

世界卫生组织

结核菌/艾滋病病毒双
重感染防治政策指南

——适用于国家规划
和利益攸关方

附件

与政策指南一起发行



世界卫生组织

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders.

Contents: Annexes for webposting and CD-ROM distribution with the policy guidelines

1.HIV infections. 2.Acquired immunodeficiency syndrome - prevention and control. 3.AIDS-related opportunistic infections - prevention and control. 4.Tuberculosis, Pulmonary - prevention and control. 5.National health programs. 6.Health policy. 7.Guidelines. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 550300 2 (NLM classification: WC 503.5)

© 世界卫生组织，2012年

版权所有。世界卫生组织出版物可从世卫组织网站 (www.who.int) 获得，或者自WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 3264; 传真: +41 22 791 4857; 电子邮件: bookorders@who.int) 购买。要获得复制许可或翻译世界卫生组织出版物的许可 - 无论是为了出售或非商业性分发，应通过世卫组织网站http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html 向世界卫生组织出版处提出申请。

本出版物采用的名称和陈述的材料并不代表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位，或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

凡提及某些公司或某些制造商的产品时，并不意味着它们已为世界卫生组织所认可或推荐，或比其它未提及的同类公司或产品更好。除差错和疏忽外，凡专利产品名称均冠以大写字母，以示区别。

世界卫生组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是，已出版材料的分发无任何明确或含蓄的保证。解释和使用材料的责任取决于读者。世界卫生组织对于因使用这些材料造成的损失不承担责任。

设计: North Creative, 瑞士日内瓦

WHO/HTM/TB/2012.1

WHO/HIV/2012.1

世界卫生组织
结核菌/艾滋病病毒双重感染防治政策指南
——适用于国家规划和利益攸关方

附件
与政策指南一起发行

利益声明

指南更新小组的所有成员都填写了WHO的利益声明表格。小组的5名成员声明有利益冲突。Constance Benson声明：在抗病毒治疗新药研发的咨询、科研和技术指导方面从Merck, GlaxoSmithKline 和 ViiV 各获得5000美元以内的费用。Pedro Cahn声明：在对研究课题的支持中从Abbott获得3000美元咨询费用；他还声明：从Bristol-Myers Squibb和Tibotec各获得2000美元的发言费用；他还声明：从Merck, Pfizer, GlaxoSmithKline 和Avexa各获得2000美元的科研顾问费用。Mark Harrington声明：在2008和2009年作为小组成员，给予the Institute of Medicine of the United States National Academies证言。Charles Holmes声明：2008年1月之前受雇于Gilead，在临床研究组从事抗病毒药物的第一期临床试验；他还声明：与Gilead没有财务或其他利益冲突。Salim S. Abdool Karim声明：2011年3月出席Merck举办的杀菌剂专家研讨会，获得2500美元咨询费。

在起草这份文件之前，专家组和写作组讨论了这些利益冲突声明，认为这些冲突并不影响这些成员参与指南修订。WHO以外的评阅专家也递交了利益声明。4名专家声明存在潜在的利益冲突。Helen Ayles声明：Delft 支持她的研究团队正在进行一项研究，金额100,000欧元，内容是研发一套自动读取数字影像X线胸片的计算机软件，为此还收到了一台价值250,000欧元的胸部数字X线摄片机。François Boillot声明：他受雇于一家提供包括TB/HIV内容在内的国际健康咨询服务公司，并且是这家公司的负责人和所有者。Susan Swindells声明：2008年和2009年为Pfizer各提供一次咨询服务，1,800美元和1,750美元，2009年为Merck提供咨询服务（3,500美元），为Tibotec提供咨询服务（1,500美元），2010年为Abbott Molecular提供咨询服务（1,000美元）；她还声明：Bristol Myers Squibb曾资助她的机构开展一项研究（14,929美元），该研究在2010年结束，从Pfizer获得28,125美元资助的课题将于2011年结束，从GlaxoSmithKline获得总金额约104,034美元和60,676美元的在研课题。Jay K. Varma声明：他与美国CDC合作，2010年从Celastis获得价值10,000美元非现金（设备和耗材）支持，给予中国政府研究机构和蒙古的合作者用于调查医务人员的结核病患病率。WHO的写作组审视了这些声明，认为并不影响他们评阅这份文件。所有声明的电子版本保存在WHO遏制结核病部门。

致谢

指南修订得到了联合国艾滋病规划署综合预算与计划（UNAIDS UBW）和美国总统艾滋病紧急救援计划（PEPFAR）通过美国疾病预防控制中心（CDC）和美国国际发展署（USAID）的资金支持。全球基金对结核病与艾滋病整合服务的系统回顾提供了部分支持。

《世界卫生组织结核菌/艾滋病病毒双重感染防治政策指南：适用于国家规划和利益相关方》是在2004年《TB/HIV防治联合行动暂行政策》基础上修订的，原指南由 Haileyesus Getahun, Jeroen van Gorkom, Anthony Harries, Mark Harrington, Paul Nunn, Jos Perriens, Alasdair Reid 和 Marco Vitoria 组成的遏制结核病TB/HIV工作组TB/HIV政策写作委员会撰写，本次修订主要由Delphine Sculier 和 Haileyesus Getahun（世界卫生组织遏制结核病司）执笔，与WHO的写作组协调共同完成。

WHO 写作组

Rachel Baggaley（艾滋病防治司），Haileyesus Getahun（遏制结核病司），Reuben Granich（艾滋病防治司），Christian Gunneberg（遏制结核病组），Craig McClure（艾滋病防治司），Eyerusalem Negussie（艾滋病防治司），Delphine Sculier（遏制结核病司），Marco Vitoria（艾滋病防治司）。

WHO文献检索与质量评估

Martina Penazzato（意大利），Amitabh Suthar（美国），Helena Legido-Quigley（英国）。

WHO专家组

Yibeltal Assefa（联邦艾滋病防治办公室，俄萨额比亚），Abdool Karim S. Abdool Salim（南非艾滋病规划研究办公室，南非），Rifat Atun（全球基金，瑞士），Constance Benson（加州大学，美国圣地亚哥），Amy Bloom（美国国际发展署，美国），Pedro Cahn（Huésped基金会，阿根廷），Rolando Cedillos（Proyecto Regional VIH SIDA para Centroamérica，萨尔瓦多），Richard E. Chaisson（约翰霍普金森彭博公共卫生学院结核病研究中心，美国），Jeremiah Chakaya（肯尼亚医学研究所，肯尼亚），Lucy Chesire（结核病防治国际倡导，肯尼亚），Mean Chhi Vun（国家艾滋病、皮肤病和性传播疾病防治中心，柬埔寨），Gavin Churchyard（Aurum卫生研究所，南非），William Coggin（美国全球艾滋病协调办公室，美国），Riitta Dlodlo（国际防痨与肺部疾病联盟，津巴布韦），Ade Fakoya（全球基金，瑞士），Peter Godfrey-Fausset（伦敦卫生与热带医学学院，英国），Anthony Harries（国际防痨与肺部疾病联盟，英国），Mark Harrington（治疗行动小组，美国），Diane Havlir（加州大学，美国圣地亚哥），Charles Holmes（OGAC，美国），Nina Kerimi（联合国毒品和犯罪问题办事处，哈萨克斯坦），Robert Makombe（美国疾病预防控制中心，博茨瓦纳），Bess Miller（全球艾滋病防治规划，美国），Ya-Diul Mukadi（美国国际发展署，美国），Jintanta Ngamvithayapong-Yanai（结核病研究所，日本），Alasdair Reid（联合国艾滋病规划署，瑞士），BB Rewari（国家艾滋病防治组织，印度），Ashurova Rukshona（国家艾滋病防治中心，塔吉克斯坦），Holger Schünemann（McMaster大学卫生科学中心，加拿大），Lakhbir Singh Chauhan（卫生与家庭福利部国家结核病部门，印度），Joseph Sitienei（麻风病、结核病及肺部疾病部门，肯尼亚），Alena Skrahina（国家肺部疾病和结核病科学与实践中心，白俄罗斯），John Stover（未来学会，美国），Jeroen van Gorkom（荷兰皇家防痨协会，荷兰）。

外部同行评审专家

Helen Ayles（ZAMBART项目，赞比亚），François-Xavier Blanc（国家艾滋病研究署，法国），François Boillot（Alter-Santé Internationale et Développement，法国），John T. Brooks（CDC，美国），Kevin Cain（KEMRI/CDC，肯尼亚），Wafaa El-Sadr（哥伦比亚大学，美国纽约），Eric Goemare（Médecins Sans Frontières（MSF），南非），Yared Kebede Haile（荷兰皇家防痨协会，荷兰），Steve D. Lawn（开普敦大学，南非），Gary Maartens（开普敦大学，南非），Barbara J. Marston（CDC，美国），Elizabeth Marum（CDC，赞比亚），Max Meis（荷兰皇家防痨协会，荷兰），Sue Perez（自由职业者，咨询专家，美国），Eric S. Pevzner（CDC，美国），Yogan Pillay（卫生部卫生政策规划，南非），Peter Saranchuk（MSF，南非），Kenly Sikwese（艾滋病感染者全球网络，赞比亚），Susan Swindells（内布拉斯加州大学医学中心，美国），Javid Syed（治疗行动小组，美国），Nonna Turusbekova（荷兰皇家防痨协会，荷兰），Marieke van der Werf（荷兰皇家防痨协会，荷兰），Eric van Praag（家庭健康国际，坦桑尼亚），Jay K. Varma（CDC，中国），Lynne Wilkinson（MSF，南非），Rony Zachariah（MSF，比利时）。

WHO总部和区域办事处官员

Leopold Blanc（遏制结核病司），Puneet Dewan（东南亚区办事处），Gottfried Hirnschall（艾滋病防治司），Khurshid Hyder（东南亚区办事处），Rafael Lopez Olarte（美洲区办事处），Frank Lule（非洲区办事处），Mario Raviglione（遏制结核病司），Ying-Ru Lo（艾滋病防治司），Caoimhe Smyth（艾滋病防治司）。

编辑

Karin Ciceri

协调

Delphine Sculier 和 Haileyesus Getahun（世界卫生组织总部遏制结核病司）

目录

缩略语	7
附件1: HIV阳性者及早期开始抗病毒治疗可预防活动性结核病的发生 - 文献检索结果和证据质量评价	8
附件2: 确诊和疑似结核病患者从艾滋病自愿检测咨询中受益 - 文献检索结果和证据质量评估	17
附件3: 复方新诺明预防性治疗降低HIV阳性结核患者的发病率和死亡率 - 文献检索结果和证据质量评价	25

缩略语

AFB	acid-fast bacilli 抗酸杆菌
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome 获得性免疫缺陷综合症
ART	antiretroviral therapy 抗病毒治疗
CI	confidence interval 可信区间
CPT	cotrimoxazole preventive therapy 复方新诺明预防性治疗
GRADE	grading of recommendations assessment, development and evaluation 建议评估、制定与评价分级
HAART	highly active antiretroviral therapy 高效抗病毒治疗
HIV	human immunodeficiency virus 人类免疫缺陷病毒
HR	hazard ratio 危险比
IPT	isoniazid preventive therapy 异烟肼预防性治疗
IRR	incidence rate ratio 发病率比
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor 非核苷逆转录抑制剂
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor 核苷逆转录抑制剂
PI	protease inhibitor 蛋白酶抑制剂
PICO	population, intervention, comparison, outcome 人群, 干预, 对比, 产出
RCT	randomized controlled trial 随即对照实验
RR	risk ratio 风险比
SD	standard deviation 标准差
TB	tuberculosis 结核病
TB/HIV	the intersecting epidemics of TB and HIV 结核菌/艾滋病病毒
TST	tuberculin skin test 结核菌素皮肤试验
VCT	voluntary counselling and testing 自愿咨询检测
WHO	World Health Organization 世界卫生组织

附件 1

HIV阳性者及早开始抗病毒治疗可预防活动性结核病的发生 - 文献检索结果和证据质量评价

PICO 问题: CD4细胞计数较高 (>350细胞/mm³) 时, 尽早对HIV阳性者给予抗病毒治疗是否可以预防活动性结核病的发生? 抗病毒治疗是否可以用于预防患活动性结核病?

人群: HIV阳性的成人或青少年

干预: CD4细胞计数>350个/mm³时给予抗病毒治疗

对照: 不进行抗病毒治疗或当CD4细胞计数≤350个/mm³时给予抗病毒治疗

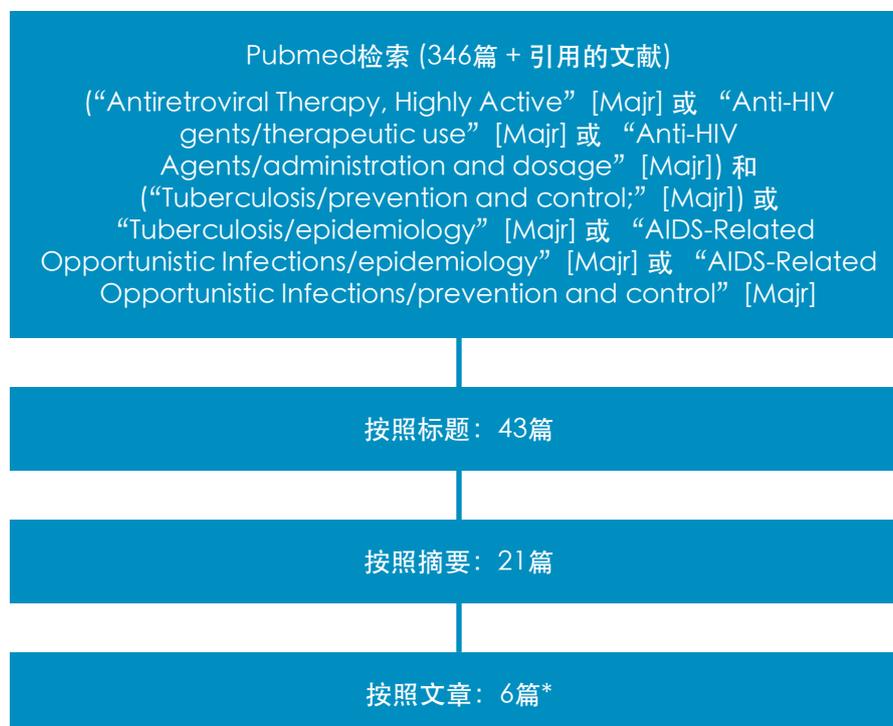
结果: 结核病发病率

1、产出

产出	重要性 (评分从1-9, 重要性递增)	评论
结核病发病率	9	关键

2、文献检索策略和信息提取

Studies were identified using PubMed and the Cochrane Library databases. No systematic reviews 通过PubMed和Cochrane图书馆数据库检索文献。没有在Cochrane数据库中检索到系统综述。



文献纳入标准

符合以下标准的研究被纳入：

- 随机和半随机对照研究，包括历史对照试验或观察性和队列研究；
- 人群为HIV阳性者；
- 提供了PICO问题中各暴露组的发病率。

被排除的观察性研究

- 未提供结核病发病率：Ai Lian (2007), Detels (2001), Eng (2009), Girardi (2000), Losina (2007) and Santaro-Lopes (2002)；
- 未提供研究观察的人年：Lannoy (2008) and Miranda (2007)；
- 干预措施未包含抗病毒治疗：Brodt (1997), Dore (2002), Elzi (2007), Gillini (2002), Ives (2001), Kirk (2000) and Muga (2007)。

调查人员在现场通过电子邮件联系。NA-ACCORD研究和HIV-CASUAL研究进行合作，共享了纳入研究的摘要。ART-CC研究对纳入的研究数据进行了更新(Girardi等, 2005)。三个未在MEDLINE上检索到的相关研究也被纳入(Golub等, 2007; Severe等, 2010; Cohen等, 2011)。因此，在文献检索确定的6个研究的基础上，又增加了5个研究。

表1对11个符合检索标准的研究结果进行了总结。抗病毒治疗使得免疫功能重建，从而能够预防机会性感染和其他与HIV相关疾病的发生。来自观察性研究队列的数据显示抗病毒治疗在降低结核病发病率方面的贡献(1-3)。来自南非的数据显示，坚持高水平抗病毒治疗，直至CD4细胞计数恢复到超过500个/mm³，抗病毒治疗改善免疫功能，使得结核病发病率呈逐步下降的趋势(4)。在南非，研究表明：CD4细胞计数小于100个/mm³患者的结核病发病率约为CD4细胞计数超过500个/mm³患者的10倍；而CD4细胞计数超过500个/mm³的HIV感染者的结核病发病率约为HIV阴性者的2倍。在非洲，许多HIV感染者当CD4细胞计数小于100个/mm³时才开始抗病毒治疗(5)。世界卫生组织2010年出版的治疗指南推荐：当CD4细胞计数≤350个/mm³时即开始抗病毒治疗，而不考虑患者的症状和体征(6)。本综述评价的观察性研究发现，抗病毒治疗使得结核病发病率下降了一半，但未提供CD4细胞计数信息。观察性研究显示，当CD4细胞计数在200-350个/mm³时开始抗病毒治疗，结核病发病率最高降低了88% (7, 8)；同时，随机对照试验显示，结核病发病率下降了一半(9)。观察性研究显示，当CD4细胞计数>350个/mm³时开始抗病毒治疗，结核病发病率最高降低了75% (7, 8)；同时，随机对照试验显示结核病发病率下降了一半(10)。结核病病例的确定包括细菌学确诊（培养确认的结核病）或临床诊断（痰涂片检查阳性，或症状、体征和胸部X线结果符合结核病诊断，或有干酪样/坏死性肉芽肿组织学检查结果，或有临床抗结核诊断性治疗结果）。观察性研究还显示，同时进行抗病毒治疗和异烟肼预防性治疗可大大降低结核病发病的风险（最高达90%）(11, 12)。

表1：抗病毒治疗预防结核病发生的研究结果

作者 (年)	方法/设计	研究对象	入选和排除标准	干预	随访	结核病发病和确诊
Badri (7) (2002)	观察性队列 研究	1992-2001年间前往开普敦大学New Somerset医院 (一家大型公立医疗保健机构) 成人HIV门诊就诊的HIV患者	纳入: 年龄>15岁。排除: 急性机会性感染, 显著的实验室检查异常, 有当前证据的药物滥用, 怀孕或哺乳。基线调查时已患结核病, 基线调查前6个月已开始IPT, 正在使用免疫调节或全身性化疗药物。	HAART (定义为2种NNRTIs加上下面的一种: (i) NNRTI, (ii) PI, 或 (iii) 三代NRTI)	对接受ART的患者, 每2-3个月收集临床、免疫学和病毒学信息, 如有临床指征则增加频次; 对于未接受ART的患者, 每3-6个月随访一次。 接受ART的患者平均随访次数显著多于对照组 (16.8个月 (SD8.3) 对13.2个月 (SD15.5))。	基线CD4细胞计数>350个/mm ³ 时, 接受ART的100.1人年中发现2例; 未接受ART的388.3人年中发现14例。调整后的RR为0.36 (95%可信区间为0.10-1.74)。 基线CD4细胞计数200-350个/mm ³ 时, 接受ART的121.1人年中发现2例; 未接受ART的255人年中发现27例。调整后的RR为0.12 (95%可信区间为0.03-0.53)。 无论CD4细胞计数如何, 在接受ART者中发现9例结核病患者。其中, 5例为细菌学确诊 (培养/尸体解剖证实), 4例为临床诊断 (AFD结果或干酪性肉芽肿的组织学检查); 在未接受ART者中发现82例结核病患者。其中34例为细菌学确诊, 48例为临床诊断。
del Amo (8) (2011)	观察性队列 研究	本研究来自HIV-CAUSAL研究联盟, 包括了1996-2007年英国、荷兰、法国、西班牙和美国的11项观察性研究队列	HIV感染者, 年龄≥18岁, 未接受过ART, 未发展为AIDS, 未怀孕, 6个月内接受过CD4细胞计数和病毒载量检查作为基线数据。排除第一个月随访期内发生结核病的患者 (普通结核病患者)。	联合的ART (定义为包括>3种抗病毒药物的治疗方案, 2种加强的PI, 或1种NNRTI和1种加强的PI)。	对每位患者, 出现以下情况随访终止: 诊断结核病、死亡、据上一次实验室检查后12个月、怀孕 (已知)、或队列规定的终止随访时点。	接受ART的患者发生结核病的总体危险比为0.56 (95%CI 0.44-0.72)。 基线CD4细胞计数>350 (0.50, 95%CI 0.36-0.69) 和200-350 (0.45, 95%CI 0.27-0.74) 之间的患者危险比相似。 结核病的诊断依据欧洲和美国的临床诊断标准。
Girardi (13) (2005)	观察性队列 研究	ART队列研究联盟 (ART-CC) 是一个国际性队列研究联盟。本研究包括了12个队列, 涉及欧洲和北美。	接受ART的个体年龄须≥16岁。收集那些1996-2008年间开始ART的患者信息 (ART-CC更新了2005年发表论文中的数据)。随访于开始接受ART后3年终止。	HAART (定义为包含至少3种药物, 包括PI, NNRTI和NRTI)	收集的数据包括: HAART方案 (PI/NNRTI/NRTI为基础), CD4细胞计数, 病毒载量, 性别, 年龄, 开始治疗时间和高危人群 (MSM, 毒品注射, 异性恋, 血液制品接受者, 其他/未知)。	接受HAART、基线CD4细胞计数≤350的124,669人年中, 676例患结核病; 接受HAART、基线CD4细胞计数351-500的23,420人年中, 58例患结核病。两者比较IRR为0.46 (95%可信区间为0.35-0.60)。 为所有结核病患者均提供抗结核治疗。保证抗结核治疗优先, 按照规范的治疗方案。所有结核病均经过培养确诊。
Golub (12) (2009)	观察性队列 研究	隶属于Witwatersrand大学的两个初级保健诊所: 围产期HIV研究机构 (PHRU), 位于大城市索维托; tinitswalo医院, 是普马兰加省的一个边远农村诊所	年龄>18岁的成年HIV感染者。未列出排除标准。	HAART (未定义) 和/或IPT	随访间隔计划为4-7个月, 但患者可以随时前往诊所。随访收集的数据有临床诊断、症状和一般信息 (包括身高和体重、吸烟状况、饮酒和社会经济状况)。实验室检查在病例纳入时和每6个月时实施, 包括CD4和全血细胞计数。	非暴露组2,815人年中发生200例, 接受HAART组952人年中发生44例。接受IPT和ART的93人年中发生1例。接受HAART的IRR为0.65 (0.46-0.91)。接受IPT和HAART的IRR为0.15 (0.00-0.85)。接受HAART调整后的HR为0.36 (0.25-0.51)。接受IPT和HAART调整后的HR为0.11 (0.02-0.78)。

表1：抗病毒治疗预防结核病发生的研究结果

作者 (年)	方法/设计	研究对象	入选和排除标准	干预	随访	结核病发病和确诊
Golub (11) (2007)	观察性队列研究	分析了巴西里约热内卢29所公立诊所2年 (2003年9月1日-2005年9月1日) 间的基本医疗记录	2003年9月1日-2005年9月1日间, 患者至少前往其中一个诊所一次, 并接受了初级卫生保健。从私人医生获得抗病毒药物的患者被排除, 2003年9月1日前死亡的患者同样被排除。	ART (未定义) 和/或PT	随访终止于诊断结核病或患者最后一次前往HIV诊所, 规定的日期或死亡。收集的信息包括年龄、性别、HIV诊断日期、治疗史 (抗病毒药物、PI)、结核病在内的机会性感染诊断日期, 以及检查结果 (包括CD4细胞计数、HIV病毒载量和TST结果)。	非暴露组3,865人年中发生155例; 接受ART组11,627人年中发生221例; 接受ART和PT组1,253人年中发生10例。接受ART患者的IRR为0.48 (0.39-0.59); 接受ART和PT患者的IRR为0.20 (0.09-0.91)。接受ART患者调整后的HR为0.41 (0.31-0.54); 接受ART和PT患者调整后的HR为0.24 (0.11-0.53)。
Jones (14) (2000)	观察性队列研究	成人/青少年HIV项目是一个多中心观察性队列研究, 现场包括亚特兰大、达拉斯、休斯敦和、安东尼奥、丹佛、底特律、洛杉矶、西雅图、新奥尔良、纽约、巴拿马、波多黎各。	HIV感染者在初次接受卫生保健时被确认, 而不考虑他们HIV感染的阶段。所有年龄>13岁的HIV感染者和研究期间前往这些诊所的患者均可纳入。	HAART (定义为包含3种药物的治疗, 包括2种NNRTI和NNRTI或PI, 或任何包括PI的复合制剂)。	在连续6个月的随访过程中, 查阅患者病历、AIDS诊断情况、处方、实验室检查和提供的医疗保健。结核病发病率按照1996年1月-1998年6月新发现的结核病患者估算。	非暴露组6,250人年中发生45例; 接受HAART组3,684人年中发生7例。IRR为0.2 (0.1-0.5)。
Lau (15) (2010)	观察性队列研究	北美AIDS研究和设计队列研究联盟 (NA-ACCORD) 包括22个研究组, 代表60项以上的研究现场。	1996年1月-2005年11月间接受医疗保健的HIV感染者, 没有AIDS发病史, 没有接受过ART。	HAART (定义为包含至少3种抗病毒药物, 其中必须包括一种PI、一种NNRTI, 阿巴卡韦/齐多福韦、一种整合酶抑制剂或马拉韦罗/恩夫韦肽)	从开始HAART计算入时, 直至诊断结核病或失访 (最后一次CD4细胞计数), 或到规定日期。	接受HAART, 基线CD4细胞计数 \leq 350组149,001人年中发生124例; 基线CD4细胞计数351-500组27,601人年中发生13例。尽早开始HAART的IRR为0.57 (95%CI 0.32-1.00); 基线CD4细胞计数>500的患者中发生8例。145例结核病患者中, 98例培养阳性, 39例培养阴性, 其余8例培养结果未知。结核病培养阴性患者的症状、体征和胸部X线检查需与结核病相符, 坏死性肉芽肿的病理学检查和AFB检查、核酸扩增试验阳性和/或临床抗结核诊断性治疗结果与结核病相符。
Ledergerber (16) (2000)	观察性队列研究	瑞士HIV队列研究包括年龄>16岁的HIV感染者, 地区包括巴塞尔、伯尔尼、日内瓦、洛桑、卢加诺、圣莫里斯、苏黎世。	1995年9月-1997年11月间开始接受HAART的患者; 治疗前3个月接受过CD4细胞计数和病毒载量检查; 接受ART后, 随访次数大于1次, 随访间隔大于1个月。	HAART (定义为联合至少3种药物的治疗, 其中至少包含一种PI)	每6个月收集一次数据。记录药物的使用, 包括起止时间	非暴露组897人年发生7例, 接受ART组2,727人年发生6例。IRR为0.28 (95% CI 0.09 to 0.84)。

表1：抗病毒治疗预防结核病发生的研究结果

作者 (年)	方法/设计	研究对象	入选和排除标准	干预	随访	结核病发病和确诊
Moreno (2008)	观察性队列研究	CoRIS-MD是一个开放的、多中心的、以医院为基础的队列研究,包括在西班牙一个强大的HIV研究网络中	所有年龄>18岁的HIV感染者,且于1997年1月1日-2003年6月30日在任。何参与的研究单位接受了至少6个月的随访。	HAAART (定义为方案中包括2种NRTI加上一一种NNRTI或PI,或3种NRTI)	收集的数据包括: 性别、年龄、感染途径、观察时限、CD4细胞计数、病毒载量、AIDS诊断、纳入时和治疗期间的治疗情况和病毒水平。未接受过HAAART的患者中位随访时间为4.1年 (IQR2.0-6.4); 接受过HAAART患者的中位随访时间为2.9年 (IQR1.5-4.6)	非暴露组5,215人年发生129例, 接受HAAART组7,825人年发生75例。RR为0.26 (95% CI 0.16 to 0.40)。
Cohen (2011)	随机对照试验	试验有全球代表性, 包括博茨瓦纳、巴西、印度、肯尼亚、马拉维、南非、泰国、美国和津巴布韦在内的13个现场。	HIV感染状态不同的夫妻, 其中HIV感染者未接受过ART, 并CD4细胞计数在350-500个/mm ³ 之间。	研究中ART方案与WHO指南一致	研究期间对所有纳入的患者均完成了按月随访。对接受ART的患者, 进行实验室和依从性测量; 对未接受ART的患者, 进行实验室检查和心理咨询。	877例成人, 于CD4细胞计数 < 350个/μL时开始ART, 其中33例发生结核病; 886例, 在CD4细胞计数 > 350个/μL时就尽早开始ART, 其中17例发生结核病。RR为0.51 (0.28-0.91)。
Severe (2010)	随机对照试验	研究在海地太子港省实施, 发生卡波氏肉瘤和机会性感染的研究	年龄 ≥ 18岁, 并且纳入研究前45天内CD4细胞计数在200-350个/mm ³ 之间的HIV感染者。有AIDS发病史或接受过ART的患者被排除	治疗包括拉米夫定、齐多夫定、依非韦仑	使用调查问卷每6个月测量一次患者的依从性。按照DAIDS标准进行不良反应监测。对接受ART的患者, 每3个月进行全血细胞计数、肝酶检查和血清学检查。每6个月检查一次CD4细胞计数。	随机分组, 393例CD4细胞计数 < 200时开始ART的患者中, 36例发生结核病; 380例尽早 (CD4细胞计数在200-350) 开始ART的患者中, 18例发生结核病。RR为0.52 (0.30-0.89)。 ²

AFB=抗酸杆菌; AR=抗病毒治疗; HAAART=高效抗逆转录病毒治疗; HIV=人类免疫缺陷病毒; IPT=异烟肼预防性治疗; IQR=四分位间距; IR=发病率比; NAAAT=核酸扩增试验; NNRTI=非核苷逆转录酶抑制剂; NRTI=核苷逆转录酶抑制剂; PI=蛋白酶抑制剂; RR=风险比; SD=标准差; TB=肺结核; TST=结核菌素皮肤试验

1) AIDS临床治疗小组根据以下标准确诊或临床诊断结核病:

- 确诊肺结核: 通过痰培养、支气管肺泡灌洗液或肺组织获得结核分枝杆菌
- 临床诊断肺结核: (1) 临床症状符合肺结核, 包括以下任意1项: 体温>38°C、夜间盗汗、严重咳嗽、咳血、体重减轻; 和 (2) 痰、胃液、支气管肺泡灌洗液或肺组织涂片阳性; 或通过肺组织的组织病理学确定为AFB阳性, 同时排除了鸟型或其他非典型分枝杆菌。 (3) 胸部X线检查异常且符合肺结核; 和 (4) 已启动抗结核治疗。
- 确诊肺结核: 分枝杆菌培养阳性
- 临床诊断肺结核: (1) 肺外AFB涂片阳性或组织病理学检查阳性; 和 (2) 至少出现以下1种符合肺结核的症状或体征: 体温>38°C、夜间盗汗、精神萎靡、体重减轻和/或淋巴肿大; 和 (3) 已启动抗结核治疗。

2) 美国胸科协会的诊断标准为: 符合以下三个标准中的两个: (1) 至少一周以上发热>38°C、至少一周夜间盗汗、至少4周出现体重减轻 (>10%体重)、咳嗽、呼吸困难、咳血或淋巴肿大; (2) 痰涂片AFB阳性、痰培养发现结核分枝杆菌, 或活检组织病理学符合分枝杆菌疾病; 和 (3) 有两名放射科医生诊断胸部X线表现为高度怀疑结核病。经抗结核治疗临床症状和体征效果明显, 且8周后积液、浸润病变或淋巴肿大减少50%, 由有资质的放射科医师诊断。

3、GRADE 报告

使用GRADE方法对从大量研究中获得证据的质量进行评价。对于系统综述，GRADE方法将证据的质量定义为：估计的效果或关联性与实际情况的接近程度。

证据质量分为四级：高，中，较低，极低。随机对照试验被评为高级，但同样可以被降级。观察性研究被评为较低级，但同样可以被升级。以下因素可导致证据的质量被降级：设计局限性，研究结果不一致，间接的证据和结果测量不精确，存在其他偏倚。以下因素可导致证据的质量升级：群体效果，混杂因素可识别。

使用GRADE软件进行分析(GRADE profiler version 3.2.2)。

表2: 抗病毒治疗 (ART) 是否可预防活动性肺结核病 (TB)?

地点: 全部

参考文献: Badri et al. (2002), Cohen et al. (2011), del Amo et al. (2011), Golub et al. (2007), Jones et al. (2009), Ledergerber et al. (1999), Moreno et al. (2008), Severe et al. (2010)

研究数量	质量评价					结果总结				重要性		
	设计	局限性	不一致性	间接性	不精确性	其他考虑	患者数量		效果			
							ART	对照	相对值 (95%CI)		绝对值	
结核发病病率, 基线 CD4 细胞计数 200 – 350 (观察性)												
2	观察性研究 ¹	没有严格的限制	没有严重的不一致性	严格的间接性 ²	没有严重的不精确性	强关联 ³	未报告	未报告	RR 0.39 (0.24 – 0.63) ⁴	没有估计, 只使用了率	低	关键
结核发病病率, 基线 CD4 细胞计数 200 – 350 (随机对照试验)												
1	随机对照试验 ⁵	没有严格的限制	没有严重的不一致性	非严格的间接性	没有严重的不精确性	无	18/380	36/393	RR 0.52 (0.30 – 0.89) ⁶	< 44/1000 (< 10 – < 64)	高	关键
结核发病病率, 基线 CD4 细胞计数 > 350 (观察性)												
2	观察性研究 ¹	没有严格的限制	没有严重的不一致性	严格的间接性 ²	没有严重的不精确性	强关联 ³	未报告	未报告	RR 0.49 (0.36 – 0.68) ⁴	没有估计, 只使用了率	低	关键
结核发病病率, 基线 CD4 细胞计数 > 350 (随机对照试验)												
1	随机对照试验 ⁷	没有严格的限制	没有严重的不一致性	非严格的间接性	没有严重的不精确性	无	17/886	33/877	RR 0.51 (0.29 – 0.91) ⁶	< 18/1000 (< 3 – < 27)	高	关键
结核发病病率, 基线 CD4 细胞计数未提供												
5	观察性研究 ⁹	没有严格的限制	没有严重的不一致性	非严格的间接性	没有严重的不精确性	强关联 ²	132/14188 (0.9%) ⁹	381/15177 (2.5%) ⁹	RR 0.47 (0.41 – 0.53) ⁴	没有估计, 只使用了率	中	关键
结核发病病率, ART 和 IPT (基线 CD4 细胞计数未提供)												
2	观察性研究 ¹⁰	严格的限制 ¹¹	没有严重的不一致性	非严格的间接性	没有严重的不精确性	极强关联 ¹²	11/1346 (0.8%) ⁹	11/1346 (0.8%) ⁹	RR 0.15 (0.08 – 0.28) ⁴	没有估计, 只使用了率	中	关键

1 del Amo 等 (2011) 和 Badri 等 (2002)

2 del Amo 等 (2011) 研究在欧洲和北美实施, 背景为结核病低流行

3 影响的程度用 GRADE 评价 (估计的 RR < 0.5)

4 使用发病病率比评价效果

5 Severe 等 (2010)

6 用危险比评价效果

7 Cohen 等 (2011)

8 Golub 等 (2007), Golub 等 (2009), Moreno 等 (2008), Ledergerber 等 (2000) 和 Jones 等 (2000)

9 分子是结核病例, 分母是风险人年

10 Golub 等 (2007) 和 Golub 等 (2009)

11 研究中均未定义抗病毒治疗 (Golub 等, 2007 和 Golub 等, 2009)

12 影响的程度用 GRADE 评价 (估计的 RR < 0.2)

4、风险和收益评价

建议：HIV感染者CD4细胞计数>350个/mm³时，需要接受ART预防活动性结核病的发生

人群：CD4细胞计数>350个/mm³的HIV感染者

干预：抗病毒治疗

因素	等级判定	解释
证据的质量	高	有高质量随机对照试验的证据表明可以降低结核病发病率
收益和预期效果	强（收益高于风险）	降低结核病发病率 ART额外的收益是降低死亡率、其他HIV相关疾病的发病率和HIV的传播
风险或非预期影响		降低结核病发病率 ART额外的收益是降低死亡率、其他HIV相关疾病的发病率和HIV的传播
价值取向	多向	改善HIV治疗和关怀的质量 同时预防威胁生命的机会性感染，增加生存时间，预防HIV的传播 终身治疗中的依从性和不良反应问题 ART与其他预防或治疗同时进行时的药片数量负担
成本	弱	由于患者数量至少增加一倍带来的药物和非药物成本的增加。 远期成本节约的证据仅通过数学模型反映。 有廉价的干预措施，如异烟肼预防性治疗，但尚未推广。
可行性	弱	将开始ART的标准提高到CD4 >350将至少增加一倍的患者数量。在大部分HIV高流行地区存在接受率低、治疗延误和资源有限的情况，综合考虑基础建设的需求、低CD4细胞计数尚未接受ART患者的公平性问题，可能导致更为混乱的局面。
未推荐		

5、参考文献

1. Miranda A et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE*, 2007;2(9):e826.
2. Santoro-Lopes G et al. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2002 Feb 15;34(4):543-6.
3. Girardi E et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*, 2000, 14(13):1985–1991.
4. Lawn SD et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2009, 23(13):1717–1725.
5. Egger M, ed. Outcomes of ART in resource-limited and industrialized countries. *14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI 2007)*, Los Angeles, USA, CROI.
6. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach*, 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010.
7. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359(9323):2059–2064.
8. Del Amo J, Hernan, M. (HIV-CASUAL). *Combined antiretroviral therapy and the incidence of tuberculosis among HIV-positive individuals in high-income countries* [personal communication], 2011.
9. Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(3):257–265.
10. Cohen MS et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(6):493–505.
11. Golub JE et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 21(11):1441–1418.
12. Golub JE et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, 23(5):631–636.
13. Girardi E et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(12):1772–1782.
14. Jones JL et al. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(11):1026–1031.
15. Lau B, Zhang, J. (NA-ACCORD). Incidence of Tuberculosis after HAART Initiation in HIV-infected persons [personal communication], 2011.
16. Ledergerber B et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*, 1999, 282(23):2220–2226.
17. Moreno S et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(12):1393–1400.

附件2

确诊和疑似结核病患者从艾滋病自愿检测咨询中受益—文献检索结果和证据质量评估

PICO问题：向疑似和确诊的结核病患者、HIV感染者的同伴和家庭成員提供HIV检测咨询的意义。

人群：疑似和确诊的结核病患者、HIV感染者的同伴和家庭成員

干预：提供HIV检测咨询

对照：无HIV检测咨询

结果：发现HIV阳性者的数量

1、产出

产出	相对重要性 (评分从1-9, 重要性递增)	评论
在疑似和确诊的结核病患者中发现		
HIV感染者（通过临床和流行病学手段发现HIV阳性的结核病患者）	9	重要
改善预防、关怀和治疗的可及性（降低TB和HIV所致的发病率和死亡率）	9	重要
在HIV感染者同伴和家庭成員中发现		
HIV感染者	9	重要
改善预防、关怀和治疗的可及性	8	重要

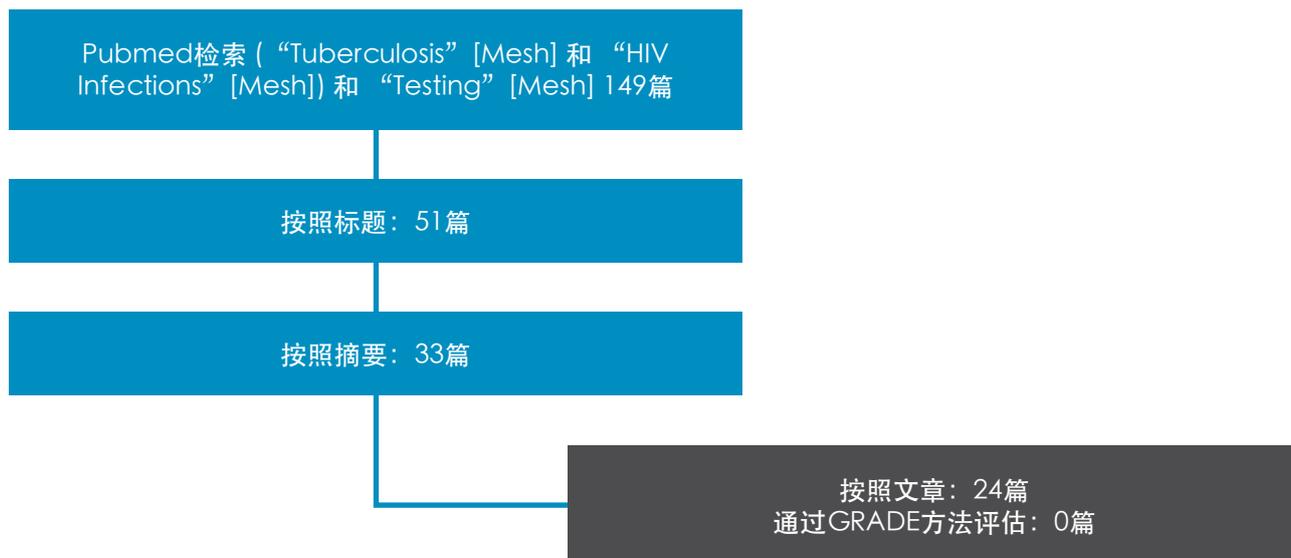
2、文献检索策略及信息提取

利用PubMed、EMBASE、Web of science、Google Scholar和 the Cochrane Library Databases检索各种研究。检索了论文集和国际会议摘要（逆转录病毒与机会性感染大会、国际艾滋病协会大会、抗微生物剂及化学治疗跨领域研讨会、世界艾滋病大会）。

入选标准：

纳入符合以下条件的研究：

- 随机及半随机对照试验，包括历史对照试验或观察性及队列研究
- 疑似和确诊的结核病患者或/和 HIV感染者的同伴和家庭成員
- 对比关系：常规HIV检测对应无HIV检测



关于此问题的多数数据是间接的，很可能是因为在一组人群中提供HIV检测，而在另一组人群中未提供HIV检测的做法被认为是不符合伦理学的，这会剥夺人们做出治疗选择的权利。

唯一设有对照组的一项研究是在马拉维开展的，是将采取VCT和CPT措施前后的病人进行对比。可惜的是为进行分层，故无法用GRADE方法进行校正。

TB/HIV患者的境遇显然要比单纯的HIV或TB患者差。抗病毒治疗越来越普及，证据显示即使是单纯的CPT在降低发病率和死亡率方面也非常有效。明确HIV感染对于性伴及未出生的儿童也是有益的。因此，没有必要收集证据去证明对结核病患者进行HIV检测是有益的。

大量的研究显示在确诊或疑似结核病患者及他们的接触者中进行HIV检测可以发现大量的HIV感染者。如果新诊断的HIV感染者能够接收CPT和ART治疗，理论上会降低其发病率和病死率，阻止HIV的传播。然而，相同的研究显示在检出HIV阳性后，通常未向病人提供抗病毒治疗或当地不具备抗病毒治疗条件，或患者拒绝接受抗病毒治疗。据ART普遍可及的报告显示，估计仅有17%的HIV阳性的结核病患者接受ART治疗。这个数字明显低于对中、低收入国家估计的ART覆盖率。

表1总结了来自系统综述的24项研究。研究显示在TB病人中进行HIV检测能够发现许多HIV阳性病例，基于不同的艾滋病疫情，检出率为6.3%-77%。虽然6.3%显得较低，但我们必须关注一项事实，HIV是一个可传播的、100%致死的传染病，且没有有效的治疗手段和预防措施。个别研究探索了疑似结核病患者或结核病患者接触者的HIV检测问题，但产出数据较少。肯尼亚一项针对疑似结核病患者研究显示，诊断为结核病人的HIV阳性率为61%，而排除患有结核病的HIV阳性率为63%；乌干达的一项类似研究发现，诊断为结核病人的HIV阳性率为39%，排除患有结核病的HIV阳性率为49%。在几内亚比绍，疑似结核病患者中的HIV检出率为39%；在津巴布韦，这一率为61%。

只有一项研究涉及了在结核病人的密切接触者中进行HIV检测的问题。研究发现：HIV阳性结核病人的密切接触者的HIV检出率为13.8%；HIV阴性结核病人的密切接触者的HIV检出率为2.5%。一项队列研究是通过观察实施VCT前后死亡的相对危险度来评价HIV检测收益。该研究发现，调整的死亡的相对危险度为0.81 ($p < 0.001$)。

表1 在结核病患者、疑似结核病患者及结核病患者的密切接触者中进行HIV检测的研究概况

作者/年份 (参考文献)	国家	背景: HIV疫情 (14-59岁)	研究类型	样本量	检测地点和检测 人员	HIV检测接受率	HIV阳性检出率	CPT接受率	ART接受率
Aynew A, 2010 (8)	乌干达	2%	病例对照	202例结核病 患者	-	70.6%	36.2%	-	-
Njiazing NB, 2010 (9)	喀麦隆	5.1%	回顾性队列	2,270例结核病 患者	结核病门诊的咨 询员	94.7%	68.5%	47%	50.3%
Vijay S, 2009 (10)	印度	0.3%	前瞻性队列	5,299例结核病 患者 (4,701例 HIV状况未知)	转诊到集中的 VCT点	66%	6.4% (先前未诊 断的)	-	37%
Low SY, 2009 (11)	新加坡	0.2%	回顾性	493例结核病 患者	-	37.3%	8.2%	-	-
Natemyom S, 2008 (12)	泰国	1.4%	前瞻性队列	1,086例结核病 患者 (1,000例 HIV状况未知)	结核病门诊接受过 培训的护士和社 会工作者	93%	11%	36%	42%
Pope DS, 2008 (13)	南非	18.1%	整群随机	754例结核病 患者	结核病门诊的护士	13.8%	36-42%	19%	21%
Van Rie A, 2008 (14)	刚果共和国		同意与拒绝	1,246例结核病 患者	VCT门诊与初级 保健中心与结核 护士	95-98%	18.8%	89.8%	-
Chakaya JM, 2008 (15)	肯尼亚	7.1-8.3%	回顾性队列	46,428例结核病 患者	结核病防治人员	31.5-59%	55%	85%	28%
Morbidity and Mortality Weekly Report, 2008 (16)	赞比亚	13.1%	描述性	4,148例结核病 患者	结防人员提供 的PTC、现场 VCT、非现场 VCT	50%	72%	-	-
Jerene D, 2007(17)	埃塞俄比亚	2%	-	190例结核病 患者	医院结核病门诊 经过培训的咨 询员	58%	20.6%	-	-

表1 在结核病患者、疑似结核病患者及结核病患者中的密切接触者中进行HIV检测的研究概况

作者/年份 (参考文献)	国家	背景: HIV疫情 (14-59岁)	研究类型	样本量	检测地点和检测 人员	HIV检测接受率	HIV阳性检出率	CPT接受率	ART接受率
Morbidity and Mortality Weekly Report, 2006 (18)	圭亚那	-	描述性	174例结核病患者, HIV状况未知	-	91%	10%	-	-
van der Werf M.J. 2005 (19)	乌克兰	-	前瞻性	914例结核病患者	结防医生	84%	6.3%	-	-
Chimzizi RB, 2004 (20)	马拉维	12%	项目评估	2,397例结核病患者	实验室、病房、VCT门诊的咨询员	59%	68%	97%	-
Chimzizi RB, 2004 (21)	马拉维	12%	描述性	1,103例结核病患者	实验室、病房、VCT门诊的咨询员	91%	77%	69%	-
Zachariah R, Jan 2003 (22)	马拉维	12%	队列研究	1,049例结核病患者	医院的VCT门诊	91%	77%	94%	-
Zachariah R, May 2003 (1)	马拉维	12%	队列研究	1,986例结核病患者	医院的VCT门诊	91%	77%	93%	-
Abouya L, 1998 (23)	科特迪瓦	-	队列研究, 历史性对照	1,959例结核病患者	医生、护士和社会工作者	91.8%	43.2%	-	-
Banerjee A, 1997 (24)	马拉维	12%	回顾性	205例结核病患者	-	54%	66%	-	-

表1 在结核病患者、疑似结核病患者及结核病患者中的密切接触者中进行HIV检测的研究概况

作者/年份 (参考文献)	国家	背景: HIV疫情 (14-59岁)	研究类型	样本量	检测地点和检测 人员	HIV检测接受率	HIV阳性检出率	CPT接受率	ART接受率
包含疑似结核病人的研究									
Porskrog A, 2011 (6)	几内亚比绍	9%	前瞻性队列	86例疑似结核病患者	VCT门诊	51%	39%	-	-
Dimairo M, 2010 (5)	津巴布韦	-	整群随机试验中的巢式前瞻性队列	1,195例疑似结核病患者	VCT门诊及教学诊所	95%	61%	-	15%
Odhiambo J, 2008 (3)	肯尼亚	7.1-8.3%	试点研究-描述性	5,457例疑似结核病患者	结核病门诊的负责人和结核病患者护士	89%	61-63%	-	83%
Srikanthiah P, 2007 (4)	乌干达	5.4%	前瞻性队列	665例疑似结核病患者	结核病门诊经过培训的咨询员	85%	42%	-	-
Munthali L, 2006 (25)	马拉维	12%	横断面调查	565例疑似结核病患者	-	95%	56%	-	-
包含接触者的研究									
Suggaravetsiri P, 2003(7)	泰国	1.4%	描述性	499例结核病患者, 1200名结核病患者接触者	-	74.2%	39.5% 13.8% (若接触的结核病患者为HIV阳性) 2.5% (若接触的结核病患者为HIV阴性)	-	-
范围						13.8 - 98%	6.3 - 77%		21 - 83%

ART=抗病毒治疗; CPT=复方新诺明预防性治疗; PITC=医务人员主动提供的咨询与检测; VCT=自愿咨询与检测; %=百分比

在所有的研究中，结核病患者、疑似结核病患者及结核病患者接触者的HIV感染率均高于全国成人的HIV感染率。一项研究显示，与单纯结核病患者8%的死亡率相比，HIV阳性结核病人的死亡率高达29% (24)。非常有趣的是，拒绝检测者中有34%死亡。导致这一情况的一个可能的偏倚是，那些身体不舒服、怀疑感染HIV的人可能更不愿接受检测。

3、GRADE报告

通过GRADE方法对所有证据质量进行评估，但因没有一个研究评估了相关问题，故无法计算危险比。因此，未能产生GRADE报告。

4、风险和收益评估

建议：为所有确诊的结核病患者、疑似结核病患者及其同伴和家庭成员提供常规HIV检测		
人群：结核病患者、疑似结核病患者及其同伴和家庭成员		
干预：常规HIV检测		
因素	等级判定	解释
证据质量	低	大量证据显示，TB/HIV双重感染患者的转归比单纯结核病患者差。许多证据显示，疑似和确诊结核病人的HIV感染率和HIV阳性者的结核病患率均高于普通人群；少量证据显示HIV阳性结核病人的接触者的HIV感染率也较高。 遗憾的是，没有随机对照试验或高质量的研究可用于GRADE评估。
收益或期望结果	强	因为CPT和ART降低了发病率和死亡率,但实施HIV预防、治疗、关怀、支持前必须知晓HIV感染状况。即使是那些HIV检测阴性的人群也提高保护意识，避免危险行为，促进安全性行为；同时，鼓励他们的同伴采取相同的行为和/或如果需要应接受ART和抗结核治疗。
风险或非期望结果		假阳性结果；假阴性结果 一旦诊断HIV后的歧视
价值或偏向	强	改善的个人和家庭关怀 个人、同伴、家庭、社区的良好健康状况 阻止HIV向性伴传播 暴露与歧视可能导致检测接受率低
成本	强	快速HIV检测是廉价的，应包含在常规检测项目中。 减少了HIV和TB的传播，降低了发病率和死亡率，从而节省了费用
可行性	强	检测体系已建立 医务人员工作负担增加-事实上从长远来讲，如果更少的人患TB和HIV，工作负担是减少的 来自印度和卢旺达的可行性研究显示，对结核病患者进行常规的HIV检测是可行的 (26,27)
推荐强度： 强烈		

5、参考文献

1. Zachariah R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS*, 2003, 17(7):1053–1061.
2. *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010.* Geneva, World Health Organization, 2010.
3. Odhiambo J et al. Provider-initiated HIV testing and counselling for TB patients and suspects in Nairobi, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 12(3 Suppl 1):63–68.
4. Srikantiah P et al. Elevated HIV seroprevalence and risk behavior among Ugandan TB suspects: implications for HIV testing and prevention. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(2):168–174.
5. Dimairo M et al. The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS ONE*, 2010, 5(7):e11849.
6. Porskrog A et al. Enhanced tuberculosis identification through 1-month follow-up of smear-negative tuberculosis suspects. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2011, 15(4):459–464.
7. Suggaravetsiri P et al. Integrated counseling and screening for tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in an endemic area of HIV infection: Chiang Rai, Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12 Suppl 3):S424–431.
8. Ayenew A et al. Predictors of HIV testing among patients with tuberculosis in North West Ethiopia: a case-control study. *PLoS ONE*, 2010, 5(3):e9702.
9. Njizing NB et al. Assessing the accessibility of HIV care packages among tuberculosis patients in the Northwest Region, Cameroon. *BMC Public Health*, 2010, 10:129.
10. Vijay S et al. Feasibility of provider-initiated HIV testing and counselling of tuberculosis patients under the TB control programme in two districts of South India. *PLoS ONE*, 2009, 4(11):e7899.
11. Low SY, Eng P. Human immunodeficiency virus testing in patients with newly-diagnosed tuberculosis in Singapore. *Singapore Medical Journal*, 2009, 50(5):479–481.
12. Nateniyom S et al. Provider-initiated diagnostic HIV counselling and testing in tuberculosis clinics in Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(8):955–961.
13. Pope DS et al. A cluster-randomized trial of provider-initiated (opt-out) HIV counseling and testing of tuberculosis patients in South Africa. *JAIDS*, 2008, 48(2):190–195.
14. Van Rie A et al. Counseling and testing TB patients for HIV: evaluation of three implementation models in Kinshasa, Congo. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):73–78.
15. Chakaya JM et al. National scale-up of HIV testing and provision of HIV care to tuberculosis patients in Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(4):424–429.
16. Provider-initiated HIV testing and counseling of TB patients—Livingstone District, Zambia, September 2004–December 2006. *MMWR*, 2008, 57(11):285–289.
17. Jerene D, Endale A, Lindtjorn B. Acceptability of HIV counselling and testing among tuberculosis patients in south Ethiopia. *BMC International Health and Human Rights*, 2007, 7:4.
18. HIV counseling, testing, and care of tuberculosis patients at chest clinics—Guyana, 2005–2006. *MMWR*, 2006, 55(31):849–851.
19. van der Werf MJ et al. HIV testing practices of TB patients after introduction of a new testing policy in Kiev City, Ukraine. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(7):733–739.
20. Chimzizi RB et al. Counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole for TB patients in Malawi: from research to routine implementation. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(8):938–944.

21. Chimzizi R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole are associated with improved TB treatment outcomes under routine conditions in Thyolo District, Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(5):579–585.
22. Zachariah R et al. Voluntary counselling, HIV testing and sexual behaviour among patients with tuberculosis in a rural district of Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(1):65–71.
23. Abouya L et al. The Côte d'Ivoire national HIV counseling and testing program for tuberculosis patients: implementation and analysis of epidemiologic data. *AIDS*, 1998, 12(5):505–512.
24. Banerjee A et al. HIV testing and tuberculosis treatment outcome in a rural district in Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91(6):707–708.
25. Munthali L et al. Using tuberculosis suspects to identify patients eligible for antiretroviral treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(2):199–202.
26. Thomas BE et al. Perceptions of tuberculosis patients on provider-initiated HIV testing and counseling—a study from south India. *PLoS ONE*, 2009, 4(12):e8389.
27. Gasana M et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):39–43.

附件3

复方新诺明预防性治疗（CPT）降低HIV阳性结核病患者发病率和死亡率——文献检索结果和证据质量评价

PICO的问题：常规给予CPT，是否能够减少HIV阳性结核病患者相关疾病的发生和死亡？

人群：HIV阳性结核病患者

干预：给予CPT

比较：未给予CPT或给予安慰剂

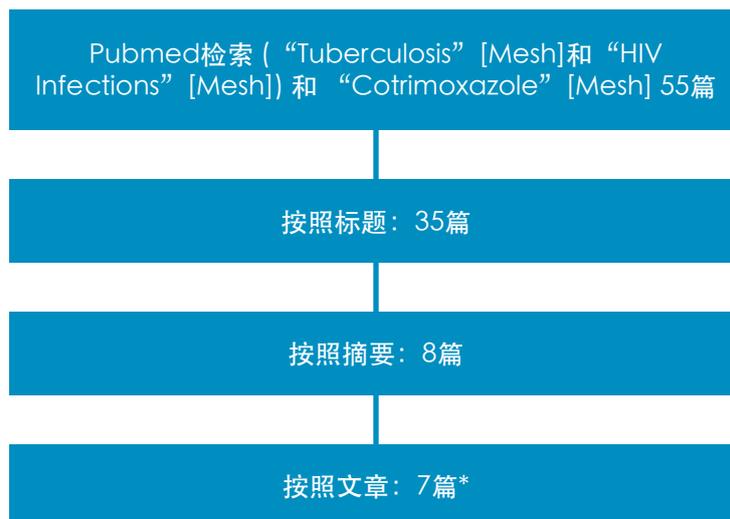
结果：死亡率，发病率/住院次数/不良事件

1、产出

产出	相对重要性（评分从1-9，重要性递增）	评论
死亡率（死亡发生在随访期间）	9	重要
发病率/住院次数（由研究人员定义）	9	重要
不良事件（导致住院或治疗停止）	9	重要

2、文献检索策略和信息提取

通过PubMed, EMBASE, Web of Science, Google学术搜索和 the Cochrane Library databases 进行了研究文献的检索。对国际会议（CROI, IAS, ICAAC, 世界艾滋病大会）的记录和摘要进行了检索。



纳入标准

符合下列条件的文章入选：

- 随机和半随机对照试验，包括历史对照试验或观察和队列研究；
- 研究对象为HIV阳性的活动性结核病患者（研究对象同时包含活动和非活动性结核患者时，只选用可提取活动性结核病患者数据的研究）
- 对比关系：常规CPT与给予安慰剂或未给予CPT。

表1通过系统综述，总结了2项采用历史对照或观察队列的随机对照试验和6个观察性研究的结果。所有的研究均在非洲进行。

复方新诺明是磺胺甲恶唑和甲氧苄氨嘧啶的固定剂量复合制剂，是一种广谱抗菌药物。自20世纪80年代中期以来，用于HIV感染者肺孢子虫和弓形虫病的预防。它同时也对其他细菌和寄生虫病有效，减少了HIV感染者疟疾的发病率。

观察性研究数据表明，接受CPT的HIV阳性结核病患者，其被诊断为结核病后的生存时间提高到18个月；一项随机对照试验显示，诊断结核病后的生存时间提高到24个月。一项在南非开展的采用历史对照的观察性研究显示，给予CPT后，在结核病治疗过程中，每24例患者可减少1例死亡；另外一项在马拉维开展的评估HIV检测和CPT联合干预效益的队列研究表明，每12.5例可以减少1例死亡。所有的研究表明，造成CPT终止或住院的不良反应非常罕见。只有一个随机对照试验研究了CPT对潜在的各种需要入院治疗疾病（包括肠炎、败血症、肺部感染、尿路感染、弓形体病）发病率的影响：复方新诺明组患者的入院率（2.7/100人年）显著低于安慰剂组（8.7/100人年， $P = 0.001$ ）；试验还表明，患者CD4细胞计数 ≤ 350 个/ mm^3 时接受CPT，患者的死亡率显著低于安慰剂组（危险比：0.44，95%CI：0.29-0.66）。有充分证据表明，CPT可以降低未患结核病的HIV感染者和其家庭成员的发病率和死亡率。

表1：在HIV阳性的结核病患者中，复方新诺明预防性治疗研究综述

	Mwabungulu 2004 (5) (马拉维)	Numn 2008 (1) (赞比亚)	Grimwade 2005 (2) (南非)	Kalou 2005 (6) (科特迪瓦)
方法/设计	队列研究，一个回顾性对照组	双盲安慰剂随机对照临床试验	采用历史对照的队列研究	随机对照临床试验，使用回顾的研究数据
研究对象	马拉维卡隆加区1999年和2000年登记的结核病患者，分别为335和362例，其中艾滋病病毒抗体阳性率为70%。	两组未接受HAART的HIV感染人群：患者新近诊断为结核病，正在接受初治或复发后的再次抗结核治疗；既往接受过抗结核治疗。卢萨卡，赞比亚大学教学医院 (UTH) 胸肺科诊所。 随机分组1,003例患者：835例 (41.6%) CPT，419例安慰剂接受抗结核治疗。其中，762例为新诊断从未接受过治疗的患者 (37.6%) CPT，386例安慰剂；73例为接受复治方案患者 (40%) CPT，33例安慰剂。168例为目前未接受抗结核治疗，但既往接受过治疗的患者 (84例为CPT，84例为安慰剂)。	1998年和2000年间接受抗结核治疗的成年人 (对照组为2004年)。 无论HIV感染状况，2001年6月和2002年6月间所有开始结核病治疗的成年人 (干预组为1,321例)。	HIV-1型感染，新诊断的痰涂片阳性肺结核患者。 所有患者，无论是否接受CPT，均接受标准的抗TB治疗。CPT组与安慰剂组的患者在治疗开始和接受治疗12个月后进行比较。 在44例 (男23例，52%) 符合分析条件的患者中，25例 (56.8%) 同时接受抗结核和CPT治疗 (CPT组)，19例 (43.2%) 只接受抗结核治疗 (安慰剂组)。32/44 (70%) HIV-1型感染，30% HIV-1型和HIV-2型双重血清反应阳性。
干预	2000年1月以来登记的HIV感染者给予CPT (960毫克 OD) 儿童给予低剂量 在2年里，病例确认、随访和关怀是相同的；除2000年以外，CPT提供给艾滋病患者。 CPT从患者登记确认为HIV阳性开始提供，直至12个月。	随机分组的患者按1:1的比例收到有预先标记的试验药物，即CPT或匹配的安慰剂 (每天服用2片)。 每一个CPT规格为400毫克复方磺胺甲恶唑和80毫克甲氧苄啶。	无论HIV感染状态如何，所有2001年6月至2002年6月间开始抗结核治疗的成年人在治疗期间给予CPT (960毫克，OD，治疗6个月)。	960mgCPT或安慰剂，每日1次，开始治疗1个月后再加入标准的抗结核治疗。
分析	意向治疗分析	意向治疗分析	意向治疗分析	意向治疗分析
纳入排除标准	纳入标准：患者培养阳性，涂片或活检AFB结果阳性。 仅使用开始抗结核治疗16天内有HIV检测记录的患者数据 干预只针对HIV阳性的结核病患者。 排除标准：怀孕、哺乳、年龄<2岁、既往对磺胺类药物过敏。	纳入标准：接受抗结核治疗的新诊断的涂片阳性肺结核患者，既往未接受过抗结核治疗 (1年后，接受了复治方案也可纳入) 和临床健康人群，既往接受过抗结核治疗，但目前不再接受任何治疗。 排除标准：WHO艾滋病4期，不可能存活2周以上，以及那些有磺胺过敏史，或那些需要CPT进行治疗或已经由于其它指征正在接受CPT治疗的患者。	纳入标准：1998年1月至2000年12月 (对照组) 间在社区接受治疗的所有成年结核病患者 (年龄在13岁或以上) 2001年9月-2002年6月间所有新登记的结核病患者 排除标准：怀孕、患者不同意接受治疗。	纳入标准：新诊断痰涂片阳性肺结核患者 治疗开始和12个月时获取血浆样本。 结核病必须治愈，治愈标准是抗结核治疗4个月痰涂片或培养阴性。
随访	结核病患者在登记后1、2、8、12、18个月进行生存评估。	共随访了1012.6人年。从随机登记开始，随访时间范围从0到46个月不等。16周内每4周一次随访，之后每8周一次，直到试验结束。	确诊为结核病后1年，在结束治疗后的6个月时追踪。	抗结核治疗开始后12个月

表1：在HIV阳性的结核病患者中，复方新诺明预防性治疗研究综述

	Mwanguulu 2004 (5) (马拉维)	Nunn 2008 (1) (赞比亚)	Grimwade 2005 (2) (南非)	Kalou 2005 (6) (科特迪瓦)
结果				
避免发病次数和死亡	总病死率从37%下降至29% HIV阴性患者未改变，HIV阳性患者从43%下降至24%	共有310例受试者死亡（CPT组147例，安慰剂组163例），死亡率分别为27.3/100人年和34.4/100人年。Cox回归分析，死亡危险比（CPT组:安慰剂组）为0.79（95%置信区间0.63-0.99）。CPT减少了21%的全因病死亡。CPT效果随时间减弱，可能是由于依从性下降；基于对完成疗程的患者的分析，患者至少90%的时间服用了药物，危险比为0.65（0.45-0.93）。预防一例死亡的NNT为141.8（95%置信区间，71.7-588.7）。 对有CD4细胞计数的受试者进行亚组分析：不同免疫状态下效果无明显差异（ $P > 0.5$ ，异质性检验）；不同年龄或性别也无显著性差异。	CPT组6个月内的死亡率比对照组低29%。 在结核病治疗期间，预防1例死亡的NNT为24。在所有类型的结核病患者中，均可见到CPT的好处，但在新病人中更为显著；两组复治病人中可见到同样的结果。	尽管抗结核治疗成功，但HIV-1感染的结核病患者病毒载量水平持续升高。血浆中HIV-1病毒载量的增加，可用来解释成功完成抗结核治疗的HIV-1感染的结核病患者的高死亡率。
次要结果				
发病率/入院治疗	未获得	未获得	未获得	未获得
不良事件（定义为造成治疗停止或住院）	未获得	疑似不良反应事件导致18例发生治疗中断（CPT组12例，安慰剂组6例）；除6例以外，均恢复用药。导致永久性停药的不良反应为Stevens-Johnson综合征和贫血、皮疹、脸和嘴唇浮肿、外周神经炎、贫血（2例）。	不良事件罕见（仅2例为此原因停止治疗）。	未获得
失访	未获得	78例（9.3%）受试者随机分组后没有信息（CPT组37例，安慰剂组41例）。	429例受试者	无失访
评论	包括所有的结核病患者者的分析。	之前接受抗结核治疗的患者排除在外。	115例艾滋病病毒呈阳性（8.8%）。	

续表1：HIV阳性结核病患者的复方新诺明预防性治疗研究综述

	Zachariah 2003 (马拉维) (3)	Wiktor 1999 (象牙海岸) (4)	Chimzizi 2004 (马拉维) (7)
方法/设计	用历史对照的队列研究	随机双盲病例对照	采用常规收集数据的队列研究
研究对象	在马拉维的一个农村地区，常规规划下登记的结核病病例队列。共登记了1,986例患者：1,061例（干预组）和925例（对照组）。1999年7月1日至2000年6月30日间，所有开始标准抗结核治疗的患者，并提供VCT服务。	1995年10月至1998年4月间，纳入771例就诊于阿比让最大的4所结核病治疗中心的门诊患者，包括HIV-1阳性、HIV-1和HIV-2双重阳性的痰涂片阳性肺结核患者（年龄中位数为32岁[18-64]）。	马拉维的2个农村地区：乔洛（1,103例）。为所有有结核病者提供VCT，为所有HIV阳性者提供CPT；姆兰杰（1,239例），没有提供上述干预。
干预	对没有禁忌症的HIV抗体阳性者提供CPT（480毫克，BD）。	患者开始6个月标准抗结核治疗1个月后，被随机分配到每天一片CPT组（N=386）或安慰剂组（N=385）。	在乔洛区，为所有在1999年7月至2000年6月间登记的结核病者提供VCT，为HIV阳性无禁忌症的患者提供CPT（480毫克，BD）。
分析	意向治疗分析	意向治疗分析	意向治疗分析
纳入及排除标准	纳入标准：1999年7月1日至2000年6月30日间，将乔洛区登记的所有结核病者（无论是公立医院或教会医院）纳入VCT服务和辅助CPT治疗研究（干预组）。1998年7月1日至1999年6月30日间，在两所医院登记的接受标准抗结核治疗方案的所有结核病者（对照组）。 排除标准：已知对磺胺类药物过敏、怀孕、2个月哺乳期、年龄<2岁的儿童（因为对艾滋病毒的血清状况不确定）。	纳入标准：居住在阿比让，所有18岁或以上、HIV-1阳性或HIV-1和HIV-2双重阳性的痰涂片阳性结核病病例。 排除标准：死亡率低的HIV-2阳性患者、孕妇、既往接受过结核病治疗的患者、CPT过敏、使用CPT用于预防弓形虫病复发的患者。	纳入标准：涂片阳性肺结核和肺外结核，涂片阴性肺结核和肺外结核。复治患者（干预组和对照组），HIV阳性试验（干预组）。 排除标准：孕妇或对CPT过敏。
随访	直至完成抗结核治疗	24个月	未获得
Number of illness episodes and deaths avoided.	死亡定义为：在治疗第8-12个月间的任何时间因任何原因引起的死亡。 治疗结束时比较干预组与对照组的死亡情况：粗相对死亡风险（RR）为0.78（95%可信区为0.69-0.89，P=0.001）；对结核病类型和抗结核治疗进行调整后，RR为0.81（95%可信区为0.75-0.87，P=0.001）。 在所有登记的结核病者中，干预组的死亡率为4/1000人月，对照组的死亡率为5.3/1000人月，相当于死亡风险减少了25%（95%可信区为12.3-35.8）。对结核病类型和抗结核治疗进行调整后，HR为0.76（95%可信区为0.69-0.83）。 在抗结核治疗过程中防止1例死亡（提供VCT服务和CPT）的NNT为12.5。	CPT组51例死亡（13.8/100人年），安慰剂组86例死亡（25.4/100人年），即风险降低了46%（95%可信区为23-62），P<0.001。	对结核病类型、治疗方案和登记地点进行调整后，对于所有的结核病者，乔洛相对于姆兰杰： - 治疗成功RR为1.23（95%CI为1.19-1.26，P=0.001）； - 死亡RR为0.84（95%CI 0.78-0.91，P=0.001）； - “其他结果”（丢失，转出，未知，转为涂片阳性，失败）RR为0.27（95%CI 0.23-0.32，P=0.001）。

续表 1： HIV阳性结核病患者的复方新诺明预防性治疗研究综述

Zachariah 2003 (马拉维) (3)		Wiktor 1999 (象牙海岸) (4)		Chimzizi 2004 (马拉维) (7)	
次要结果					
发病率和入院治疗	未获得	在随机分组后，至少入院一次的患者： CPT组29例 (8.2/100人年)，安慰剂组47例 (15.0/100人年)，减少了43% [10-64]， P=0.02。 可能通过CPT预防的所有疾病 (包括胸部感染、败血症、肠炎、尿路感染、弓形体病)： CPT组入院率 (2.7/100人年) 显著低于安慰剂组 (8.7/100人年)， HR为0.3 [0.2-0.7]， P=0.001。 CPT组因败血症和肠炎入院显著低于安慰剂组。	未获得		
不良事件 (定义为：造成停止治疗或住院)	693例接受CPT的患者中， 14例 (2%) 出现皮肤反应。无严重或涉及粘膜的反应在停药后都是可逆的。所有皮肤反应均发生在治疗前2个月， 9例 (64%) 发生在第一个月。 13例患者无限期停用CPT； 1例患者错误地重新使用，但未出现问题。	安慰剂组约有16%的患者和CPT组约12%的患者出现发生1次严重临床不良反应事件。根据实验室指标，两组病人中约8%发生严重毒性反应。两组的实验室指标异常率和临床不良事件类似。	未获得		
失访	19例丢失， 6例转出， 3例如潜逃， 36例如死亡， 53例如拒绝VCT服务。	共有984例患者被邀请参与研究，最终纳入771例 (78.4%)。 未纳入患者的主要原因：未返回结核病诊所 (74%)，结核病诊所的医生将其转到非教学诊所 (22%) 或纳入前已死亡 (4%)。	未获得		
评论	评估的干预措施涉及CPT和VCT的联合服务。因此，分析不局限于只给予CPT。 涂片阳性结核病患者受益无显著性。	1998年4月，依据获得的结果，认为继续纳入新患者已不符合伦理学，故药物安全性监测委员会建议停止病例纳入。 所有纳入研究的患者均接受非匿名的CPT。抗生素敏感性测试表明， 6/7 (86%) 的非伤寒沙门氏菌株对CPT敏感。 CD4细胞计数的中位数为317个/L			

BD=每日两次； CPT=复方新诺明预防性治疗； HR=风险比； NNT=需要治疗的人数； OD=每日一次； RR=风险比； TB=结核病； VCT=自愿咨询检测和检测； VL=病毒载量

3、GRADE 报告

使用GRADE方法对从大量研究中获得证据的质量进行评价。对于系统综述，GRADE方法将证据的质量定义为：估计的效果或关联性与实际情况的接近程度。数据质量涉及研究内偏倚、直接证据、异质性、效果估计的精度和发表偏倚。GRADE系统需要评估每一个证据的质量。

证据质量分为四级：高，中，较低，极低。随机对照试验被评为高级，但同样可以被降级；观察性研究被评为较低级，但同样可以被升级。降级的因素包括：设计上的限制、间接证据、原因不明的异质性或结果的不一致性、结果不精确或发表偏倚可能性高；升级的因素包括：即便有似是而非的降低效果的混杂因素，或有一个剂量反应梯度，但仍有大幅度的效果。用GRADE Profiler软件来进行GRADE分析（GRADE pro 2008）。

鉴于两个随机对照试验的可用性和观察研究不太可能得到更好的证据质量，故GRADE分析只限于这两个随机对照试验。

表2

问题：常规复方新诺明预防性治疗（CPT）是否可以用于HIV阳性的活动性结核病患者？

地点：TB/HIV高流行地区

参考文献：Nunn A, 2008 (1); Wiktor SZ, 1999 (4)

对HIV阳性活动性结核病患者常规给予CPT

患者或人群：患活动性结核病的艾滋病病毒感染者

地点：TB/HIV高流行地区

干预：常规CPT

产出	相对风险* (95%CI)		相对影响 (95%CI)	受试者数目 (研究)	数据质量 (GRADE)	评论
	推测的风险	相应的风险				
	对照	常规CPT				
死亡 病历记录 随访：332-538病人年	研究人群		RR 0.70 (0.6-0.83)	1,711 (研究2)	++++ 高度 ¹	
	309/1,000	216/1,000 (185-256)				
	中度风险人群					
	300/1,000	210/1,000 (180-249)				
发病率/入院 医疗和医院记录 随访：332-366病人年	研究人群		HR 0.54 (0.39-0.74)	698 (研究1)	+++ 中度 ²	
	259/1,000	140/1,000 (101-192)				
不良事件病历记录随访：332-538病人年	58/1,000	46/1,000 (31-67)	RR 0.79 (0.54-1.15)	1,599 (研究2)	+++ 中度 ³	

*推测的风险（如所有研究中对照组风险中位数）在脚注提供。相应的风险（和95%CI）是基于对照组的推测风险和干预组的相对效应（和95%CI）。

CI=可信区间；RR=风险比；HR=危险比

证据质量程度：

高质量：进一步的研究也不太可能改变我们对效果估计的信心。

中等质量：进一步的研究可能对我们的效果估计信心产生重要影响，并可能会改变估计结果。

低质量：进一步研究很可能影响我们对效果估计的信心，很可能改变估计结果。

极低质量：我们对估计结果不确定。

1. 病人未接受HAART，这是受试人群与提供建议人群的重要不同。然而，这可能是一个小问题。因此，研究并未降级。

2. 只有一个研究可用

3. CI宽

表3a

问题：常规复方新诺明预防性治疗（CPT）是否可以用于HIV阳性、且CD4细胞计数<200个/mm³的活动性结核病患者？

地点：TB/HIV高流行地区

参考文献：Wiktor SZ, 1999 (4)

常规复方新诺明预防性治疗（CPT）是否可以用于HIV阳性、且CD4细胞计数<200个/mm³的活动性结核病患者

患者或人群：HIV阳性的活动性结核病患者，且CD4细胞计数<200个/mm³

地点：TB/HIV高流行地区

干预：常规CPT

产出	相对风险* (95%CI)		相对影响 (95%CI)	受试者数目 (研究)	数据质量 (GRADE)	评论
	推测的风险	相应的风险				
	对照	常规CPT				
死亡 病历记录 随访：76-99病人年	研究人群		RR 0.47 (0.33-0.66)	175 (研究1)	++-- 低度 ^{1,2}	
	645/1,000	303/1,000 (213-426)				
	低风险人群					
	200/1,000	94/1,000 (66-132)				
	高风险人群					
700/1,000	329/1,000 (231-462)					
医院入院 医疗和医院记录 随访：67-94病人年	研究人群		RR 0.44 (0.26-0.75)	161 (研究1)	++-- 低度 ^{1,2}	
	403/1,000	177/1,000 (105-302)				
	中等风险人群					
	500/1,000	220/1,000 (130-375)				

*推测的风险（如所有研究中的对照组风险的中位数）在脚注提供。相应的风险（和95%CI）是基于对照组的假设风险和干预组的相对效应（和95%CI）。

CI=可信区间；RR=风险比

证据质量程度：

高质量：进一步的研究也不太可能改变我们对效果估计的信心。

中等质量：进一步的研究可能对我们的效果估计信心产生重要影响，并可能会改变估计结果。

低质量：进一步研究很可能影响我们对效果估计的信心，很可能改变估计结果。

极低质量：我们对估计结果不确定。

1. 只有1个研究可用

2. 样本量小，CI宽

表3b

问题：常规复方新诺明预防性治疗（CPT）是否可以用于HIV阳性、且CD4细胞计数>200个/mm³的活动性结核病患者？

地点：TB/HIV高流行地区

参考文献：Wiktor SZ, 1999 (4)

常规复方新诺明预防性治疗（CPT）是否可以用于HIV阳性、且CD4细胞计数>200个/mm³的活动性结核病患者

患者或人群：HIV阳性的活动性结核病患者，且CD4细胞计数>200个/mm³

地点：TB/HIV高流行地区

干预：常规CPT

产出	相对风险* (95%CI)		相对影响 (95%CI)	受试者数目 (研究)	数据质量 (GRADE)	评论
	推测的风险	相应的风险				
	对照	常规CPT				
死亡 病历记录 随访：251病人年	研究人群		RR 0.48 (0.26-0.89)	502 (研究1)	++-- 低质量 ^{1,2}	
	116/1,000	56/1,000 (30-103)				
	低风险人群					
	100/1,000	48/1,000 (26-89)				
	高风险人群					
400/1,000	192/1,000 (104-356)					
医院入院 医疗和医院记录 随访： 241-244病人年	研究人群		RR 0.60 (0.27-1.35)	485 (研究1)	++-- 低质量 ^{1,2}	
	62/1,000	37/1,000 (17-84)				
	中等风险人群					
	200/1,000	120/1,000 (54-270)				

*推测的风险（如所有研究中的对照组风险的中位数）在脚注提供。相应的风险（和95%CI）是基于对照组的假设风险和干预组的相对效应（和95%CI）。

CI=可信区间；RR=风险比

证据质量程度：

高质量：进一步的研究也不太可能改变我们对效果估计的信心。

中等质量：进一步的研究可能对我们的效果估计信心产生重要影响，并可能会改变估计结果。

低质量：进一步研究很可能影响我们对效果估计的信心，很可能改变估计结果。

极低质量：我们对估计结果不确定。

1. 只有1个研究可用

2. 样本量小，CI宽

4、风险和收益评估

建议：对所有HIV阳性的活动性结核病患者，无论其CD4细胞计数水平高低，均应给予常规复方新诺明预防性治疗（CPT）

人群：HIV阳性的活动性结核病患者，无论CD4细胞计数水平高低

干预：标准CPT

因素	判定等级	说明
证据质量	高	在降低死亡率方面，高质量证据支持。 干预降低发病率和入院治疗率（低质量证据），没有显著增加不良事件（中等质量证据）。在接受ART的HIV感染患者中缺乏具体的证据。
收益或预期效果	强（收益大于风险）	降低死亡率 降低细菌感染、疟疾等的发病率（包括接受CPT的HIV阳性者的未感染HIV的家庭成员在内，且不排除感染HIV的活动性结核病患者）。
风险或非预期效果		额外的药物相关不良事件 可能会增加常见病原体的CPT耐药（尽管在乌干达研究中的腹泻病原体 and 马里研究中的疟原虫并未产生耐药。这些研究是在接受ART的HIV阳性者中开展的，包括TB/HIV患者及他们的家庭成员）
价值取向	强	改善艾滋病患者的关怀质量 预防威胁生命的机会性感染 不论是否实施抗结核治疗，卫生保健工作者可能会更喜欢CPT政策
成本	强	CPT是价格低廉、可行的 成本增加不显著 避免额外住院：潜在节约成本
可行性	强	常规CPT是艾滋病常规关怀的一部分 持续提供标准的CPT是非常可行的 缺点是CPT是HIV感染者和非感染者常用的抗生素，往往由于需求量大而难以维持正常供应。
推荐强度： 强烈		

5、参考文献

1. Nunn AJ et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*, 2008, 337:a257.
2. Grimwade K et al. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS*, 2005, 19(2):163–168.
3. Zachariah R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS*, 2003, 17(7):1053–1061.
4. Wiktor SZ et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353(9163):1469–1475.
5. Mwaungulu FB et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82(5):354–363.
6. Kalou M et al. Changes in HIV RNA viral load, CD4+ T-cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Journal of Medical Virology*, 2005, 75(2):202–208.
7. Chimzizi R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole are associated with improved TB treatment outcomes under routine conditions in Thyolo District, Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(5):579–585.
8. Atkins D et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328(7454):1490.



如需了解更多信息，请与世界卫生组织日内瓦总部联系。

联系地址：World Health Organization（世界卫生组织）
20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

世界卫生组织遏制结核病司
电子邮箱：tbdocs@who.int
网站：www.who.int/tb

世界卫生组织艾滋病司
电子邮箱：hiv-aids@who.int
网站：www.who.int/hiv

9789245503002



9 789245 503002