

DOI: 10.12037/YXQY.2024.03-01

世界卫生组织对 BPaLM 方案治疗耐多药结核病指南的解读

段鸿飞（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 结核科，北京 101149）

【摘要】 耐多药结核病仍是人类健康的重大危险因素，近期世界卫生组织推荐贝达喹啉（bedaquiline, Bdq）、普托马尼（pretomanid, Pa）、利奈唑胺（linezolid, Lzd）和莫西沙星（moxifloxacin, Mfx）的 6 个月方案（BPaLM）治疗耐多药结核病。新指南中短程方案适用人群扩大到耐多药结核病患者，而且适用于病变广泛的肺结核和大多数肺外结核，无疑是耐多药结核病治疗的重要事件。本文就 BPaLM 方案的研究历程、适用人群和注意事项作一简要介绍。

【关键词】 耐多药/利福平耐药结核病；短程治疗；世界卫生组织

Interpretation of the World Health Organization guidelines for BPaLM regimens for the treatment of MDR-TB
Duan Hongfei (Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis & Thoracic Tumor Research Institute, Beiguan Street 97, Tongzhou, Beijing 101149, China)
Corresponding author: Duan Hongfei, E-mail: duanhongfei@hotmail.com

【Abstract】 MDR-TB remains a significant risk for human health, and the World Health Organization has recently recommended a 6-month treatment regimen (BPaLM) with bedaquiline (Bdq), pretomanid (Pa), linezolid (Lzd) and moxifloxacin (Mfx) to treat MDR-TB. The new regimen not only extend the short-course program to MDR-TB patients, but also apply to tuberculosis with extensive lesions and most extrapulmonary tuberculosis, which is undoubtedly an important event in the treatment of MDR-TB. This article briefly introduces research history, eligibility, and precautions of BPaLM regimen.

【Keywords】 Multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis; Short-course regimen; World Health Organization

据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）估算，2023 年全球新发肺结核患者 1 060 万例，因结核病死亡人数 130 万，耐多药/利福平耐药结核病（multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB）达 43 万例，而治愈率仅 63%^[1]。MDR/RR-TB 的疗程长（18 个月以上）、治疗成功率低（63%），是结核病防控的难点和重点。2022 年 WHO 发布的耐药结核病治疗指南推荐了全口服、短疗程、适用于更广泛人群的治疗方案，建议对 MDR/RR-TB 患者，给予贝达喹啉（bedaquiline, Bdq）、普托马尼（pretomanid, Pa）、利奈唑胺（linezolid, Lzd）和莫西沙星（moxifloxacin, Mfx）的 6 个月治疗方案（BPaLM）^[2]。新指南中短程方案适用人群扩大到耐多药结核病患者，而且适用于病变广泛的肺结核和大多数肺外结核，无疑是耐多药结核病

治疗的重要事件。

1 BPaLM 方案的研究进展

WHO 推荐 BPaLM 方案主要基于 3 个重要临床试验：Nix-TB、ZeNix 和 TB-PRACTECAL^[3-5]。以往的研究者认为喹诺酮耐药和双肺空洞分别意味着耐药程度重和细菌负荷量大，不适合短程治疗方案，但 2020 年发布的 Nix-TB 研究^[3]显示：来自南非 3 个研究中心的 109 例广泛耐药结核病患者中喹诺酮耐药率高达 65.1%，单侧空洞患者占 47%，双侧空洞占 38%，人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染比例高达 51%。经过贝达喹啉、普托马尼和利奈唑胺（BPaL）方案 6 个月的治疗，治疗成功率高达 90%，无疑大大振奋了研究者对缩短耐多药结核病治疗的信心。基于该研究数据，2019 年 8 月 14 日，美国食品药

通信作者：段鸿飞 E-mail: duanhongfei@hotmail.com

品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准对诊断为广泛耐药肺结核、治疗不耐受或无反应的耐多药结核病的成年人可在直接面视下给予BPaL方案。但研究也发现,使用该方案3级以上不良事件发生率超过1/2,绝大多数与高剂量利奈唑胺(1 200 mg/d)相关^[3]。美国FDA批准BPaL方案有条件上市,这些条件包括开展临床试验探索利奈唑胺的合理疗程和剂量,以及研究普托马尼对生殖系统的影响。

因此,ZeNix研究^[4]以广泛耐药、准广泛耐药和治疗无反应或不能耐受的耐多药结核病患者为研究对象,在贝达喹啉和普托马尼的基础上,使用不同剂量(600 mg/d和1 200 mg/d)、不同疗程(9周和26周)的利奈唑胺,包括利奈唑胺高剂量长程组(1 200 mg/d,疗程26周)、利奈唑胺高剂量短程组(1 200 mg/d,疗程9周)、利奈唑胺低剂量长程组(600 mg/d,疗程26周)和利奈唑胺低剂量短程组(600 mg/d,疗程9周),各组良好转归的比例分别为91.1%(41/45)、87.0%(40/46)、88.9%(40/45)和82.2%(37/45),3级以上不良事件发生率分别为31.1%(14/45)、23.9%(11/46)、20.0%(9/45)和24.4%(11/45)。综合分析有效性和安全性,发现每日使用利奈唑胺600 mg,疗程26周时有效性和安全性最佳^[4]。

Nix-TB^[3]和ZeNix^[4]都没有设计标准方案治疗组作为对照,TB-PRACTECAL^[5]则弥补了这个不足,该研究作为一个Ⅱ/Ⅲ期临床试验,以耐多药结核病患者为研究对象,研究包含标准方案组、BPaL联合莫西沙星组(BPaLM组)、BPaL联合氯法齐明(clofazimine,C组)组(BPaLC)和BPaL组。第一阶段以随机化分组8周液体培养基结核分枝杆菌培养阴转率作为观察终点,第二阶段以随机化分组72周后的不良结局作为观察终点。第一阶段研究发现BPaLM组、BPaLC组和BPaL组痰培养阴转率分别为77%、67%和46%,因此选择BPaLM方案进行第二阶段的研究。第二阶段研究发现,在修改的意向治疗(modified intent-to-treatment,mITT)分析中,BPaLM组和标准方案组分别有11%和48%的患者出现不良结局,

在符合方案(per-protocol,PP)分析中,BPaLM组和标准方案组分别有4%和12%的患者出现不良结局。而且,BPaLM组3级以上不良事件的发生率低于标准方案组(19%和59%)。研究表明,BPaLM方案不仅优于标准治疗方案,也优于BPaLC方案和BPaL方案^[5]。基于以上证据,2022年WHO指南建议:MDR/RR-TB患者优先使用6个月贝达喹啉、普托马尼、利奈唑胺和莫西沙星的治疗方案,而不是9个月或18个月的方案(有条件地推荐,证据确定性很低)^[2]。

2 BPaLM方案的适用人群

考虑到普托马尼潜在的生殖系统毒性,目前不建议BPaLM方案用于儿童、孕妇和哺乳期妇女。由于之前的3个临床试验都纳入了HIV感染者,故HIV感染者可作为BPaLM的目标人群。目前WHO建议BPaLM治疗MDR/RR-TB的适用人群包括:①肺结核患者,以及除中枢神经系统结核病、骨关节结核和播散性结核病外的肺外结核患者。②年龄≥14岁。③对BPaLM方案的任何一个药物不存在过敏。④没有证据对贝达喹啉、利奈唑胺、普托马尼或德拉马尼耐药,或之前使用贝达喹啉、利奈唑胺、普托马尼或德拉马尼不超过4周。如果使用上述药物超过4周,如果排除耐药,也可接受该方案;⑤非XDR-TB;⑥患者未怀孕或哺乳,育龄期妇女接受有效的避孕措施^[2]。

目前指南推荐9个月的短程治疗方案适用人群为喹诺酮敏感的MDR/RR-TB,而且不适合严重肺结核(成人指胸部X线检查示双侧空洞或广泛肺实质病变;15岁以下的儿童指胸部X线检查发现空洞或双侧病变)。如果使用该方案,要求医疗机构不仅具备利福平耐药快速检测能力,还至少具备喹诺酮耐药快速检测能力,由于后者准确性和可及性的问题,影响了9个月短程方案的应用。而BPaLM方案适合更广泛的患者人群,无疑具有更大优势。

但是,以下人群使用BPaLM方案应谨慎:①有心脏病史的患者。包括基线Frideria校正的QT间期(QTcF)超过450 ms、有昏厥发作的心脏病史、严重心律失常、有先天性QTc延长的个人史或家族史、尖端扭转型室性心动过速、缓慢性

心律失常和心肌病。②血红蛋白水平低于 80 g/L 或血小板计数低于 $75 \times 10^9/L$ 。③谷丙转氨酶超过正常上限 3 倍。④3~4 级的周围神经病患者^[2]。

3 BPaLM 方案的疗程和药物调整

指南建议使用 BPaLM 的疗程、剂量和药物调整注意以下问题。

3.1 疗程

指南建议在方案实施期间，如喹诺酮敏感的 MDR-TB，BPaLM 的疗程为 6 个月（26 周）。如果治疗中发现喹诺酮耐药，则停用莫西沙星，给予 BPaL 方案，如果在第 4 个月至第 6 个月期间痰培养阳性，则延长疗程至 9 个月（39 周）。而且，26 周或 39 周的治疗应在 7 个月或 10 个月内完成^[2]。研究者对短程方案普遍的担心在于疗程不足会导致疾病复发，因此，美国疾病预防控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）则建议如第 8 周痰菌未阴转，疗程延长到 39 周。

3.2 剂量调整

在治疗的前 9 周，如有可能，应避免利奈唑胺的剂量调整。但以下情况应调整利奈唑胺的剂量：①出现任何级别的视神经炎，应永久停用利奈唑胺。②对于 2 级周围神经病变，将利奈唑胺的剂量减少到 300 mg/d，并在剂量减少前可停用 1~2 周利奈唑胺。③对于 3 级或 4 级周围神经病变，大多数情况下需要利奈唑胺的永久性停用。如果停药 1~2 周周围神经病变恢复到 2 级，利奈唑胺可以谨慎使用。④3 级或 4 级的骨髓抑制也通常是可逆的，只需 1~2 周的短暂停药，然后将利奈唑胺的剂量减少到每天 300 mg^[2]。

3.3 药物调整

原则上治疗方案不应调整，但以下情况下需要调整为其他抗结核方案：①如果贝达喹啉或普托马尼因药物不良反应需要永久停药，则 BPaLM 方案应调整为其他方案；②如果利奈唑胺在最初连续 9 周的治疗中永久停用，则应调整为其他方案；③如果利奈唑胺在该方案的最后几周停用，且该方案的总剩余时间不超过 8 周，可视为已完成治疗^[2]。

4 特殊人群使用 BPaLM 方案的建议

4.1 低体重患者

尽管 ZeNix TB 试验排除了体质量指数（body

mass index, BMI）小于 17 kg/m^2 的患者，但 TB-PACTECAL 没有该排除标准，167 例（40%）患者的 BMI 小于 17 kg/m^2 。因此，低 BMI 不是启动 BPaLM 方案的绝对禁忌，但应密切监测疗效和不良反应。

4.2 儿童

儿童被排除在 Nix-TB^[3]、ZeNix^[4] 和 TB-PACTECAL 研究^[5] 之外，因此，无法对这一亚组患者进行分析。尽管贝达喹啉、利奈唑胺和氟喹诺酮类药物已用于治疗儿童 MDR/RR-TB，但目前还没有足够多儿童使用普托马尼的证据，故目前建议 14 岁以下 MDR/RR-TB 儿童应使用 9 个月的短程方案。

4.3 人类免疫缺陷病毒感染患者

合并 HIV 感染并非使用 BPaLM 方案的禁忌，但应考虑药物相互作用的问题。抗逆转录病毒药物依非韦伦诱导贝达喹啉和普托马尼的代谢，导致药物浓度降低；利托那韦可能会提高贝达喹啉的药物浓度，增加贝达喹啉相关的不良反应；由于齐多夫定和利奈唑胺均存在周围神经毒性，并且具有骨髓抑制的不良反应，应尽量避免含齐多夫定的艾滋病治疗方案。

4.4 孕妇和哺乳期妇女

BPaLM 方案在孕妇和哺乳期妇女中的安全性尚未明确，对于孕妇和哺乳期妇女，应使用 9 个月的不含丙硫异烟胺的全口服方案，即含贝达喹啉、喹诺酮、利奈唑胺、氯法齐明、吡嗪酰胺、高剂量异烟肼和乙胺丁醇的治疗方案。

5 BPaLM 方案应注意的问题

5.1 及时判断治疗失败

有研究表明，使用 BPaL 方案的患者，治疗 3~4.5 个月后会痰菌阴转^[6]。以下情况需及时调整治疗方案：①治疗效果欠佳。从第 4 个月到治疗结束，患者持续痰培养阳性，则应调整为长疗程的个体化治疗方案。②药物不良反应。如果贝达喹啉或普托马尼因严重毒性作用需永久停药，则需要调整为长疗程的个体化治疗。但如果停用莫西沙星，则可以继续该方案。③新出现的获得性耐药。如果在治疗过程中出现 BPaLM 方案核心药物（莫西沙星除外）的耐药，则需调整为长疗程的治疗方案。

5.2 警惕核心药物的原发性耐药

早在贝达喹啉和德拉马尼用于临床,就有研究者报道了这些药物的原发性耐药。有研究者分析了我国第一次全国结核病耐药基线调查分离MDR-TB菌株的二线药物敏感性,在391株MDR-TB菌株中,德拉马尼、利奈唑胺、氯法齐明和贝达喹啉耐药率分别为3.3%(13/391)、3.8%(15/391)、6.7%(26/391)和7.2%(28/391)^[7]。目前贝达喹啉和利奈唑胺在全球使用已超过10年,应警惕贝达喹啉和利奈唑胺耐药进一步传播的风险。既往暴露于德拉马尼可能存在普托马尼的交叉耐药,暴露于氯法齐明可能存在贝达喹啉的交叉耐药。由于表型药敏试验的可及性问题,通过全基因组测序或靶向测序监测*Rv0678*基因、*pepQ*基因和*rplC*基因等耐药基因可能对及时发现耐药有一定可行性。但不可否认,目前抗结核新药的表型药物敏感性与耐药相关基因突变的关联性不高是制约分子检测在临床应用的最大挑战,对新药耐药机制的解析将有助于开发敏感度更高的分子诊断技术。

5.3 注意监测治疗中的获得性耐药

指南认为,如果在治疗过程中出现除莫西沙星外的核心药物耐药,应判断为治疗失败。因此,应密切监测治疗中获得性耐药的发生。有研究认为贝达喹啉在干酪组织的药物浓度偏低,而普托马尼对结核分枝杆菌谱系1野生株的最低抑制浓度升高,如喏诺酮耐药的MDR/RR-TB患者使用BPaL方案,贝达喹啉早期未充分分布于肺组织,存在着利奈唑胺单药治疗的风险,尤其是细菌负荷量大的患者更容易发生获得性耐药^[8]。最新发布的TB-PRACTECAL最终研究结果发现,标准方案治疗组未发生复发,但BPaL组、BPaLC组和BPaLM复发病例分别为3例、5例和1例,不排除复发是由于抗结核药物组织分布不均一导致的获得性耐药^[9]。

5.4 持续探索符合中国国情的短程治疗方案

我国相较全球存在喏诺酮耐药率较高的问题,是未来使用方案的重要挑战。尽管世界卫生组织指南中已经推荐BPaLM用于耐多药结核病的治

疗,但是也应认识到该方案潜在的风险。由于药物可及性的问题,中国尚未应用该方案,但该方案是目前最短的耐多药结核病治疗方案,同时代表着耐多药结核病治疗最领先的方向,研究者应积极探索、认真求证,持续研究适合中国国情的耐多药结核病治疗方案。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2023 [R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [R/OL]. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
- [3] CONRADIE F, DIACON AH, NGUBANE N, et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 893-902.
- [4] CONRADIE F, BAGDASARYAN TR, BORISOV S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2022, 387(9): 810-823.
- [5] NYANG'WA BT, BERRY C, KAZOUNIS E, et al. TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2022, 387(25): 2331-2343.
- [6] SOLANS BP, IMPERIAL MZ, OLUGBOSI M, et al. Analysis of dynamic efficacy endpoints of the Nix-TB Trial [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(11): 1903-1910.
- [7] GUIRONG WANG, GUANGLU JIANG, WEI JING, et al. Prevalence and molecular characterizations of seven additional drug resistance among multidrug-resistant tuberculosis in China: A subsequent study of a national survey [J]. J Infect, 2021, 82(3): 371-377.
- [8] VAN RIE A, WALKER T, DE JONG B, et al. Balancing access to BPaLM regimens and risk of resistance [J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(10): 1411-1412.
- [9] NYANG'WA BT, BERRY C, KAZOUNIS E, et al; TB-PRACTECAL team. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial [J]. Lancet Respir Med, 2023, S2213-2600(23): 00389-00392.

收稿日期: 2024-01-18

修回日期: 2024-02-09

本文编辑: 高超 潘麒羽