



中国防痨杂志
Chinese Journal of Antituberculosis
ISSN 1000-6621, CN 11-2761/R

《中国防痨杂志》网络首发论文

题目: 世界卫生组织《关于耐药结核病治疗关键性修订的快速通告》解读
作者: 王煜童, 刘宇红
DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240422
收稿日期: 2024-09-24
网络首发日期: 2024-09-27
引用格式: 王煜童, 刘宇红. 世界卫生组织《关于耐药结核病治疗关键性修订的快速通告》解读[J/OL]. 中国防痨杂志.
<https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240422>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 标准解读 •

世界卫生组织《关于耐药结核病治疗关键性修订的快速通告》解读

王煜童^{1, 2} 刘宇红^{1, 2}

基金项目：北京卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目（学科带头人-03-11）；北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划（DFL20191601，DFL20221401）

作者单位：¹首都医科大学附属北京胸科医院，北京 101149；²北京市结核病胸部肿瘤研究所，北京 101149

通信作者：刘宇红，Email: liuyuhong0516@126.com



【摘要】 2024 年 6 月，世界卫生组织发布了《关于耐药结核病治疗关键性修订的快速通告》，基于新的临床试验依据，推荐了一种新的 6 个月的基于 BPaL 的同左氧氟沙星或氯法齐明或两种药物联用的方案，以及一组用于治疗对氟喹诺酮类药物敏感的耐多药/利福平耐药结核病的 9 个月方案，目的在新版耐药结核病治疗指南正式发布之前，就主要更新内容进行通告。本文对该通告中的主要更新内容进行解读，供相关领域专业人员参考。

【关键词】 结核；抗药性；治疗应用；总结性报告(主题)

doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240422

Interpretation of World Health Organization's *Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication*

Wang Yutong^{1,2}, Liu Yuhong^{1,2}. ¹Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China;

²Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: Liu Yuhong, Email: liuyuhong0516@126.com

【Abstract】 In June 2024, the World Health Organization issued *Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication*, recommending a new 6-month BPaL-based regimen with levofloxacin or Clofazimine or both, based on new clinical trial evidence. And a nine-month protocol for the treatment of multidrug-/rifampicin-resistant tuberculosis that is fluoroquinolone-sensitive, with the aim of notifying major updates ahead of the official release of the new guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis. This article interprets the main updates in the notice for the reference of professionals in related fields.

【Key words】 Tuberculosis; Drug resistance; Therapeutic uses; Consensus development conferences as topic

【Fund program】 Beijing Municipal Health Commission High Level Public Health Talent Construction Project (Discipline Leader 03-11); Beijing Hospitals Authority Ascent Plan (DFL20191601, DFL20221401)

结核病仍是全球公共卫生安全的重大威胁，也是最致命的传染病之一。据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）估算，2022 年全球新发结核病病例约 1060 万例，死亡病例约 130 万例，约 41 万例罹患耐多药/利福平耐药结核病（multidrug-/ rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB）^[1]。然而，全球只有 18 万例 MDR/RR-TB 患者被各国报告并纳入治疗。近年来，随着贝达喹啉、德拉马尼、普托马尼、利奈唑胺这样的新型和老药新用抗结核药物的使用，抗结核注射剂逐渐被口服药物取代，治疗疗程逐渐缩短^[2]，MDR/RR-TB 患者的治疗成功率得到了较大的提高。全球 2021 年开始治疗的 MDR/RR-TB 患者队列中，治疗成功率达到 63%，较 2012 年的 50%显著改善。

2024 年 6 月，WHO 发布了《Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: Rapid communication》（《关于耐药结核病治疗关键性修订的快速通告》，以下简称“快速通告”）^[3]，在 2025 年第一季度新版耐药结核病治疗指南正式发布之前，就主要的更新内容进行通告，便于国家结核病防治规

划(National TB Program,NTP)和相关方提早计划和准备。“快速通告”基于在南非开展的 BEAT-Tuberculosis 临床试验(NCT04062201)的结果,推荐了一种6个月的基于BPaL的同左氧氟沙星(Lfx)或氯法齐明(Cfz)或两种药物联用的方案;基于无国界医生组织(MSF)牵头开展多国多中心临床试验的 endTB(NCT02754765)的结果,提出一组(3种)用于治疗对氟喹诺酮类药物(FQs)敏感的MDR/RR-TB患者的9个月方案。笔者针对“快速通告”中主要更新内容进行概括和解读。

一、当前 WHO 耐药结核病治疗指南的核心内容

本次“快速通告”之前,WHO于2022年发布的《整合版指南模块四:耐药结核病治疗指南及其实施手册》是各国遵循、执行的治疗MDR/RR-TB的指南性文件^[2]。该指南推荐3种针对MDR/RR-TB的治疗策略,即:(1)6个月的含贝达喹啉(Bdq)、普托马尼(Pa)、利奈唑胺(Lzd)和莫西沙星(Mfx)的BPaL/BPaLM方案,作为一种新型有效的方案,BPaLM被WHO推荐治疗MDR/RR-TB患者。(2)WHO建议对于MDR/RR-TB且已经排除FQs耐药的患者使用两种9个月含贝达喹啉的全口服方案。(3)对于严重的耐药结核病患者[如广泛耐药结核病(extensive drug-resistant tuberculosis,XDR-TB)],或不符合短疗程方案纳入标准,或短疗程方案治疗失败的患者,可以使用个体化长疗程治疗方案。然而,我国因为缺少普托马尼,导致WHO2022年版指南大力推广的BPaLM短程方案在我国无法执行^[4]。

二、主要更新内容及循证依据

(一) 推荐了1个新的6个月方案(6BDLLfxC方案)

WHO建议启用1个新的6个月的贝达喹啉、德拉马尼、利奈唑胺(600 mg)、左氧氟沙星及氯法齐明方案(6BDLLfxC方案),用于治疗氟喹诺酮类耐药或敏感的MDR/RR-TB患者(有条件的推荐,证据信度非常低)。该方案的适用条件为:(1)MDR/RR-TB患者;(2)既往未暴露于方案中的药物(定义为适用少于1个月);(3)既往使用时间超过1个月,若暴露的药物排除了耐药可能,仍可以使用本方案;(4)可以在规划条件下使用。对于确诊MDR/RR-TB的患者无法确定FQ是否耐药,应该立即启用6BDLLfxC方案治疗(只要没有FQs药物敏感性试验结果,就应该将左氧氟沙星和氯法齐明保留在方案中)。如疗程期间显示患者FQs敏感去除方案中的氯法齐明,继续BDLLfx方案治疗;显示FQs耐药的则去除左氧氟沙星,继续BDLC方案治疗;对于无法获得FQs药物敏感性试验结果的患者,则继续BDLLfxC方案治疗。

该方案基于一项在南非开展的开放标签、多中心、随机对照、III期临床试验(BEAT-Tuberculosis clinical trial in South Africa,NCT04062201),与南非NTP正在使用的含贝达喹啉的9个月全口服方案进行对照,评估6BDLLfxC方案的有效性、安全性及治愈成功率。该试验分别统计疗程结束时治疗成功的患者比例;治疗结束后随访76周末治疗成功的患者比例;治疗期间发生3级及以上不良事件的比例。主要纳入人群为:(1)签署知情同意;(2)6岁以上儿童、青少年和成人,包括妊娠和哺乳期妇女;(3)体质量16 kg及以上;(4)12岁以上青少年和成人必须有近3个月实验室药物敏感性试验结果,确诊为MDR/RR-

TB；（5）6~12 岁儿童可以实验室确认的 MDR/RR-TB，或者是临床诊断的 MDR/RR-TB；（6）如 HIV 阳性，同意接受抗病毒治疗。主要排除了：（1）服用方案中的二线药物（贝达喹啉、利奈唑胺、氯法齐明、氟喹诺酮类药物、德拉马尼）超过 28 d；（2）研究者判断存在严重肺外结核的患者不能参与研究；（3）无法口服药物；（4）QTcF 大于 480 ms；（5）重大的实验室检测异常或心电图检查异常；（6）存在 3~4 级的周围神经病变；（7）对方案中的药物过敏；该实验在 2024 年 4 月 15 日完成 402 例受试者纳入，然而结果尚未发表，结果经过 WHO 指南制定小组（Guideline Development Group, GDG）审阅，作为 6BDLLfxC 方案的主要循证依据。

由于该方案的构成药物已经被推荐在所有患者人群中广泛使用，且该临床试验的证据指出该方案在符合适应证的 MDR/RR-TB 及准广泛耐药结核病（pre-XDR-TB）患者（不考虑他们 HIV 感染状况）中可能是安全、有效的。同时，该试验对象包括儿童、未成年人、妊娠期及哺乳期女性，更说明了这一方案在这些人群中使用的可能性。所以，该临床试验提供的证据将支持这一新方案被推荐在规划条件下治疗多个不同患者人群中。

（二）推荐了 1 组（3 个）新的 9 个月方案（BLMZ、BLLfxCZ 及 BDLLfxZ）

WHO 推荐使用 3 种 9 个月全口服方案（即：BLMZ、BLLfxCZ 及 BDLLfxZ）取代目前推荐的长程（≥18 个月）方案，用于治疗 FQs 敏感的 MDR/RR-TB 患者。3 种方案的优先顺序：BLMZ>BLLfxCZ>BDLLfxZ（有条件推荐，证据信度非常低）。该方案适用条件为：（1）MDR/RR-TB 的患者；（2）确认 FQs 敏感；（3）既往未暴露于方案中的药物（定义为适用少于 1 个月）；（4）既往使用时间超过 1 个月，若暴露的药物排除了耐药可能，仍可以使用本方案；（5）可以在规划条件下使用。

该方案基于一项由 MSF 牵头开展的多国、多中心、III 期、随机对照、非劣设计的 endTB Trial 试验，评估了 5 组由新药、老药新用药物组成的全口服、9 个月短程方案（即：BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ、DCLLfxZ 及 DCMZ）治疗 MDR-TB 的有效性和安全性。该试验纳入标准为：（1）肺结核，RR-TB，FQs 敏感；（2）大于等于 15 岁；（3）妊娠试验阴性；（4）知情同意。该方案包含 7 个国家 12 个研究点，在 endTB 临床试验中，每个试验方案都被拿来同目前 WHO 推荐的长程（≥18 个月）全口服含贝达喹啉方案进行比较。共纳入 754 例受试者（9BLMZ：127 例；9BLLfxCZ：124 例；9BDLLfxZ：128 例；9DCLLfxZ：125 例；9DCMZ：120 例，以及对照组：120 例），数据集覆盖人群包括重症结核病患者、HIV 感染者、未成年人及少数妊娠期女性^[5]。最终安全性分析数据 745 例患者，mITT（modified intent-to treat）分析 696 例患者，PP（Per-protocol）分析 559 例患者，在 mITT 人群中，对照组治疗成功率为 80.7%，9BLMZ、9BLLfxCZ、9BDLLfxZ、9DCLLfxZ 及 9DCMZ 组治疗成功率分别为 89.0%、90.4%、85.2%、78.8%及 85.9%。在 PP 人群中，对照组治疗成功率为 95.9%，9BLMZ、9BLLfxCZ、9BDLLfxZ、9DCLLfxZ 及 9DCMZ 组治疗成功率分别为 95.9%、95.8%、94.2%、85.4%及 88.2%。与对照组相比，前三组方案（即：BLMZ、BLLfxCZ 及 BDLLfxZ）均获得非劣效或优效的结果。该试验大部分

患者均出现任意不良事件，对照组有 16.7% 的患者出现严重不良事件，5 个试验组严重不良事件发生率均低于对照组（9BLMZ、9BLLfxCZ、9BDLLfxZ、9DCLLfxZ 及 9DCMZ 组严重不良事件发生率分别为 14.3%、13.1%、15.8%、14.5% 及 16.7%）。由此可见，与对照组相比，试验组均表现出良好的安全性和治疗成功率。同时，endTB 临床试验提供的证据支持推荐这些方案在规划条件下应用于儿童、未成年人、妊娠期及哺乳期女性这样的人群中治疗 MDR/RR-TB。

因此，GDG 认为对于符合适应证的确认对 FQs 敏感的 MDR/RR-TB 患者，3 种 9 个月全口服方案（即：BLMZ、BLLfxCZ 及 BDLLfxZ）可能是安全有效的，并可以取代疗程 ≥ 18 个月的长程方案。不推荐启用 DCLLfxZ 及 DCMZ 方案，它们未获得非劣效或优效的结果。然而对于无法耐受贝达喹啉的患者，DCLLfxZ 及 DCMZ 方案提供了可选择的 9 个月方案的可能。由于临床上快速获得 FQs 的药物敏感性结果没有普及，3 种 9 个月全口服方案（即：BLMZ、BLLfxCZ 及 BDLLfxZ）进一步推行可能面临挑战。

三、总结

结核病，特别是 MDR/RR-TB 是我国及全球结核病防治的重要难题之一。“快速通告”是 MDR/RR-TB 治疗方案短化进程的强势推进，一次性推荐了 1 个新 6 个月方案和一组（3 个）新 9 个月方案，本次更新之后，对于耐药结核病的 6 个月治疗方案将由 1 种变为 2 种，9 个月治疗方案将由 1 种变为 4 种，无论是 6 个月的超短程方案还是 9 个月的短程方案都极大的丰富了。新方案基于现有的、广泛应用的、普遍可及的抗结核药物，临床研究的证据包括了 HIV 感染人群、儿童/青少年、妊娠和哺乳人群等，相较于既往方案更贴近临床实际和“规划”场景，相较于 2022 年推出的 BPaLM 方案可行性更强，前景更好。WHO 更新的整合版指南及其实施手册预计于 2025 年第一季度发布，指南将包含更详细的临床试验循证依据，并且对于患者选择、不同治疗策略的优先选择、方案设计和调整、药物选择及剂量、患者管理、疗效评估、规划监测和评价等进行更详细的说明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 王煜童：起草文章；刘宇红：对文章的知识性内容作批评性审阅、指导

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [2] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization, 2022.

[3] World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.

[4] 段鸿飞. 世界卫生组织对 BPaLM 方案治疗耐多药结核病指南的解读. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2024, 16(3):1-4. doi:10.12037/YXQY.2024.03-01.

[5] Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Nine-month, all-oral regimens for rifampin-resistant tuberculosis. medRxiv, 2024. doi: 10.1101/2024.01.29.24301679.

(收稿日期: 2024-09-24)

(本文编辑: 李敬文)

