结果和阴性结果人年数的发生率。TST 全部的合并风险率估计为 2.64%（95%置信区间：2.04-3.43，n=22 项研究），IGRA 的全部合并风险率为 8.45（95%置信区间：4.13-17.31，n=16 项研究）。在 TB 发生率低于 100/100000 的高收入和中高收入国家 IGRA 估计合并风险率 13.55（95%置信区间：6.08-30.21），其余国家为 2.32（95%置信区间：1.41-3.81）。

由于两项检查之间真实的差别，很难判断 TST 和 IGRA 综合估计风险率的差别，如果它们反映了被包括进分析研究人群多样化的结果。主要数据分析被限于 8 项研究，在其中同样的研究人群互相比较 TST 和 IGRA（面对面分析）。分析显示 TST 估计合并危险率为 2.56（95% 置信区间 1.72-3.88），IGRA 估计合并危险率为 4.94（95% 置信区间：1.79-13.65）。同时评估 TST 和 IGRA 的三项研究合并风险率为 TST 2.07（95% 置信区间：1.38-3.11），IGRA 2.40（95% 置信区间：1.26-4.60）。在这些分析中，有关 TST 和 IGRA 互相重叠的影响措施的置信区间是不精确的。在特殊高危亚种群或群组中，不充分的数据可以提供预见性效用证据。

表 1:
面对面研究中评估未经治疗人群活动性 TB 事件时 IGRA 和 TST 预见性效用综合估计

结局	TST 综合估计	I2(P 值)	IGRA 综合估计	I2 (P 值)	注意
风险比 (8 项研究)	2.56 (95%CI:1.72-3.88)	14% (0.320)	4.94 (95% CI:1.79-13.65)	72.3% (0.001)	为补充信息，系统回顾额外的临床和其他参数，尚无结果
风险发生率 (3 项研究)	2.07 (95% CI: 1.38-3.11)	0% (0.604)	2.40 (95% CI: 1.26-4.60)	41% (0.183)	

2.2.2. 平衡益处和危害

委员会复习产生证据的系统性回顾，并讨论排除活动性 TB 可选择的筛选方法的利益和危害。委员会意识到使用来自一般人群的数据作为标准在高危人群中排除活动性 TB 存在潜在限制性。然而，它推论如果这没有涉及算法的发展，将对来自高危人群的个体进行检查和治疗。委员会重申活动性 TB 病应该在 LTBI 检查和治疗之前排除。

2.2.3. 客户和卫生保健提供者的价值和偏好

对个人和项目管理者而言。症状筛查和胸片被认为可接受的，其益处胜过日益增加的成本和物流需求。

委员会注意到面对面研究中 TST 和 IGRA 之间的对比分析，显示没有证据表明一种检查在评估进展为 TB 的过程中比另一种更具优势。委员会也注意到获得和公平方面因为不同的检查手段而不同。例如，单独访问对 IGRA 的需求比较 2 个咨询访问对 TST 的需求可能形成偏好客户选择。然而因为额外的成本需求，委员会不能确信在获得和公平方面对客户的总体纲领性影响。其中用于卫生保健人员的一系列 LTBI 检查则超出了这些指南的范围。

2.2.4. 资源考量

委员会注意到所需资源的多样化，因此实施 LTBI 检查和治疗需要考虑一些因素，包括健康系统的结构、实施的可行性、基础设施和卡介苗 (BCG) 接种覆盖。委员会注意到 IGRA 相比 TST 增加的成本-效益仿佛更主要由于两项检查的精确度影响，BCG 免疫接种对降低 TST 的特异性发挥了决定性作用，导致仅检查 IGRA 的策略。然而，IGRA 更昂贵，在低收入和其他中等收入国家不推荐用 IGRA 代替 TST 作为公共健康干预。

2.3. LTBI 的治疗选择

以下治疗选择为治疗 LTBI 推荐：6 个月的异烟肼，或 9 个月的异烟肼，或三个月每周规律服用利福喷汀加异烟肼，或 3-4 个月异烟肼加利福平，或 3-4 个月仅利福平。（强烈推荐，中等到高证据质量）

注意：委员会一致认同 6 个月异烟肼、9 个月异烟肼和 3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼是等效的。然而，在 3-4 个月异烟肼加利福平和 3-4 个月单独利福平方面委员会不能达到一致认同并认为等效。百分之六十的委员会成员认为 4 个月的单独利福平等效于 6 个月的异烟肼，而 53% 的人认为 3-4 个月的异烟肼加利福平等效于 6 个月的异烟肼。因为潜在的药物相互作用，利福平和包含利福喷汀的疗法被规定小心用于进行逆转录治疗的 HIV 感染者。药物剂量见附录 3。

2.3.1. 证据的摘要信息

一项系统性回顾旨在评估 LTBI 治疗的有效性和安全性 (II)。包含 53 项研究，所有都是随机对照试验，记录至少 1-2 个先前制定的端点（预防活动性 TB、Grade 肝毒性 III 或以上）来自系统性回顾的数据包含 15 种治疗方法，尽管已经报告了相关的几个直接比较，一些只有零散数据，特别是现代疗法。因为毒性报告，进一步考虑的时候排除了包含吡嗪酰胺的疗法。包含吡嗪酰胺疗法的严重肝毒性和死亡估计发生率将与经典的异烟肼管理相比较 (10)。每 10000 例利福平-吡嗪酰胺治疗开始，利福平-吡嗪酰胺联合疗法的死亡率和住院治疗率分别为 0.9（95% 置信区间：0.4-1.9）和 2.8（95% 置信区间：1.8-4.3），相对应的是，进行异烟肼预防治疗，致死率为每千人 0.0-0.3。

无安慰剂或治疗试验直接对比 9 个月的异烟肼疗法的有效性和安全性。委员会也注意到临床试验 3 个月的每周一次利福喷汀加异烟肼对比安慰剂及不治疗是不可用的。这是因为 3 个月的每周一次利福喷汀加异烟肼疗法试验已经实施，而对比安慰剂和不治疗在伦理上不可接受。

专家委员会比较地评估了可选择治疗方法的有效性和安全性。组合与安慰剂比较的结果见表 2——分析中 6 个月的异烟肼疗法在 TB 事件和肝毒性（III/IV 级）发生率作为参考数值比较其他疗法（表 3）。

表 2:
对比安慰剂和肝毒性情况显示明显有效的治疗方法

对比因子	治疗方法	发展为 TB 事件		肝毒性	
		比率 (95% 置信区间)	证据质量	比率 (95% 置信区间)	证据质量
安慰剂	6 个月异烟肼	0.61 (0.48–0.77)	低	0.99 (0.42–2.32)	低
安慰剂	12-72 个月异烟肼	0.53 (0.41–0.69)	低	0.59 (0.23–1.55)	极低
安慰剂	3-4 个月利福平	0.48 (0.26–0.87)	中等	-	-
安慰剂	3-4 个月利福平和异烟肼	0.52 (0.33-0.84)	低	-	-

通常这些对比不能显示一种疗法相对其他疗法的优势。然而，在安全性方面，6 个月和 9 个月的异烟肼疗法，分别对比 3-4 个月的利福平和 3 个月每周一次利福平加异烟肼疗法，后者很少有肝毒性事件。

6个月和9个月的异烟肼疗法的效果缺乏任何直接比较，委员会复习一个美国公共卫生署（USPHS）的一份上世纪50年代和60年代进行的再分析试验，当时推断异烟肼的最佳保护在9个月时获得（12）。基于此，委员会裁决9个月的异烟肼可以考虑等效于6个月的异烟肼治疗方案。

表 3:
对比 6 个月异烟肼和其他疗法在发生 TB 事件和肝毒性方面的有效性

对比因子	干预措施	发展为 TB 事件		肝毒性	
		发生率（95% 置信区间）	证据质量	比率（95% 置信区间）	证据质量
6 个月异烟肼	3-4 个月利福平	0.78 (0.41–1.46)	中等	0.03 (0.00–0.48)	低
6 个月异烟肼	3-4 个月利福平和异烟肼	0.89 (0.65–1.23)	低	0.89 (0.52–1.55)	极低
6 个月异烟肼	3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼*	1.09 (0.60–1.99)	低	1.00 (0.50–1.99)	低
9 个月异烟肼	3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼	0.44 (0.18–1.07)	低	0.16 (0.10–0.27)	中等

*仅仅用于 HIV 感染人群。

2.3.2. 利益和危害的平衡

对比安慰剂和每种疗法的 TB 事件、肝毒性状况，比较不同疗法和 6 个月异烟肼疗法作为参考，委员会复习不同治疗方法有效性证据。委员会全体一致同意 6 个月异烟肼、9 个月异烟肼和 3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼疗法具有等效性，这几种疗法可以互相代替。然而，委员会不能达到一致并投票决定 3-4 个月异烟肼加利福平和 3-4 个月单独利福平，以及 6 个月异烟肼的等效性。参加会议的 60% 委员会成员投票赞成 3-4 个月的单独利福平等效于 6 个月的异烟肼，而 53% 的委员会成员投票赞成 3-4 个月的异烟肼加利福平等效于 6 个月的异烟肼。为此，委员会推论以下疗法可以推荐用于治疗 LTBI：6 个月的异烟肼、或 9 个月的异烟肼、或 3 个月每周一次的利福喷汀加异烟肼、或 3-4 个月单独利福平、或 3-4 个月异烟肼加利福平。委员会也注意到肝毒性的危险性在儿童较成人明显低（13）。

2.3.3. 客户和卫生保健提供者的价值观和参数选择

委员会同意较短周期的疗法比较长周期疗法从个人依从性方面更受欢迎，临床医生提供治疗和疗程管理，并推论 3 个月疗程的利福喷汀加异烟肼比其他疗法更具优势。同样的，委员会同意因资源需求、可行性和可接受性，6 个月异烟肼比 9 个月的异烟肼更受患者欢迎。委员会注意到利福平和包含利福喷汀的疗法个人接受治疗的阳性报告，进一步推论包含利福平（3-4 个月异烟肼加利福平和 4 个月单独利福平）和异烟肼（6 和 9 个月）疗法可以由接受治疗的个人自我管理。委员会注意到，因为证据有效性，迄今为止基于这样的环境，3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼疗法可以进行直视下观察。委员会也注意到利福喷汀这样的供给在直视下由接受治疗的个人自己管理具有较低的可接受性。因此，强烈推荐当有进一步自我管理价值的证据的时候进行再访。利福平和包含利福平的疗法应该小心处方给 HIV 感染者，他们因进行逆转录治疗存在潜在的药物之间相互作用。委员会对现在的利福喷汀高成本

表示关注，而且许多国家缺乏登记限制了其应用，随之在使用上带来不公平待遇。

2.3.4. 资源考量

委员会注意到不同的治疗方案有不同的资源需求，因此项目管理者需要决定根据治疗方案考虑他们国家和当地环境的资源能力。委员会进一步认识到直视下 3 个月每周一次的利福喷汀加异烟肼疗法增加了资源需求，除此之外药物目前成本偏高。

2.4. MDR-TB 病例接触者的预防性治疗

MDR-TB 的预防性治疗作为公共卫生措施，证据质量严重有限妨碍做出任何推荐。NDR-TB 接触者，首选至少两年对发展为活动性 TB 病进行严格的临床观察和密切监测，其次才是给与预防性治疗。

2.4.1. 证据的摘要信息

一项系统性回顾旨在决定抗结核药物在预防 MDR-TB 接触者活动性 TB 的有效性。四项研究包括了分析；所有研究之一 (14) 是前瞻性研究排除了 5 岁以下的儿童，其他回顾性研究包含成人和儿童 (15-17)。用于预防治疗的药物疗法根据研究不同而不同。根据最后分析，其中 2 项研究 (14,16)，排除了接受异烟肼预防性治疗的大多数 MDR-TB 接触者。其他研究仅包含 11 位接受疗法的接触者并有至少一例活动性病例因为规模太小而排除 (16)。因此，证据的质量仅由一项使用定制疗法的比较研究决定，该研究考虑到儿童接触者指标个案的耐药模式 (14)。在这一研究中的 41 名儿童接受预防性治疗，2 例发展为 TB (确定和很可能 TB)，相比较的，64 名儿童未接受预防性治疗，其中 13 例发展为 TB (比率-0.2, 95% 置信区间: 0.04-0.94)。

2.4.2. 利益和损害平衡

委员会注意到为预防 MDR-TB 成人和儿童接触者活动性 TB 适用抗-TB 药物的有效性和安全性方面可选择的证据缺乏。用于治疗 MDR-TB 接触者的疗法已知在成人中安全性和耐受性不佳。另外，用于治疗 MDR-TB 病例接触者的疗法，通常由 1-2 种药组成，不仅不能充分治疗导致活动性病例发生，也带来了获得性或附加性耐药的风险。许多并不会发展为 MDR-TB 的健康儿童因为缺乏儿科剂型被迫接受可能有毒性作用的疗法。此外，疗法的设计被某些药物缺少可靠药物敏感试验进一步阻碍 (例如: 乙胺丁醇、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺)。

2.4.3. 客户和卫生保健提供者的价值和偏好

委员会强调客户和卫生保健提供者迫切需要充分的随机对照试验来确定对 MDR-TB 接触者进行治疗的益处和危害。委员会表示担心，对 MDR 接触者广泛治疗但没有确定的证据将成为一个先例并对必须进行的临床试验形成挑战。另外，那些病例来源中，接触者的感染菌株可能具有不同的耐药状态。因为来自另一个案的巧合感染，可能存在混合菌株，或者在后来获得性耐药之前从指标个案获得感染也可以发生。一些药物缺乏儿童配方也是被提到的问题。

2.4.4. 资源考量

委员会意识到使用药物预防性治疗 MDR 接触者确定药物敏感性情况带来技术和逻辑的挑战。另外，严密临床监测和接触者随访以及处方治疗方法将带来额外的成本，考验 MDR 治疗服务的能力。广泛实施预防治疗可能从医疗服务转移宝贵的已证实有效二线药物 (左氧氟沙星、莫西沙星和乙硫异烟胺)。个人对积极药物安全监视的需求使 MDR-TB 预防性治疗

具有资源影响 (18)。

2.4.5. 结论

委员会意识到证据质量的限制使对 MDR-TB 预防性治疗做出任何推荐都成为公共卫生考量。考虑到缺乏和证据和发生 MDR-TB 的严重后果，委员会决定 MDR-TB 病人接触者的管理需要以综合的个人风险评估为指导，考虑风险和收益之间的平衡。对发挥是呢过活动性 TB 病严格临床观察和严密监测两年，优于对 MDR-TB 病例接触者进行预防性治疗的供给。另一方面，需要注意的是，在这样的情况下，合理的可能性 MDR-TB 暴露的个人也可能已经暴露于药物敏感 TB，合理的程序是根据国家指南给与标准 LTBI 治疗。然而，委员会注意到临床医生作为健全的临床实践的一部分，当益处大于风险时，可以根据个案的药物敏感性考虑个体化治疗方法，尤其是对 5 岁以下的儿童接触者。并且持续关注许多二线抗-TB 药物敏感性检测的技术缺陷。在独立个案中，如果考虑对 MDR-TB 接触者进行预防性治疗，其计划需要确保必需的资源到位，以提供有质量保证的药物敏感检测，所有必需的药物和对损害、疾病突破性进展和获得性耐药的严密监测。

3. 实施的问题

3.1. 不良事件监测

接受 LTBI 治疗的个人没有活动性疾病，因此，治疗期间必需将风险最小化。药物特定的不良反应可以发生在异烟肼（无症状的血浆肝酶浓度升高，外周神经病变和肝毒性）、利福平和利福喷汀（皮肤反应、过敏性反应、胃肠道不耐受和肝毒性）。虽然大多数药物不良反应较小并且很少发生，委员会注意到最大的注意力应该放在预防药物相关肝毒性上。

一项系统性回顾旨在评估最佳监测和管理肝毒性和其他药物不良反应，但没有研究得到鉴定。一项关于国家指南的回顾（19-23）显示基于专家意见，不同的指南存在一致性的推荐，这有助于委员会做出判断。

委员会强调常规临床监测的重要性，接受 LTBI 治疗的个人要每月访问卫生保健人员。规定卫生保健人员要解释疾病的过程、治疗的基本原理、强调完成治疗的重要性。应该教育接受治疗的人当他们表现出某些症状，如厌食、恶心、呕吐、腹部不适、持续乏力或软弱、黑色尿、陶土样粪便或黄疸时，要报告给他们的保健人员。无论何时，卫生保健人员不能咨询这些出现的症状，治疗应该立即停止。

委员会注意到支持基本实验室检查血浆天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和胆红素测量的证据不充分。然而，委员会强烈建议基本实验室为个体检查以下风险转酶因子：肝脏病史；规律服用酒精饮品；慢性肝脏疾病；HIV 感染；35 岁以上；怀孕或即刻产后期（生产后 3 个月内）。对基线检查结果异常的个人，应该进行规律的定期实验室检查。

3.2. LTBI 治疗带来的耐药风险

一项系统性回顾旨在确定 LTBI 治疗是否导致显著增加耐药，系统性回顾考虑以下治疗方案：

持续 6-12 个月的异烟肼：13 项对比 6-12 个月异烟肼预防性治疗和安慰剂的研究被包括进系统性回顾（7 项设计 HIV 未感染人群）；未发现 TB 事件耐药风险的差异（风险比率=1.45，95%置信区间：0.85-2.47）。这里很少有多相性证据（ $p=0.923$ ），HIV 感染者和非感染者的风险比率也没有比较。证据质量中等。

HIV 感染者 36 个月异烟肼：回顾三项研究对比 36 个月和 6 个月异烟肼疗法，但只有一项研究提供耐药率，并且在耐药方面无明显差异（风险率=5.96，95%置信区间：0.24-146）（24）。另外两项研究报告观察到的耐药病例比例与背景人群预期比率相似，但未能提供接受 36 个月和接受 6 个月治疗之间直接的对照（25,26）。因此，委员会推论没有证据表明是否连续使用异烟肼增加异烟肼耐药风险。

包含利福平的疗法：包含 5 项研究对比个体使用包含利福平的疗法和不包含利福平疗法治疗的利福平耐药情况。有很少的病例存在利福平耐药，5790 人接受利福平治疗 LTBI，总共有 6 例（0.1%）耐药，而 5537 例对照组有 5 例（0.09）存在利福平耐药，相对风险 1.12（95%置信区间：0.41-3.08）。在降低偏差、间接和不精确风险后，证据质量很低。

委员会总结可用的证据显示抗结核药物耐药和使用异烟肼和利福平治疗 LTBI 之间无明显相关。然而，委员会注意到证据质量极低，尤其是含有利福平的疗法。鉴于此，委员会强调排除活动性 TB 病的重要性，根据国家 TB 指南使用所有可用的调查，考虑推荐在 2.2 部分提供。建立国家 TB 药物耐药监测系统很重要，同时强调实施国家潜伏 TB 管理项目。

3.3. 预防性治疗的坚持和结束

对于个人和成功的项目而言，遵守全程和完成治疗是临床获益重要的决定因素。

一项系统性回顾旨在探索 LTBI 治疗有效开始、依从和完成的干预措施。回顾 8 个不同人群，20 篇文章报告 LTBI 治疗开始率，35 篇报告治疗完成率。显示不同风险组的完成率差异极大，合计评估从囚犯的 22%（95%置信区间：6%-43%）到 HIV 感染者的 82%（95%置信区间：66%-94%）。一般而言囚犯的完成率低于移民、HIV 感染者和接触者，和治疗的持续时间成反比。

33 篇文章包括对治疗起始、依从性和完成的决定因素。分析指出以下 10 种决定因素对完成治疗不利：(i) 药物不良反应，(ii) 较长时间的治疗，(iii) 移民状态，(iv) 与保健场所距离远，(v) 监禁的历史，(vi) 缺乏风险认知，(vii) 病耻感，(viii) 酒精和违法药物应用，(ix) 失业，和 (x) 诊断和治疗的时间间隔。

从 17 篇文章中，得到干预改善治疗依从性和促进治疗完成的有效性的证据。两项随机试验表明，缩短治疗时间与显著增加依从性相关（比率=1.5，95%置信区间：1.0-2.3）(27,28) 一项随机试验显示 3 个月每周一次利福喷汀加异烟肼疗法对比 9 个月异烟肼疗法，前者完成率显著增加 (29)。然而，实际上短程疗法实际上处于直视下管理，这项研究的结果是被混淆的。在金钱激励作用改善治疗完成率方面存在矛盾性证据：两项随机试验显示在违法药物使用者中激励（或金钱或美沙酮）对治疗完成率的益处（比率：18.4,95%置信区间 7.7-43.7）(30,31)，另外两项观察无家可归者 (32) 和被收容者 (33) 的研究并没有显示金钱激励对促进治疗完成率的任何重大影响。对青少年和成的同行支持和指导（比率=1.4，95%置信区间：1.1-1.9）(34-36)；照料无家可归者（比率=3.01,95%置信区间：1.1-1.9）；对移民文化管理（比率=7.8,95%置信区间：5.1-10.7）(38)；以及对被收容者教育干预（比率=2.2,95%置信区间：1.04-4.72）(33) 显示完成率显著增加。

委员会注意到，现有的证据是多样化的和不确定的，推荐最好的干预措施以提高依从性和治疗完成率。然而，委员会强调介绍措施的重要性，响应风险群组的特殊需求。国家 TB 项目应该设计灵活的措施以适应当地环境和人群需求，确保 LTBI 治疗可被接受开始、维持并且完成。

3.4. 伦理思考

除了结核病项目的一般伦理学问题 (39)，LTBI 检查和治疗引起一系列伦理问题。首先，潜伏 TB 定义为无症状状态，这改变了原本由活动结核施加的伦理责任。例如，LTBI 缺乏即刻传染的风险，基于个人 LTBI 状态限制移民政策是不道德的 (40)。其次，不确定的个人发生活动性 TB 风险准确评估对交流提出了挑战。这些观念需要符合当地文化和社会环境，筛选和治疗均要充分理解知情同意程序。第三，潜伏 TB 不成比例地影响已经在社会和医学上易受伤害的个人和人群，因此需要特别努力来确保弱势目标群体不影响赞同的有效性或限制公共卫生干预的效力。

适当的国家政策和实践有强烈的道德理由减少潜伏 TB 的影响，尤其在易受伤害人群中。政策还应该在实施后以伦理学视角评估，既考虑意外影响的可能性，又要保证证据是基于当前和相关的残余。(41)

3.5. 成本效益

一项系统性文献回顾旨在精确地评价总结 LTBI 筛查和治疗在成本效益和成本效率方面的现存证据。评估 LTBI 筛查策略和药物疗法成本和结局并以此对比无任何干预和背景的人群的研究被筛选出来。结局被认为每质量调整生命年或获得生命年的增量成本，及每例避免

TB 的增量成本。共选出 39 篇文章，大多数文章（82%）报告了 TB 发生率低于 100/100000 人口的中高收入国家的分析结论。

成本投入（矫正通货膨胀相当于 2012 年美国美元的价值），研究中变量很大；例如使用 TST 检查和发现 LTBI 的成本，意大利的一项研究是平均 10.9 美元，而英国的研究报告平均 31.5 美元。同样的，使用 IGRA 发现 LTBI，莫斯科的研究是 22.5 美元，英国的研究是 97.1 美元。广泛的变化也可见于筛选潜伏 TB 治疗合适候选人的成本以及总成本。例如，副反应监测成本（包括肝功能检查和临床监测）范围从意大利的 381.9 美元到英国的 129.9 美元。

研究显示对来自 TB 发生率高的国家的超过 120-150/100000 到低 TB 发生率国家的移民检查和治疗可能确定节约卫生保健系统或有一个有利的增量成本效力比。同样的结果也在 HIV 感染者和活动 TB 接触者的研究中呈现。

总之，现有的证据表明，筛查和治疗 LTBI 对高 LTBI 流行人群和/或发生活动 TB 高危人群也许是一种成本-效益干预，例如来自 TB 高发生率国家的移民、活动 TB 接触者和 HIV 感染者，然而研究中经济投入显著的可变性，在流行病学和 TB 自然史参数，以及假设预防性治疗的效力，使推断测量成本效益从一个问题成为另一个问题。

3.6. 项目管理、监测和评价

作为一个公共健康干预，LTBI 治疗的引入使记录文档成为需要，治疗个体通过功能和常规监测使评价体系与国家病人监测和观测系统相一致。需要开发适当的记录和报告工具，建立标准化指标以定期通知决策有助于项目的实施。在某些情况下，这些可能需要国家法律和政策框架的改变，比粗根据当地和国家背景处理。

决定性的常规监测和评价的公共卫生考量包括：开始和完成治疗，积极监管不良事件和潜伏 TB 治疗期间或完成治疗后活动性 TB 病的发生。此外，项目监测需要评价质量，项目效益和影响。同时需要全国性的标准化指标和数据撷取机制。

委员会进一步注意到国家 TB 项目需要创造一个有益的政策和项目环境，包括国家和地方政策的开发、标准化实施程序以促进指南中推荐的实行。这可能包括促进全民健康覆盖、基于 TB 流行病学优选风险组、健康基础设施和项目管理问题。此外需要分配的专用资源包括人力资源开发和服务交付。

4. 研究差异

为制定推荐证据回顾暴露许多不同方向的研究差异以便更好地理解、诊断和治疗 LTBI。这些可能包括诊断检查的发展，促进完成和预测 LTBI 再活化和药物治疗的价值，或可以提供短期和较少不良事件的应急措施。也需要强化的研究以确定对非选择的结核杆菌起作用的适当的生物标记和药物选择。另外这些基础研究差异，下面的优先研究差异被鉴定用于通知这些指南的修正。当务之急是捐赠人和科学研究团体对这些差异做出响应以更新指南和优化项目实施。

4.1. 进展为活动性 TB 病的风险和人群风险组的不同影响

衡量风险群组中 LTBI 进展为活动性疾病的风险对决定 LTBI 治疗的潜在益处和设计适当的公共卫生措施是至关重要的。另外队列研究（例如风险人群中 TST 阳性组对比一般人群中 TST 阳性组）直接评估发生率，可以开发替代方法（例如在比较研究中使用基因分型测量再活化风险）。在所有风险组中 LTBI 系统治疗产生了有益和危害证据，尤其是以下群组：糖尿病病人、酗酒者、吸烟者、体重过低人群、二氧化硅暴露者、接受类固醇治疗者、风湿活动人群、土著居民和癌症患者。

另外，需要在特殊风险组生成进行 LTBI 检查和治疗伤害差异、可接受性不同、潜在社交不良事件（如病耻感）的证据。

4.2. 界定检查和治疗 LTBI 的最佳算法

LTBI 治疗开始前识别未诊断的活动性 TB 的操作和研究是重要的。这些可能包含评估指南提出的算法的诊断性能，作为优先事项，小心翼翼地设计适当的研究。另外，为适应特殊风险组需要量身定做的诊断算法应该被开发和评估性能，轻松且有能力实现。

4.3. LTBI 的治疗选择和不良事件监测

与那些指南里推荐的疗法相比，更短和更具依从性的疗法的开发应该优先研究。评估特殊风险组（如使用毒品、酗酒者）治疗有效性、毒性和不良事件是至关重要的。HIV 感染者包含利福平的疗法和抗逆转录疗法（包括二线和三线药物）的药物相互作用是需要处理的另一个优先选项。

预期未来需要随机化研究评估常规监测肝酶的增量效益，而不是在预防严重临床不良事件方面不是仅仅依靠教育和临床观察。根据危险人群组进行证据分层是最重要的。这些知识将大大有利于成本效益，因为常规实验室监测有可能是昂贵和难以实施的。

4.4. LTBI 治疗带来的耐药风险

基于项目的监测系统和临床研究需要监测 LTBI 治疗后的耐药。因为死亡数据需要给包含利福平的疗法特殊关注。同样的，目前推荐治疗方法的疗效需要在普遍耐药方面给予重视。

4.5. 依从性和完成治疗

小心地设计研究，包括随机临床试验，需要在特定干预情境下的效益形成证据以提高依从性和完成治疗。这些研究需要为特殊危险组量身定制，要考虑可利用资源和卫生系统的基础设施。

4.6. 成本效益研究

许多成本效益评估在文献上有效，但它们的广泛不均匀性妨碍了对 LTBI 管理方法、群

组的分层和干预的类型成本效益的广泛评估。特殊设定和人群的成本效益直接测量对国家和地方层面开展 LTBI 策略关系重大。

4.7. MDR-TB 接触者的预防性治疗

明确 MDR-TB 接触者治疗的益处和害处需要充分的随机对照试验。试验应该在成人和儿童人群中进行，尤其要关注风险-得益率。MDR-TB 接触者 LTBI 疗法的成分、剂量和疗程需要优化，应该研究具有良好杀菌性的新药的潜在角色。研究应该检查长期使用氟喹诺酮药物作为预防疗法的不良反应。应制定加强药物安全监视的改进策略。

4.8. 项目管理

流行病学研究需要了解 LTBI 负担，指导国家和地方定制干预措施。同样的，需要开发标准方法和工具评估监测和评价 LTBI 管理项目实施的公共健康影响。

参考文献

1. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677–86.
3. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
4. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603–22.
5. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAS) in low- and middle-income countries. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.
10. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1125–33.
11. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection - a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-1019. Published online first at www.annals.org on August 2014.12.
12. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Counterpoint. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
13. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports* 2011;3:E16.
14. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
15. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax* 2009;64:271.
16. Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, Darby J, Johnson PD, Graham SM, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995–2010. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1320–5.
17. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis.

Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331-5.

18. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: World Health Organization; 2012.
19. Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition. Ontario: Public Health Agency of Canada; 2014.
20. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2013.
21. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). Recommendations for Therapy, Chemoprevention and Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Adults and Children. *Pneumologie* 2012;66:133-71.
22. Tuberculosis - Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Manchester, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
23. Tuberkulos Vägledning för sjukvårdspersonal. Stockholm, Sweden: Ministry of Health; 2009. Available at: <http://www.socialstyrelsen.se/smittskydd/sjukdomar/smittsammasjukdomarochsmittamnen/tuberkulos> Accessed on 25 June 2014
24. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11–20.
25. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *Plos One* 2012;7:E47400.
26. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588–98.
27. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza M, Garcia J, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:276–81.
28. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715–22.
29. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
30. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med* 2001;20:103–7.
31. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;66:283–93.
32. Tulskey J, Hahn J, Long H, Chambers D, Robertson M, Chesney M, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:83–91.

33. White MC, Tulsy JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med* 2002;162:1044–50.
34. Hirsch-Moverman Y, Colson P, Bethel J, Franks J, El-Sadr W. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculosis infection? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1178–85.
35. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, Hofstetter CR, Slymen D, Friedman L, et al. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Am J Public Health* 2003;93:1871–7.
36. Kominski GF, Varon SF, Morisky DE, Malotte CK, Ebin VJ, Coly A, et al. Costs and cost-effectiveness of adolescent compliance with treatment for latent tuberculosis infection: results from a randomized trial. *J Adolesc Health* 2007;40:61–8.
38. Goldberg S, Wallace J, Jackson J, Chaulk C, Nolan C. Cultural case management of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:76–82.
39. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010.
40. Denholm JT, McBryde ES, Brown GV. Ethical evaluation of immigration screening policy for latent tuberculosis infection. *Aust N Z J Public Health* 2012;36:325–8.
41. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001;91:1776–82.

附录 1:

LTBI 管理指南的主要目标国家*

国家名	收入状态	每 100000 估计 TB 发生 (2013)	国家名	收入状态	每 100000 估计 TB 发生 (2013)
阿尔巴尼亚	中高	18	克罗地亚	高	13
阿尔及利亚	中高	81	古巴	中高	9.3
美国萨摩亚	中高	18	库拉索岛	高	1.4
安提瓜和巴 布达岛	高	7.3	塞浦路斯	高	5.8
阿根廷	中高	24	捷克共和 国	高	5.5
阿鲁巴岛	高	12	丹麦	高	7
澳大利亚	高	6.2	多米尼加	中高	4.8
奥地利	高	8.4	多 米 尼 加 共和国	中高	60
阿塞拜疆	中高	85	厄瓜多尔	中高	56
巴哈马群岛	高	9.8	爱沙尼亚	高	22
巴林岛	高	18	斐济	中高	36
巴巴多斯	高	1.4	芬兰	高	5.7
白俄罗斯	中高	70	法国	高	8.8
比利时	高	9.1	法 属 波 利 尼西亚	高	22
伯利兹	中高	37	德国	高	5.8
百慕大	高	0	希腊	高	5
波斯尼亚和 赛尔哥维纳	中高	46	格林纳达	中高	4.1
巴西	中高	46	关岛	高	33
文莱	高	58	匈牙利	中高	18
达鲁萨兰					
保加利亚	高	29	冰岛	高	3.6
加拿大	高	5	伊朗 (穆 斯林共和国)	中高	21
鳄鱼岛	高	9.8	伊拉克	中高	45
智利	高	16	爱尔兰	高	8.8
中国	中高	70	以色列	高	5.8
中国香港	高	76	意大利	高	5.7
中国澳门	高	88	牙买加	中高	6.6
哥伦比亚	中高	32	日本	高	18
哥斯达黎加	中高	11	约旦	中高	5.8
黎巴嫩	中高	16	韩国	高	97
利比亚	中高	40	科威特	高	24
立陶宛	高	65	拉脱维亚	高	50
卢森堡	高	8.7	西班牙	高	13

马来西亚	中高	99	圣基茨	高	0
马尔代夫	中高	40	苏里南	中高	39
马尔地	高	11	瑞典	高	7.2
毛里求斯	中高	21	瑞士	高	6.6
墨西哥	中高	21	前南斯拉夫马其顿共和国	中高	17
摩纳哥	高	2.1	汤加	中高	13
黑山共和国	中高	21	多巴哥岛	高	21
荷兰	高	6.1	突尼斯	中高	32
新喀里多尼亚	高	19	土耳其	中高	20
马利亚纳群岛北部	高	70	塔克斯和凯科斯群岛	高	6.9
新西兰	高	7.3	土库曼斯坦	中高	72
阿曼	高	11	阿拉伯联合酋长国	高	1.8
帕劳群岛	中高	44	英国	高	14
巴拿马	中高	48	美国	高高	3.3
波兰	高	22	乌拉圭	高高	30
葡萄牙	高	26	美国维京岛	高	7.7
卡塔尔	高	40	委内瑞拉	中高	33
罗马尼亚	中高	87	俄罗斯联邦	高	89
圣卢西亚	中高	5.7	圣文森特和格林纳丁斯	中高	24
圣马力诺	高	1.5	沙特阿拉伯	高	14
塞尔维亚	中高	18	塞舌尔	中高	30
新加坡	高	47	圣马丁	高	5.1
斯洛伐克	高	7.7	斯洛文尼亚	高	7.5

*为实用目的（例如系统性回顾分析）这些国家标识为 A 类，其余国家则为 B 类。

附录 2:

系统性回顾管理列表

系统性回顾 1: 高危人群中 LTBI 的流行病学是什么?

系统性回顾 2: 高危人群中 LTBI 进展为活动性 TB 病的风险是什么?

系统性回顾 3: 高危人群活动性 TB 发生率如何?

系统性回顾 4: 在 LTBI 高危个人中, 哪种调查和临床参数是最敏感的的活动 TB 预测指标?

系统性回顾 5: 在潜伏结核感染 (LTBI) 的高危人群中, 谁没有进行结核预防性治疗, 哪种检查独立或与其他检查一起阳性时, 可以最好地识别出 LTBI 个体处于进展为 TB 病的巨大风险中?

系统性回顾 6: 对潜伏结核感染最佳治疗方案的系统性文献回顾和数据分析。

系统性回顾 7: 在接受治疗的 LTBI 个体中, 什么是监测和管理肝毒性和其他不良事件的最佳途径?

系统性回顾 8: 治疗 LTBI 是否导致耐药的显著发生?

系统性回顾 9: 预防 MDR-TB 患者接触者发生活动性结核的有效抗结核药物 (任何疗法) 是什么?

系统性回顾 10: 对每个推荐的 LTBI 疗法, 开始治疗和完成率是多少?

系统性回顾 11: 对每个推荐的 LTBI 疗法, 治疗开始持续和完成的决定因素是什么?

系统性回顾 12: 对适合进行 LTBI 治疗的个人, 什么干预措施能显示有效该喊 LTBI 治疗的起始、持续和完成?

系统性回顾 13: LTBI 管理完成作为界限 LTBI 治疗会持续保护吗?

系统性回顾 14: LTBI 管理干预的成本效益如何?

附录 3:

推荐药物剂量

药物治疗法	每公斤体重剂量	最大剂量
每日单独异烟肼 6-9 个月	成人=5 mg/kg 儿童=10 mg/kg	300mg
每日单独利福平 3-4 个月	成人=10 mg/kg 儿童=10 mg/kg	600mg
每日异烟肼加利福平 3-4 个月	异烟肼 成人=5 mg/kg 儿童=10 mg/kg 利福平 成人和儿童= 10 mg/kg	异烟肼=300mg 利福平=600mg
每周一次利福喷汀加异烟肼 3 个月 (12 剂)	成人和儿童 异烟肼= 15 mg/kg 利福喷汀 (按体重) 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0 kg = 450 mg 25.1-32.0 kg = 600 mg 32.1-49.9 kg = 750 mg	异烟肼=900mg 利福喷汀=900mg



World Health
Organization

For further information, please contact:

World Health Organization

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Global TB Programme

E-mail: tbdocs@who.int

Web site: www.who.int/tb

