

耐多药结核病短程治疗中国专家共识

中华医学会结核病学分会 耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组

通信作者:李亮,首都医科大学附属北京胸科医院 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,北京 101149,Email:liliang69@vip.sina.com;徐金田,杭州师范大学附属医院,310015,Email:XXF980216@sina.com

【摘要】 为提高我国广大结核病防治工作者对耐多药结核病(MDR-TB)的诊治能力,更好地掌握和实施不同MDR-TB的短程化疗方案,中华医学会结核病学分会制定了“耐多药结核病短程治疗中国专家共识”。该共识根据近年来国内外MDR-TB短程治疗的研究状况,推荐了2套MDR-TB短程化疗方案,并提出了其适应证、禁忌证和排除标准,介绍了治疗转归的判断标准,同时对MDR-TB短程治疗过程中所遇到的相关问题进行了解答,并强调了短程治疗的有关注意事项。

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2013ZX10003008);“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722301)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.01.004

目前,耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)仍然是全球严重的公共卫生问题之一。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估算,2017年全球新发MDR-TB 46万例。MDR-TB患者化疗疗程约为20个月或更长,但治疗效果却不理想,治疗成功率仅为54%,病死率达16%^[1],因此,在保证或提高治疗成功率的前提下,制定并优化缩短疗程的化疗方案成为国内外关注和研究的热点。MDR-TB短程化疗方案是指化疗疗程为9~12个月、药物组成相对固定、标准化的MDR-TB化疗方案^[2]。近年来,9~12个月的短程MDR-TB治疗方案在一些国家进行了研究,并取得了良好的治疗效果,且疗程短、不良反应少、治疗费用低^[3-5]。基于以上研究结果,2016年WHO更新了“耐药结核病治疗指南”,推出了MDR-TB短程化疗方案^[2]。据2017年WHO全球结核病报告,截至2016年12月,35个国家使用了该短程化疗方案,其中大多数为非洲和亚洲国家^[1]。此外,自2008年始,在国家传染病防治科技重大专项的支持下,全国近50家结核病定点医疗机构开展了针对MDR-TB缩短疗程化疗方案的研究。我国是MDR-TB高负担国家之一,应积极贯彻WHO的策略和方针,尽快对MDR-TB患者采用不同的短程化疗方案,以提高患者的疗效,降低治疗费用。为提高我国广大结核病防治工作者对MDR-TB的诊治能力,更好地掌握和实施不同MDR-TB短程化疗方

案,中华医学会结核病学分会组织结核病领域的专家对MDR-TB短程化疗方案在中国的应用进行了广泛深入的研讨,制定了“中国耐多药结核病短程治疗专家共识”,供国内同道借鉴。

一、MDR-TB缩短疗程的研究

Van Deun等^[6]最早报道在孟加拉国采用9个月的短程化疗方案治疗MDR-TB,该方案分为强化期和巩固期,强化期为4个月,所用的药物为卡那霉素(Km)、氯法齐明(Cfz)、加替沙星(Gfx)、丙硫异烟胺(Pto)、高剂量异烟肼(H^{high-dose})、吡嗪酰胺(Z)和乙胺丁醇(E);巩固期为5个月,所用的药物有Cfz、Gfx、Z和E。该方案的治疗成功率为87.8%(181/206),且不良反应较轻,患者依从性好。随后,一些国家如喀麦隆、尼日尔等也采用短程化疗方案治疗MDR-TB,并取得了较好的效果^[2-5,7]。WHO对近年来一些国家的研究结果进行了评估,结果显示短程化疗方案的治疗成功率(90.3%,1 008/1 116)明显高于传统长程治疗方案(78.3%,4 033/5 850),差异有统计学意义;若存在Z或氟喹诺酮类药物耐药时,短程化疗方案的治疗成功率(67.9%,19/28)仍高于传统长程化疗方案(59.1%,81/137),但差异无统计学意义^[2-7]。关于治疗费用,WHO综合判断估计,短程化疗方案与传统长程化疗方案相比,每例患者要节省1 000美元左右^[1]。目前,关于短程化疗方案的随机对照国际多中心临床研究还在进行中^[1,8]。

自 2008 年始,在国家传染病防治科技重大专项的支持下,我国开展了 MDR-TB 短程化疗方案的研究,即基于吡嗪酰胺敏感的短程化疗方案,药物为左氧氟沙星(Lfx)、阿米卡星(Am)、Pto、克拉霉素(Clr)和 Z。注射期(强化期)6 个月,非注射期(巩固期)6 个月。结果显示,治疗成功率为 84%(42/51),无死亡病例,失败率为 14%(7/51),丢失率为 2%(2/51)^[9]。结果表明,MDR-TB 短程化疗方案在我国也能取得较好的临床效果。

二、MDR-TB 短程化疗方案

(一)WHO 推荐的短程化疗方案

根据 WHO 相关指南及有关文献^[2-5,10-11],结合我国的实际情况,推荐如下。

1. 化疗方案:4~6Am(Cm)-Mfx(Lfx)-Pto-Cfz-Z-H^{high-dose}-E/5Mfx(Lfx)-Cfz-Z-E(数字代表时间:月,全文同)。

方案注解:总疗程为 9~12 个月,强化期 4 个月(若痰抗酸杆菌涂片不能阴转,可延长至 6 个月),药物包括 Am、莫西沙星(Mfx)、Pto、Cfz、Z、H^{high-dose}(16~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和 E。巩固期为 5 个月,药物包括 Mfx、Cfz、Z 和 E。可用卷曲霉素(Cm)替代 Am,高剂量 Lfx(750~1 000 mg/d)替代 Mfx。

2. 适应证:未接受或接受二线抗结核药物治疗不足 1 个月的新诊断的 MDR-TB 患者和利福平耐药结核病(rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB)患者也适合该方案。

3. 排除标准:(1)对 MDR-TB 短程方案中任何一种药物耐药或可疑无效(异烟肼耐药除外);(2)使用过方案中一种或多种二线药物超过 1 个月(除非已经证实对这些二线药物敏感);(3)对短程 MDR-TB 方案中的任何药物不能耐受或存在药物毒性风险(如药物间的相互作用);(4)妊娠;(5)血行播散性结核病、脑膜或中枢神经系统结核病,或合并人免疫缺陷病毒(HIV)感染的肺外结核病;(6)有器官系统功能不全等不能应用方案中的药物者。

(二)基于吡嗪酰胺敏感的短程化疗方案

1. 化疗方案:6Am(Cm)-Lfx(Mfx)-Pto-Z-Lzd(Cfz/Cs/Clr)/6Lfx(Mfx)-Pto-Z-Lzd(Cfz/Cs/Clr)。

方案注解:总疗程 12 个月,强化期 6 个月,药物包括 Am(Cm)、Lfx(Mfx)、Pto、Z 和利奈唑胺(Lzd)或 Cfz 或环丝氨酸(Cs)或 Clr。巩固期为 6 个月,药物包括 Lfx(Mfx)、Pto、Z 和 Lzd(Cfz/Cs/Clr)。

2. 适应证:吡嗪酰胺敏感的新诊断为 MDR-TB

的患者和吡嗪酰胺敏感的 RR-TB 患者也适合该方案。

3. 禁忌证:(1)吡嗪酰胺、氟喹诺酮类药物或注射剂耐药的 MDR-TB 和 RR-TB 患者;(2)广泛耐药结核病患者;(3)对方案中药物不能耐受者。

三、MDR-TB 短程治疗的转归

以痰 MTB 培养作为判断 MDR-TB 短程化疗方案治疗转归的主要指标,结合 WHO 相关指南及有关文献^[2-5,12-13],治疗转归的判断标准为:(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 MTB 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,在强化期结束后没有证据显示连续 3 次或以上痰 MTB 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),包括强化期治疗结束时痰 MTB 培养不能阴转、痰 MTB 培养阴转后在巩固期又复阳、治疗过程中新发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据、临床症状或影像学表现恶化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医疗机构或不知其治疗转归;(7)治疗成功:包括治愈和完成治疗。

四、MDR-TB 短程治疗的相关问题

1. 儿童、老年以及合并 HIV 感染的患者是否可以应用 MDR-TB 短程化疗方案:考虑短程化疗方案的药物作为 MDR-TB 方案的部分药物已应用多年,相关的药物不良反应已被广泛研究并熟知,药物剂量也早已确立^[2,14],因此,该方案可用于儿童和老年人。此外,根据我国“抗结核药物超说明书用法专家共识”的建议,对于儿童耐药结核病可使用氟喹诺酮类药物^[15]。一些抗逆转录病毒药物与注射类药物、莫西沙星和氯法齐明可能因为药物相互作用而潜在重叠的或附加的毒性反应,但研究结果还不能用于指导如何调整 MDR-TB 方案或抗逆转录病毒方案^[16],因此,HIV 抗体阳性和阴性者一样,均可采用 MDR-TB 短程化疗方案^[2,13]。

2. 在进行短程化疗方案之前,应做哪些药物的药敏试验:MDR-TB 短程化疗方案推荐用于使用可靠的分子(如 Xpert MTB/RIF 法或线性探针法)或表型药敏试验方法确诊为 MDR-TB 或 RR-TB 患者,因此,异烟肼和利福平的药敏试验应常规检测。注射类药物和氟喹诺酮类药物的药敏试验结果较为可

靠,因此,建议常规检测。乙胺丁醇、吡嗪酰胺、氯法齐明、丙硫异烟胺的药敏试验结果不可靠,可以不常规开展^[13,16-17],但如果应用基于吡嗪酰胺敏感的短程化疗方案应进行吡嗪酰胺的药敏试验。

3. 什么时候应该考虑将患者从WHO推荐的短程MDR-TB方案改为其他短程或长程MDR-TB化疗方案:当出现以下任何一种情况时,需考虑更改化疗方案^[13]:(1)后续的药敏试验结果显示对短程MDR-TB方案中的注射类药物或氟喹诺酮类药物产生耐药性;(2)强化期治疗结束时痰MTB培养未转阴;(3)强化期痰MTB培养阴转后在巩固期又复阳;(4)临床症状或影像学表现恶化(需排除其他因素,如合并肺部感染、支气管结核等);(5)出现药物不良反应的患者不能耐受此方案;(6)患者治疗超过1个月,中断治疗2个月以上又返回治疗;(7)患者治疗过程中怀孕或伴发肺外结核。

4. WHO将克拉霉素从MDR-TB治疗药物中剔除^[2,9],其还能否用于MDR-TB短程化疗方案:克拉霉素属大环内酯类抗生素,通过阻碍细胞核蛋白30S亚基的联结,抑制蛋白质的合成而抑制分枝杆菌的生长,对非结核分枝杆菌具有较强的活性,对结核病的治疗价值待证实。因此,克拉霉素一直被列入第五组抗结核药物中,在1~4组药物无法组成有效方案时选用^[18]。鉴于克拉霉素与一些抗结核药物具有较好的协同作用,联合应用时可使单药应用时的MIC值明显降低^[19],故本共识推荐的其中一个短程化疗方案仍将克拉霉素作为备选药物。但2016年WHO制定的“耐药结核病治疗指南”^[2]认为:克拉霉素对MTB具有天然耐药性,疗效的循证医学证据不足且可能导致患者Q-T间期延长,故将其从抗结核药物中剔除。但此指南发布后,克拉霉素被剔除引发争议,有学者认为克拉霉素具有良好的药物协同作用^[20]和免疫调节作用^[21],安全性尚可^[22],可以用于MDR-TB的治疗。有研究结果也显示含克拉霉素的化疗方案具有一定的疗效,未发现患者因Q-T延长而中断治疗或死亡^[9]。我国“抗结核药物超说明书用法专家共识”中仍将克拉霉素列为耐药结核病的治疗药物^[15],建议克拉霉素只能在无法组成有效化疗方案且药敏结果提示敏感的情况下考虑使用。

5. 关于MDR-TB短程化疗方案中的药物替代问题:WHO在“关于耐多药和利福平耐药结核病治疗重大变化”^[10-11]中指出,对2016年推荐的标准短程MDR-TB化疗方案进行调整是否能取得相同的

疗效尚缺乏证据(如贝达喹啉或利奈唑胺替代注射剂,或左氧氟沙星替代莫西沙星)。鉴于我国学者研究的“基于吡嗪酰胺敏感的短程化疗方案”中克拉霉素目前仍不在WHO推荐的MDR-TB治疗药物中^[2,10-11],因此,本共识按WHO最新的MDR-TB治疗药物选用顺序对其中的克拉霉素采用Lzd或Cfz或Cs替代^[10-11],只有在以上药物不能选用时才考虑使用克拉霉素。

五、MDR-TB短程治疗的注意事项^[2,10-11,13]

1. 应严格掌握MDR-TB短程化疗方案的应用指征,合理规范地实施。

2. 应注意监测抗结核药物的不良反应,积极开展结核病药物安全监测和管理^[10-11,23]。

3. 应注意监测患者治疗效果和复发情况,并提供以患者为中心的关怀和社会支持,以提高患者的依从性。

4. 对于治疗无效(强化期治疗结束时痰MTB培养不能阴转)或不能耐受药物的患者应调整为MDR-TB长程治疗方案。

5. 应注意药物的相互作用,尤其是合并HIV感染者,如一些抗逆转录病毒药物与注射类药物、莫西沙星和氯法齐明可能因为药物相互作用而潜在重叠的或附加的毒性反应。

6. 原则上药物均采用全程每日用药或顿服法。为了减轻胃肠道不良反应,可将丙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸分次服用。注射类药物应每天一次给药,若出现药物不良反应或患者不能耐受时可采用每周3次的间歇治疗。使用环丝氨酸应同时服用维生素B₆以减轻不良反应。

7. 药物的剂量应根据患者的体重而定。

需要指出的是,WHO推荐的MDR-TB短程化疗方案在我国还没有使用的经验,国际上应用的病例也不多,因此,该方案仍需不断完善,积累更多的临床资料。我国“基于吡嗪酰胺敏感的短程化疗方案”目前病例数更少,疗效的可靠性尚需进一步扩大样本量进行评估。WHO也建议,可在一定的临床试验条件下对MDR-TB短程化疗方案的药物组成、疗程等进行研究,进一步评估其有效性和安全性,为制定新的MDR-TB治疗指南提供依据^[10-11]。

编写组专家(排名不分先后):李亮、唐神结、李琦、初乃惠、高孟秋、杜建、刘宇红、丁卫民(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);范琳、姚岚、刘一典(同济大学附属上海市肺科医院);谭守勇(广州市胸科医院);吴琦、梅早仙(天津市海河医院);徐金田(杭州师范大学

附属医院);郭述良(重庆医科大学附属第一医院);张文宏(上海复旦大学附属华山医院);严晓峰(重庆市公共卫生医疗救治中心);纪滨英、王蓬芝(哈尔滨市胸科医院);李明武(云南省昆明市第三人民医院);袁保东(武汉市肺科医院);邓国防、付亮(深圳市第三人民医院);吴桂辉(成都市公共卫生医疗救治中心);朱育银(宁波市第二医院);常蕴青(太原市第四人民医院);贝承丽(长沙市中心医院);陈禹(沈阳市胸科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2017.20 [M]. Geneva:World Health Organization, 2018.
- [2] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 [M]. Geneva:World Health Organization, 2016.
- [3] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(5): 517-524. DOI: 10.5588/ijtld.14.0535.
- [4] Aung K, van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(10):1180-1187. DOI: 10.5588/ijtld.14.0100.
- [5] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(10):1188-1194. DOI: 10.5588/ijtld.13.0075.
- [6] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 684-692. DOI: 10.1164/rccm.201001-0077OC.
- [7] Trauer JM, Achar J, Parpieva N, et al. Modelling the effect of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan [J]. BMC Med, 2016, 14(1):187.
- [8] Moodley R, Godec TR. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials [J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(139):29-35. DOI: 10.1183/16000617.0080-2015.
- [9] Liu Q, Sun F, Li Y, et al. Commentary practical considerations to implement the shorter regimen to MDR-TB patients in China [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 3. pii: S1198-743X(18)30366-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.026.
- [10] World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). WHO/CDS/TB/2018.18 [M]. Geneva:World Health Organization, 2018.
- [11] 姚岚,常蕴青,高静韬,等.世界卫生组织“关于耐多药和利福平耐药药结核病治疗重大变化”权威发布[J].中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 827-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.10.019.
- [12] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision WHO/HTM/TB/2013.2 [M]. Geneva:World Health Organization, 2013.
- [13] World Health Organization. Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions [EB/OL]. [2008-11-02]. http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter_MDR_regimen.pdf?ua=1.
- [14] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11 [M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [15] 中华医学会结核病学分会,抗结核药物超说明书用法专家共识编写组.抗结核药物超说明书用法专家共识[J].中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 447-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.006.
- [16] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. WHO / HTM / TB / 2011.6 [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [17] World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. WHO/HTM/TB/2015.11 [M]. Geneva:World Health Organization, 2015.
- [18] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Emergency update 2008 [M]. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [19] Cavalieri SJ, Biehle JR, Sanders WJ. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(7):1542-1545.
- [20] van der Paardt AF, Wilffert B, Akkerman OW, et al. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis [J]. Eur Respir J, 2015, 46(2): 444-455. DOI: 10.1183 / 09031936.00147014.
- [21] Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(4):479-503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x.
- [22] Van der Paardt AL, Akkerman OW, Gualano G, et al. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. Eur Respir J, 2017, 49(3): 1-4. DOI: 10.1183/13993003.01612-2016.
- [23] World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. WHO/HTM/TB/2015.28 [M]. Geneva: World Health Organization, 2015.

(收稿日期:2018-09-20)

(本文编辑:李文慧)