

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211484

· 论 著 ·

含贝达喹啉方案治疗耐多药/广泛耐药结核病中期疗效前瞻性队列研究

裴 异¹, 陈检才², 封文军¹, 杨晓云¹, 黄云辉¹, 何 芳¹, 胡羽萌¹, 雷丽萍¹, 施 利¹

(1. 南华大学附属长沙中心医院结核病诊疗中心, 湖南 长沙 410007; 2. 郴州市二医院结核科, 湖南 郴州 423000)

[摘要] **目的** 评估含贝达喹啉(BDQ)方案治疗耐多药结核病(MDR-TB)/广泛耐药结核病(XDR-TB)的有效性和安全性,为中国耐药结核病患者使用BDQ提供临床数据支持。**方法** 收集2018年3月—2019年9月某院接受含BDQ治疗方案的结核病患者临床资料,分析患者治疗期间的疗效及不良反应。**结果** 共纳入69例患者,其中10例(14.5%)为XDR-TB;63例(91.3%)完成24周含BDQ治疗,2例在治疗期间分别死于心脏骤停、呼吸衰竭,3例退组,1例失访。39例(56.5%)患者报告了108次不良事件,大部分不良事件被归为1级或2级(75次,69.4%),最常见的3级及以上不良事件为QT间期延长。治疗基线痰培养阳性29例(46.0%),第8、12、24周痰培养阴转率分别为93.1%(27例)、100.0%(29例)、93.1%(27例),2例患者痰培养于24周时复阳;痰培养阴转中位时间为24 d(四分位间距:14~61 d)。52例合并肺部空洞患者中,48例(92.3%)完成24周含BDQ治疗,12、24周空洞闭合率分别为37.5%、64.6%。**结论** 与传统治疗方案相比,24周含BDQ的治疗方案可以提高MDR/XDR-TB患者痰培养阴转率和空洞闭合率,但需重视QT间期的监测管理。

[关键词] 贝达喹啉; 肺结核; 耐多药结核病; 广泛耐药结核病; 不良事件

[中图分类号] R521

Interim efficacy of bedaquiline-containing regimen in treatment of MDR/XDR-TB: a prospective cohort study

PEI Yi¹, CHEN Jian-cai², FENG Wen-jun¹, YANG Xiao-yun¹, HUANG Yun-hui¹, HE Fang¹, HU Yu-meng¹, LEI Li-ping¹, SHI Li¹ (1. Department of Tuberculosis Diagnosis and Treatment, Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha 410007, China; 2. Department of Tuberculosis, Chenzhou Second People's Hospital, Chenzhou 423000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of bedaquiline (BDQ-containing) regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)/extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), and provide clinical data for the use of BDQ in drug-resistant TB patients in China. **Methods** Clinical data of tuberculosis patients receiving BDQ-containing regimen in a hospital from March 2018 to September 2019 were collected, efficacy and adverse reactions during treatment were analyzed. **Results** Sixty-nine patients were enrolled, 10 (14.5%) of whom had XDR-TB, 63 cases (91.3%) completed 24 weeks of BDQ-containing treatment, two patients died of cardiac arrest and respiratory failure during treatment, three were transferred, one was lost to follow-up, 39 patients (56.5%) reported 108 times of adverse events, most adverse events were classified as grade 1 or grade 2 (75 times, 69.4%), and the most common grade 3 and above adverse events were QT interval prolongation. 29 cases (46.0%) were positive in sputum culture at baseline, the negative conversion rates of sputum culture at week 8, 12 and 24 were 93.1% (27 cases), 100.0% (29 cases) and 93.1% (27 cases) respectively, sputum culture of 2 patients returned to positive at week 24; the median time of negative conversion of sputum culture was 24 days (interquartile interval: 14–61 days). Among 52 patients with pulmonary cavity, 48 (92.3%) completed 24 weeks of BDQ-con-

[收稿日期] 2021-05-27

[基金项目] 长沙市科技计划项目(kq1801145);湖南省卫生健康委科研计划项目(20201439)

[作者简介] 裴异(1974-),女(汉族),湖南省长沙市人,主任医师,主要从事肺结核、耐药结核、难治性结核研究。

[通信作者] 施利 E-mail:124463122@qq.com

taining treatment, the cavity closure rates at week 12 and 24 were 37.5% and 64.6% respectively. **Conclusion** Compared with the traditional treatment regimen, BDQ-containing treatment regimen for 24 weeks can improve the negative conversion rate of sputum culture and cavity closure rate in patients with MDR/XDR-TB, but attention should be paid to the monitoring and management of QT interval.

[Key words] bedaquiline; pulmonary tuberculosis; multidrug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; adverse event

我国是普通结核病与耐药结核病高负担国家之一。据世界卫生组织(WHO)估计,2019年我国利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)和耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)新发患者数为6.6万例,仅次于印度,位居全球第二^[1]。MDR-TB治疗疗程长、费用高、不良反应多,预后差^[2-4],被称为“会传染的癌症”。目前全球RR/MDR-TB平均治疗成功率为56%,广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)治疗成功率仅39%。在我国2016年一项队列研究中,仅有52%的RR/MDR-TB患者治愈或完成了18~24个月疗程,XDR-TB的治疗效果则更差^[1]。

贝达喌啉(bedaquiline, BDQ)是一种通过抑制分枝杆菌5'-三磷酸腺苷合成酶而发挥抗菌及杀菌作用的二芳基喌啉类药物^[5],是近45年来第一种上市的抗结核病新药,于2012年在美国上市,主要用于治疗耐药结核病,目前已在全球100多个国家广泛使用。在一项针对MDR/XDR-TB队列的随机II b期试验中,与安慰剂相比,BDQ联合方案24周痰结核分枝杆菌培养阴转率(79% VS 58%)和120周治愈率(62% VS 44%)均有所提高,然而BDQ组的全因死亡率较高^[6-7]。根据以上数据,WHO于2013年建议对BDQ实施积极的药物安全管理和监测^[8]。我国引入BDQ时间相对较晚,对BDQ的研究报道较少,使用经验有限。本研究分析本院含BDQ方案治疗的69例MDR/XDR-TB患者24周临床疗效,为BDQ在我国安全有效地使用提供临床经验和依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入2018年3月—2019年9月30日南华大学附属长沙中心医院收治的结核病患者,随访至2020年3月30日。本研究经本院伦理委员会讨论并批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)有实验室诊

断依据的MDR/XDR-TB患者;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)按照2016版WHO MDR-TB治疗原则,需加入BDQ才可组成有效治疗方案;(4)无明确的心律失常表现,心电图QTc ≤ 450 ms(QTc按心率校正、采用Fridericia公式计算QT值,以下简称QTcF);(5)签署知情同意书。排除标准:(1)有BDQ过敏史;(2)近三个月内参加其他未上市新药临床试验者;(3)有高风险的心脏合并症病史(如室性心律失常,近期心肌梗死等),出现过导致QT间期延长的风险因素;(4)在治疗、随访期间不能按照项目要求服药和监测,不能及时向负责医生报告不良反应。

1.3 治疗方案及BDQ使用 患者的治疗方案由BDQ加背景治疗方案组成,背景方案的制定由本院结核科3名主任医师依据2016版WHO耐药结核病治疗指南的选药原则,结合患者药敏结果、既往用药史及药物耐受性情况并经集体讨论后确定。BDQ通用名为富马酸BDQ片(Bedaquiline Fumarate Tablets),100 mg/片;药品批号为TMCl8021A,由全球药物机构(Global Drug Facility, GDF)捐赠。按照推荐剂量予BDQ 400 mg口服,一次/日,持续2周;然后200 mg,3次/每周(每次服药至少间隔48 h),持续22周,总疗程24周。

1.4 治疗结果评估

1.4.1 有效性评估 在治疗前1周,治疗第2、4周,之后每4周一次对患者痰标本进行分枝杆菌快速培养,直至疗程结束。以治疗24周内痰培养阴转为主要疗效指标,以痰菌阴转时间及肺部空洞闭合为次要疗效指标。培养阴转是指治疗基线时痰培养阳性,治疗期间至少连续两次痰培养为阴性,且每次间隔28 d以上。培养阴转时间是指患者出现培养阴转后从基线到首次转阴的时间。肺部病灶转归评估:(1)完全吸收;(2)显著吸收,病灶吸收面积 \geq 原病灶1/2;(3)吸收,病灶吸收面积 $<$ 原病灶1/2;(4)不变,病灶无明显改变;(5)恶化,病灶扩大或播散。

1.4.2 安全性评估 治疗期间监测患者血常规、尿常规、肝肾功能、电解质、心电图及不良事件(adverse event, AE)。出现450 ms \leq QTc间期 $<$ 500 ms时,

每周复查一次心电图;大于 500 ms 时停用 BDQ,每周复查一次,直至恢复 450 ms 以下。出现电解质紊乱症状及 QTcF 间期延长 ≥ 450 ms 时随时复查。治疗前记录听力、视力状态,详细询问近亲中是否有失聪患者,必要时请专科评估;治疗过程中出现相关不适主诉时及时转专科检查。AE 的严重程度按照美国传染病研究所艾滋病部门修改的关于成人和儿童不良事件严重程度分级表最新版本进行分级。

1.4.3 治疗转归评估 24 周治疗结局包括:(1)好转,24 周治疗结束后连续 2 次痰培养阴性,每次间隔至少 28 d,无治疗失败证据。(2)完成疗程,完成 24 周治疗结束后无治疗失败证据。(3)治疗失败,在 24 周治疗结束后痰菌未阴转或阴转后再次出现细菌学阳性。(4)死亡,在治疗过程中由于各种原因所致的死亡。(5)丢失,患者未治疗或者治疗过程中由于任何原因中断治疗连续 2 个月以上。(6)退组,因不良反应中断治疗 2 个月以上。

1.5 资料收集方法 从医院病例系统中收集患者的人口学及临床数据,包括年龄、性别、身高、身体质量指数(body mass index, BMI)、病史和用药、实验室检测结果、AE、病原学和影像学结果以及合并疾病等信息。

1.6 相关定义 MDR-TB 是指结核病患者感染的分枝杆菌经体外药敏试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药;准广泛前耐药(Pre-XDR-TB)是指结核病患者感染的分枝杆菌经体外药敏试验证实耐多药(至少同时对异烟肼和利福平耐药)的基础上对 1 种氟喹诺酮类或 1 种二线注射类抗结核药物耐药;XDR-TB 是指结核病患者感染的分枝杆菌经体外药敏试验证实耐多药的基础上至少同时对 1 种氟喹诺酮类和 1 种二线注射类抗结核药物耐药。

1.7 资料统计方法 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。分类变量以频率和百分比表示,连续变量以中位数和四分位数间距表示(interquartile range, IQR)。分类变量的比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率检验,连续变量的比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 共纳入 69 例经培养确诊的 MDR/XDR-TB 患者,男性 51 例,中位年龄 39(27, 51)岁, BMI 中位数 19.0(17.3~21.2) kg/m^2 。

MDR-TB、preXDR-TB、XDR-TB 患者比率分别为 46.4%、39.1%、14.5%,33 例患者在治疗基线时培养呈阳性。所有患者均患有肺结核,其中 10 例合并肺外结核,52 例合并肺部空洞。在二线药物治疗史方面,使用氟喹诺酮类药物、利奈唑胺和二线注射剂超过 3 个月的患者分别有 29、13、32 例。21 例患者至少合并一种疾病(1 例患者同时合并冠心病和糖尿病,1 例患者同时合并糖尿病和乙型病毒性肝炎)。根据 WHO 2019 年更新的 RR/MDR-TB 治疗指南,使用 A 组药物氟喹诺酮类和利奈唑胺的患者各 63 例,分别有 44、60 例患者接受了 B 组药物氯法齐明和环丝氨酸的治疗,分别有 46、40 例患者接受了 C 组丙硫异烟胺和二线注射剂治疗,患者治疗方案中使用的药物平均种数为 6.14(5,8)种。见表 1。

2.2 痰培养阴转情况及疗效 63 例(91.3%)完成了 24 周治疗,其中 29 例(46.0%)入组时痰培养阳性,BDQ 治疗 2、4、8 周时痰培养阴转率分别为 69.0%(20 例)、75.9%(22 例)、93.1%(27 例),12 周时痰培养阴转率均为 100.0%(29 例);24 周时 2 例复阳,痰培养阴转率为 93.1%(27 例)。痰菌阴转中位时间为 24(14,61)d。36 例入组时痰培养阴性患者在治疗期间痰菌均保持阴性。10 例合并 2 型糖尿病的患者中,6 例(60.0%)在入组时培养为阳性,24 周治疗后均实现痰菌阴转。52 例合并肺部空洞的患者中,48 例(92.3%)完成了 24 周的治疗,12、24 周时肺部空腔闭合率分别为 37.5%(18 例)、64.6%(31 例)。1 例 32 岁患者 1 年前因咳嗽、咳痰、发热和咯血就诊,诊断为肺结核、支气管结核,予一线抗结核药物治疗 1 年后症状无缓解,痰涂片及培养仍阳性,表型药敏结果提示为 XDR-TB,纳入 BDQ 治疗组,其背景方案为:莫西沙星、利奈唑胺、氯法齐明、环丝氨酸、丙硫酰胺、吡嗪酰胺。治疗基线时其右下肺可见 4.6 cm \times 2.9 cm 空洞(见图 1a),治疗 4 周后症状缓解,治疗 12 周后空洞明显缩小(见图 1b),治疗 24 周后空洞闭合(见图 1c)。

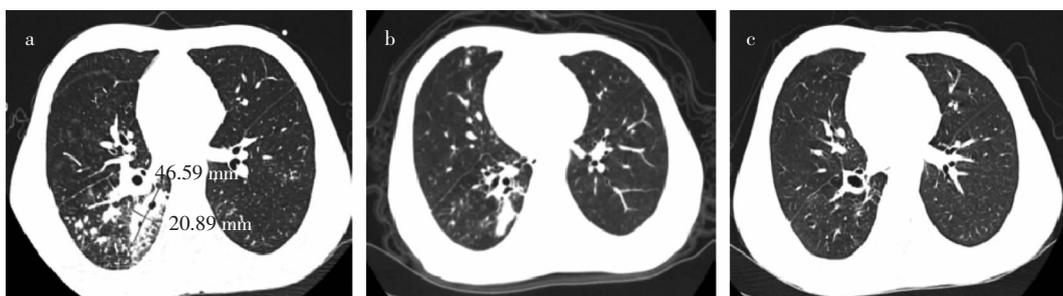
61 例患者好转或完成 24 周治疗,获得良好转归;8 例患者(11.6%)在 24 周治疗期间出现不良结局,其中 2 例患者分别因心脏骤停、呼吸衰竭死亡,3 例患者因不良反应退组,1 例患者失访,2 例患者治疗失败(1 例合并支气管瘘患者痰菌在第 4 周时阴转,但在 24 周时复阳;另 1 例患者仅规律服用 BDQ,未规律服用背景方案药物,痰菌在阴转 16 周后复阳)。

表 1 69 例 MDR/XDR-TB 患者治疗基线特征

Table 1 Baseline characteristics of treatment of 69 patients with MDR/XDR-TB

项目	例数	比率(%)	项目	例数	比率(%)
男性	51	73.9	病变部位		
年龄≥35 岁	37	53.6	仅肺部结核	59	85.5
BMI<18.5 kg/m ²	31	44.9	合并肺外结核	10	14.5
合并疾病			肺部空洞		
心脏病	4	5.8	无空洞	17	24.6
糖尿病	10	14.5	合并单侧空洞	22	31.9
病毒性肝炎 [#]	10	14.5	合并双侧空洞	30	43.5
耐药类型			背景方案		
MDR-TB	32	46.4	莫西沙星	62	89.9
PreXDR-TB	27	39.1	左氧氟沙星	1	1.4
XDR-TB	10	14.5	利奈唑胺	63	91.3
结核病病程(年)			氯法齐明	44	63.8
<1	17	24.7	环丝氨酸	60	87.0
1~	33	47.8	乙胺丁醇	5	7.2
≥5	19	27.5	吡嗪酰胺	22	31.9
二线药物治疗史			丙硫异烟胺	46	66.7
使用氟喹诺酮类≥3 个月	29	42.0	阿米卡星	28	40.6
使用利奈唑胺≥3 个月	13	18.8	卷曲霉素	12	17.4
使用二线注射剂≥3 个月	32	46.4	对氨基水杨酸	10	14.5
基线痰培养阳性	33	47.8	帕司烟肼	10	14.5

注：# 表示为甲型病毒性肝炎和/或乙型病毒性肝炎。



注：a 为治疗基线时，右下肺可见 4.6 cm×2.9 cm 空洞；b 为治疗 12 周后空洞明显缩小；c 为治疗 24 周后空洞闭合。

图 1 1 例 32 岁 XDR-TB 患者 24 周治疗期间肺部 CT 检查结果

Figure 1 Pulmonary CT findings of a 32-year-old XDR-TB patient during 24 weeks of treatment

2.3 AE 发生情况 69 例患者中,39 例(56.5%)患者报告了 108 次 AE,大部分 AE 被归为 1 级或 2 级(75 次,69.4%),最常见的 AE 为 QT 间期延长、周围神经病变和肝毒性,最常见的 3 级及以上 AE 为 QT 间期延长,10 例患者报告了 21 次。18 例患者报告了 44 次(40.7%)与 BDQ 相关的 AE。3 例患者分别在入组后第 8 周、20 周和 24 周出现 QT 间期>500 ms,第 8 周出现 QT 间期>500 ms 患者

未停用 BDQ,第 20 周出现 QT 间期>500 ms 患者 QT 间期恢复正常后继续使用 BDQ,第 24 周出现 QT 间期>500 ms 患者发生在 24 周复查时,已服用完 24 周 BDQ。2 例患者出现晕厥,其中 1 例患者 QTcF 较基线延长 19 ms,且合并频繁的多灶性室性早搏,不排除与 BDQ 相关,永久停用 BDQ 治疗;另 1 例患者因抗利尿激素不当综合征而晕厥,考虑与 BDQ 不相关,患者症状好转后继续服用 BDQ。2 例

患者分别因丙硫异烟胺、吡嗪酰胺引起的肝损伤而暂停 BDQ 治疗,肝功能好转后继续恢复使用。在 2 例死亡的患者中,1 例患者合并肺心病,于 16 周时在家因心脏骤停死亡,无法确定是否与 BDQ 相关;另 1 例患者 19 周时因细菌感染导致呼吸衰竭死亡,

死因与 BDQ 无相关性。所有与 BDQ 相关的 AE 中,除了 QT 间期延长和频繁的多灶性室性早搏外,未报告其他的与 BDQ 相关的 3 级及以上 AE。见表 2。

表 2 69 例患者 24 周治疗期间发生的 108 次 AE 分类

Table 2 Classification of 108 adverse event in 69 patients during 24 weeks of treatment

AE 类型	发生次数	比率(%)	AE 类型	发生次数	比率(%)
分级			周围神经病变	16	14.8
1 级或 2 级	75	69.4	关节痛	1	0.9
3 级及以上	33	30.6	咳血	4	3.7
AE 可能由 BDQ 引起	44	40.7	晕厥	2	1.9
导致 BDQ 治疗中断	6	5.6	癫痫	1	0.9
中断后重启 BDQ 治疗	3	2.8	精神症状	1	0.9
视神经炎	2	1.9	电解质紊乱	1	0.9
耳毒性和前庭功能障碍	2	1.9	心电图异常*	42	38.9
胃肠道反应	7	6.5	QTcF 较基线延长 ≥ 60 ms	18	16.7
肝毒性	14	12.9	QTcF ≥ 500 ms	3	2.8
肾毒性	4	3.7	心律失常	1	0.9
血液系统毒性	5	4.6	死亡	2	1.9
皮疹	4	3.7			

注: * 表示分类中只列出了 3 级及以上心电图异常。

因莫西沙星、氯法齐明均已被证实能够导致 QT 间期延长,进一步分析背景方案中使用上述两种药物的患者 QT 间期变化。69 例患者中,37 例(53.6%)患者在背景方案中联合使用莫西沙星和氯法齐明(BDQ-莫西沙星-氯法齐明组),25 例(36.2%)患者仅使用莫西沙星而未使用氯法齐明(BDQ-莫西沙星组),7 例(10.2%)患者仅使用氯法齐明而未使用莫

西沙星(BDQ-氯法齐明组),三组患者 QTcF 的基线均值分别为(408.2 \pm 30.0)、(415.1 \pm 31.0)、(407.9 \pm 15.0)ms,三组患者 QTcF 的基线均值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 24 周治疗期间,三组患者中出现 QTcF >450 ms、 ≥ 500 ms 及延长 ≥ 60 ms 患者比例比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3。

表 3 三组患者 24 周治疗期间 QT 间期延长情况

Table 3 QT interval prolongation of three groups of patients during 24 weeks of treatment

组别	0 周基线 QTcF(ms)	至少一次 QTcF >450 ms		QTcF 较基线增加 ≥ 60 ms		至少一次 QTcF ≥ 500 ms	
		例数	比率(%)	例数	比率(%)	例数	比率(%)
BDQ-莫西沙星-氯法齐明组($n=37$)	408.2 \pm 30.0	22	59.5	8	21.6	2	5.4
BDQ-莫西沙星组($n=25$)	415.1 \pm 31.0	9	36.0	2	8.0	0	0.0
BDQ-氯法齐明组($n=7$)	407.9 \pm 15.0	5	71.4	2	28.6	1	14.3
χ^2	2.357	4.448		2.813		3.627	
P	0.308	0.108		0.245		0.163	

3 讨论

中国耐药结核病患者数较多,但中国使用 BDQ 新药治疗耐药结核病的时间较晚,目前国内含 BDQ 方案治疗耐药结核病患者的有效性和安全性临床研究及报道较少。本研究隶属 BDQ 在我国上市后的 IV 期临床研究,主要观察 69 例患者在 24 周 BDQ 治疗期间的有效性及安全性。

韩国研究^[9]报道,使用 BDQ 治疗 MDR/XDR-TB,患者 6 个月痰菌阴转率为 80%($n=21$);另一项来自法国、格鲁吉亚、亚美尼亚和南非的多中心研究^[10]结果显示,患者 6 个月痰菌阴转率为 78%($n=537$)。在本研究中,29 例完成 24 周 BDQ 治疗的痰培养基阳性患者中,27 例患者实现痰菌阴转,痰菌阴转率达 93.1%,高于国外研究结果。2 例患者痰菌 24 周时复阳,其中 1 例患者在第 12 周时痰菌阴转,但在 12 周后仅规律服用 BDQ,未规律服用背景方案中其他药物,导致在 24 周时痰菌复阳,提示患者服药依从性对治疗结局有重要影响,在治疗过程中应加强对患者服药依从性宣教;另 1 例患者合并支气管胸膜瘘,该患者在第 8 周时痰菌阴转,但因支气管胸膜瘘病情较重,其痰菌在 24 周时复阳,提示对于合并胸膜瘘患者,应适时适当的加以外科干预改善治疗结局。早期痰菌阴转可降低耐药结核分枝杆菌传播风险,对控制结核病意义重大,但痰菌阴转时间的快慢主要取决于基线治疗方案。本研究中,得益于大部分患者同时还接受了 2019 版 WHO 最新指南^[11]中推荐的核心药物联合治疗(如莫西沙星、利奈唑胺、环丝氨酸和氟法齐明)。患者痰菌阴转中位时间为 24(14,61)d,短于印度、美国及欧洲和非洲的多中心研究^[12-14]报道结果。

在 BDQ IIb 期试验中,BDQ 组患者的全因死亡率高于对照组^[6],因此对使用 BDQ 安全性的担忧伴随 BDQ 治疗全过程。本研究中,2 例患者死亡,全因死亡率 2.9%,低于 IIb 期试验全因死亡率^[6]。2 例死亡患者均为女性,1 例患者在入组 19 周时因合并重症肺炎导致呼吸衰竭死亡,分析死因与 BDQ 无关;另 1 例患者肺结核反复治疗,左肺毁损并右肺巨大空洞,并发肺源性心脏病,入组时轻微体力活动受限,入组后症状逐步改善,其在治疗 12 周时复查肺部 CT 提示右肺空洞显著吸收,但不幸于 16 周时在家中突发心脏骤停死亡,因患者为突发死亡,且死于家中,故对其死因无法进行详细分析。导致 QT

间期延长是 BDQ 最常见和最主要的 AE^[13],与 BDQ 相关的 QT 间期延长在本研究中也最为常见。然而,本研究患者背景方案中同时使用了可导致 QT 间期延长的药物如莫西沙星^[15]和氟法齐明^[16]比例较高,故无法全面评估单用 BDQ 对 QT 间期延长的影响。莫西沙星和左氧氟沙星均属于氟喹诺酮类药物,为 2019 版 WHO 推荐的治疗 RR/MDR-TB A 组核心药物之一。莫西沙星抗结核病效果强于左氧氟沙星,但莫西沙星可导致 QT 间期延长,因此不建议与 BDQ 联合使用^[8]。在本研究中,纳入的患者或因耐药程度高,或因既往已反复使用二线药物治疗,或因不良反应而对其他药物耐受性差和(或)存在用药禁忌证,患者均面临治疗难度大,药物选择性小的困局。为提高患者治疗效果,结合患者药敏结果、既往用药史,在充分评估患者 QT 间期延长风险的前提下,优先选择莫西沙星为患者背景方案用药之一,并且在治疗过程中严密监测患者心电图。本研究结果显示,与 BDQ-莫西沙星-氟法齐明组和 BDQ-氟法齐明组患者比较,BDQ-莫西沙星组患者发生 3 级及以上 QT 间期延长的 AE 次数与其他两组患者相比,无明显差别,安全性在可接受范围。因此,为提高患者治愈率,经患者 QT 间期延长风险评估后,在密切监测患者 QT 间期情况下,是否应推荐莫西沙星与 BDQ 联合使用,而不是左氧氟沙星,但因本研究样本量较小,尚需扩大样本量进一步证实。

研究^[17]发现,糖尿病是肺结核不良愈后的影响因素,可影响肺结核患者痰菌阴转,增加患者复发率和病死率。本研究中,10 例合并糖尿病患者,其中 6 例在治疗基线时培养阳性的患者 24 周治疗结束时均实现痰菌阴转,故合并糖尿病患者使用 BDQ 是否可获得与非糖尿病患者同样满意疗效,此问题值得扩大样本量进一步探索。

本研究还存在以下不足:(1)因本研究纳入的患者病情较为严重或者对某些二线药物过敏,均需加入 BDQ 才能组成有效方案,故为单臂研究,未设置对照组。(2)因耐药结核病治疗疗程较长,大部分患者尚未完成巩固期治疗,故暂无法收集最终结果。(3)样本量较少可能会导致结果的偏差,需扩大样本量证实相关结论。后续将继续追踪本队列的最终治疗结果,并扩大样本量进一步验证。

尽管存在以上局限性,但本研究结果表明,与既往国内 MDR/XDR-TB 治疗方案相比,含 BDQ 方案可提高患者 24 周痰菌阴转率,在安全性方面,需重视与 BDQ 相关的 QT 间期监测管理。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [EB/OL]. (2019-10-15)[2021-04-20]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329368>.
- [2] Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, et al. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(1): 6-14.
- [3] Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes[J]. Eur Respir J, 2013, 42(1): 156-168.
- [4] Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data Meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2013, 42(1): 169-179.
- [5] Chahine EB, Karaoui LR, Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(1): 107-115.
- [6] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(23): 2397-2405.
- [7] Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3271-3276.
- [8] World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance[EB/OL]. [2021-04-20]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf;sequence=1.
- [9] Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, et al. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: safety and efficacy in a Korean subpopulation[J]. Respir Investig, 2020, 58(1): 45-51.
- [10] Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(5): 936-943.
- [11] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[EB/OL]. (2019-03-20)[2021-04-20]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.
- [12] Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug-resistant tuberculosis in India: an interim analysis[J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(1): 29-37.
- [13] Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study[J]. Eur Respir J, 2017, 49(5): 1700387.
- [14] Mase S, Chorba T, Parks S, et al. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): 1010-1016.
- [15] Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications [J]. Cardiology, 2011, 120(2): 103-110.
- [16] Yoon HY, Jo KW, Nam GB, et al. Clinical significance of QT-prolonging drug use in patients with MDR-TB or NTM disease[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(9): 996-1001.
- [17] Lutfiana NC, van Boven JFM, Masoom Zubair MA, et al. Diabetes mellitus comorbidity in patients enrolled in tuberculosis drug efficacy trials around the world: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(7): 1407-1417.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:裴异,陈检才,封文军,等. 含贝达喹啉方案治疗耐多药/广泛耐药结核病中期疗效前瞻性队列研究[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(12): 1102-1108. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211484.

Cite this article as: PEI Yi, CHEN Jian-cai, FENG Wen-jun, et al. Interim efficacy of bedaquiline-containing regimen in treatment of MDR/XDR-TB: a prospective cohort study[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(12): 1102-1108. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211484.