



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病化学治疗指南修订的取舍

同济大学附属上海市肺科医院
上海市结核（肺）重点实验室

肖和平 唐神结

2013.10.12

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病最新流行情况



上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL

FIGURE 2.16 Progress in global coverage of data on drug resistance, 1994-2011

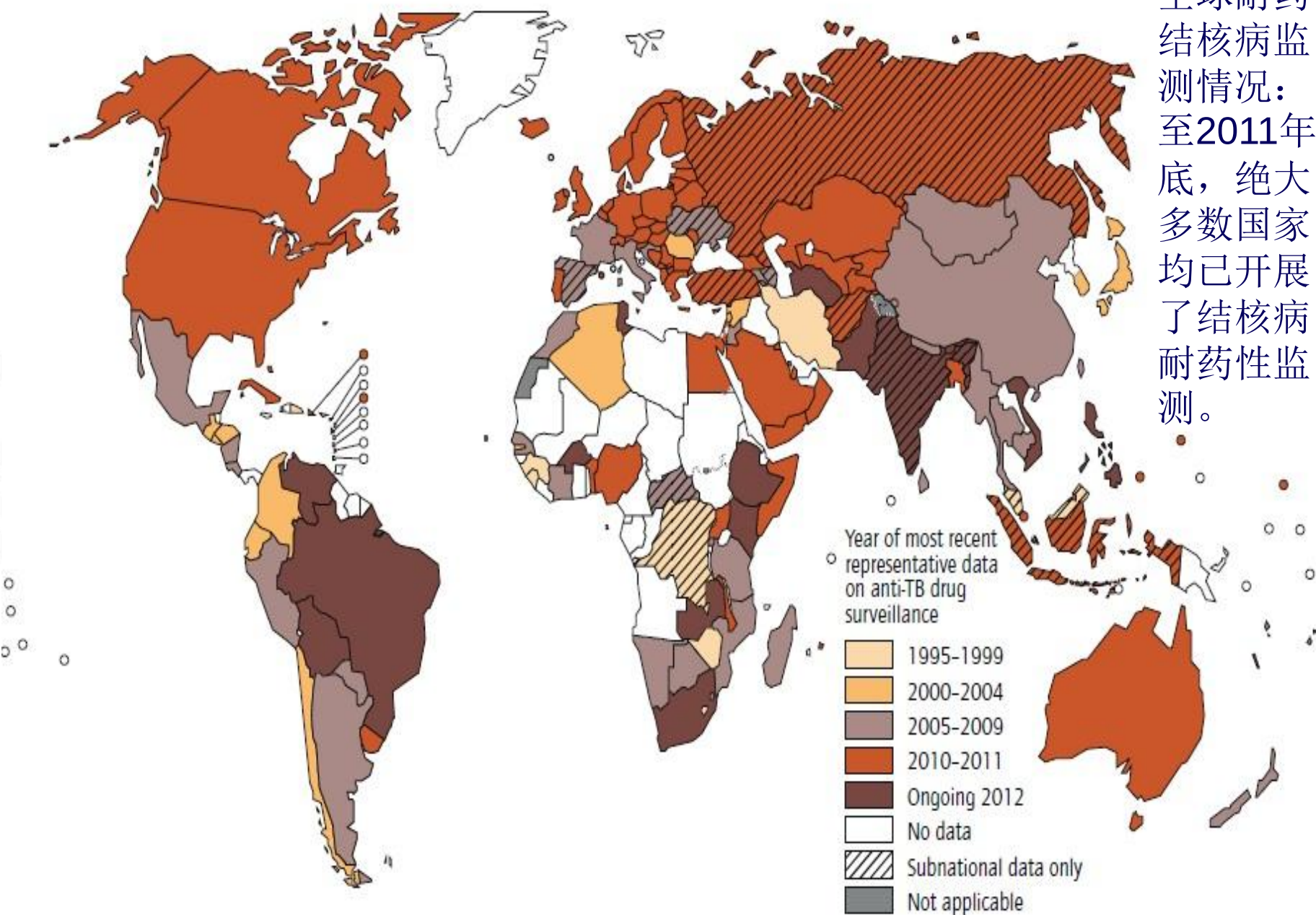
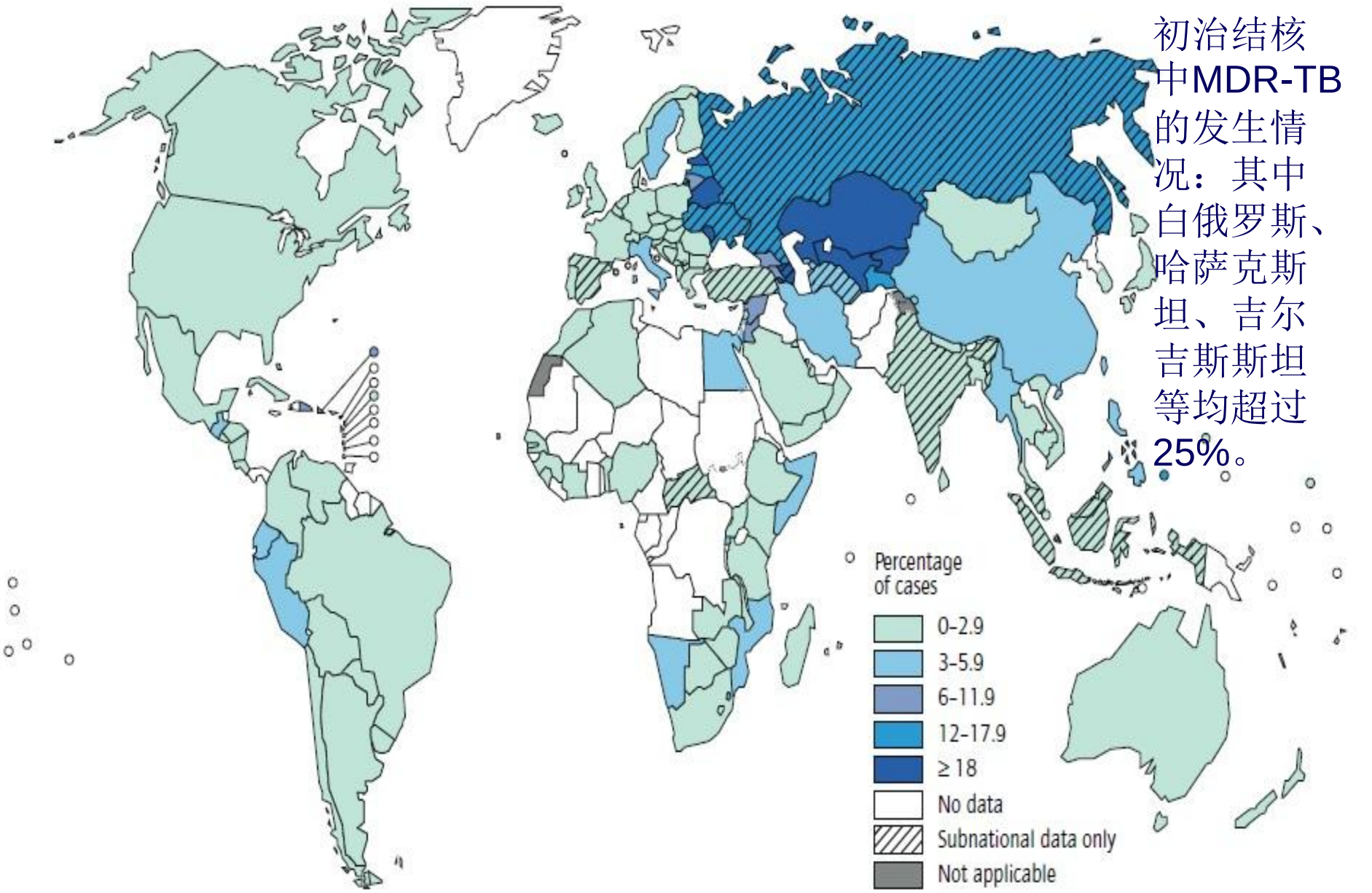


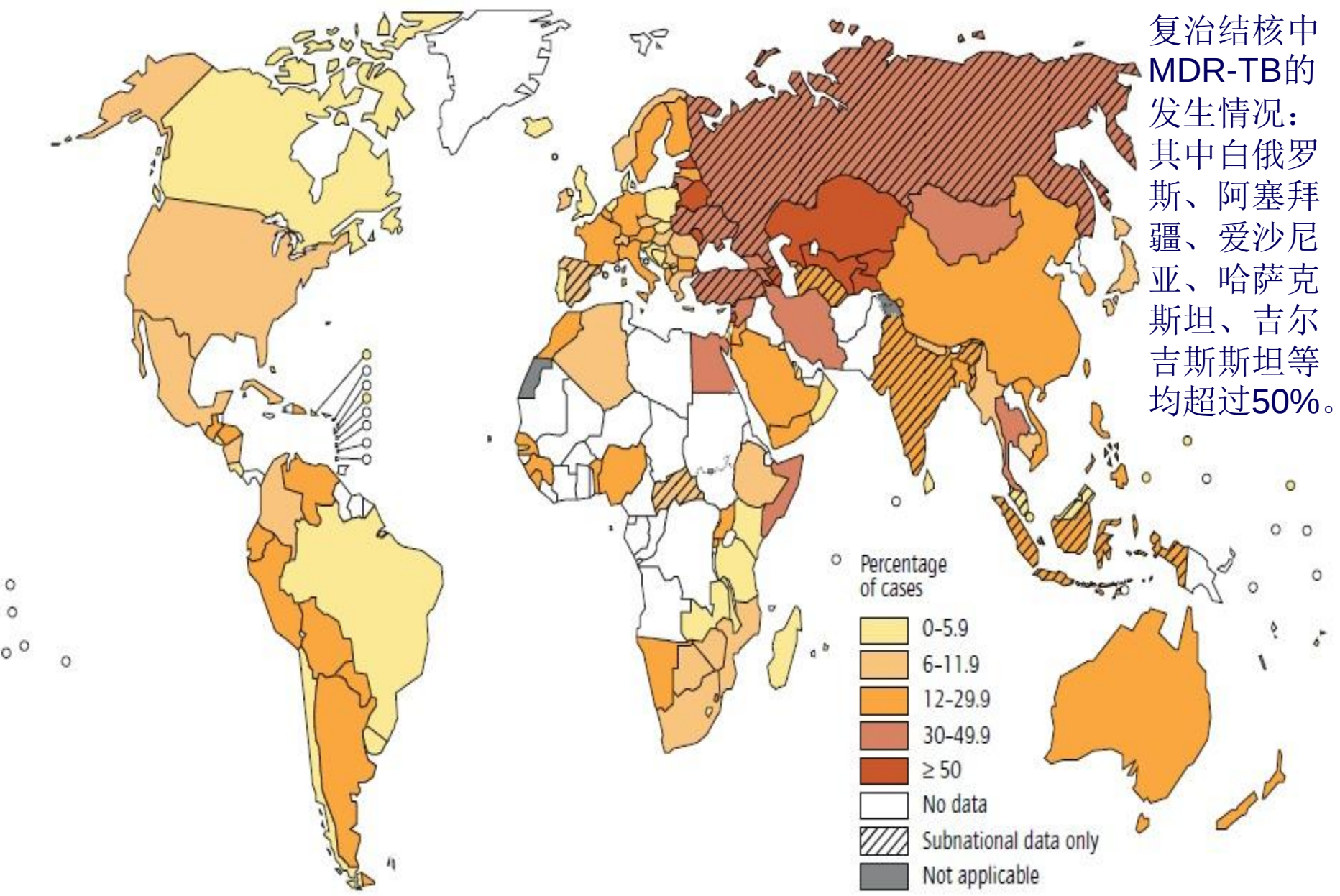
FIGURE 4.2 Percentage of new TB cases with MDR-TB^a



初治结核中MDR-TB的发生情况：其中白俄罗斯、哈萨克斯坦、吉尔吉斯斯坦等均超过25%。

^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

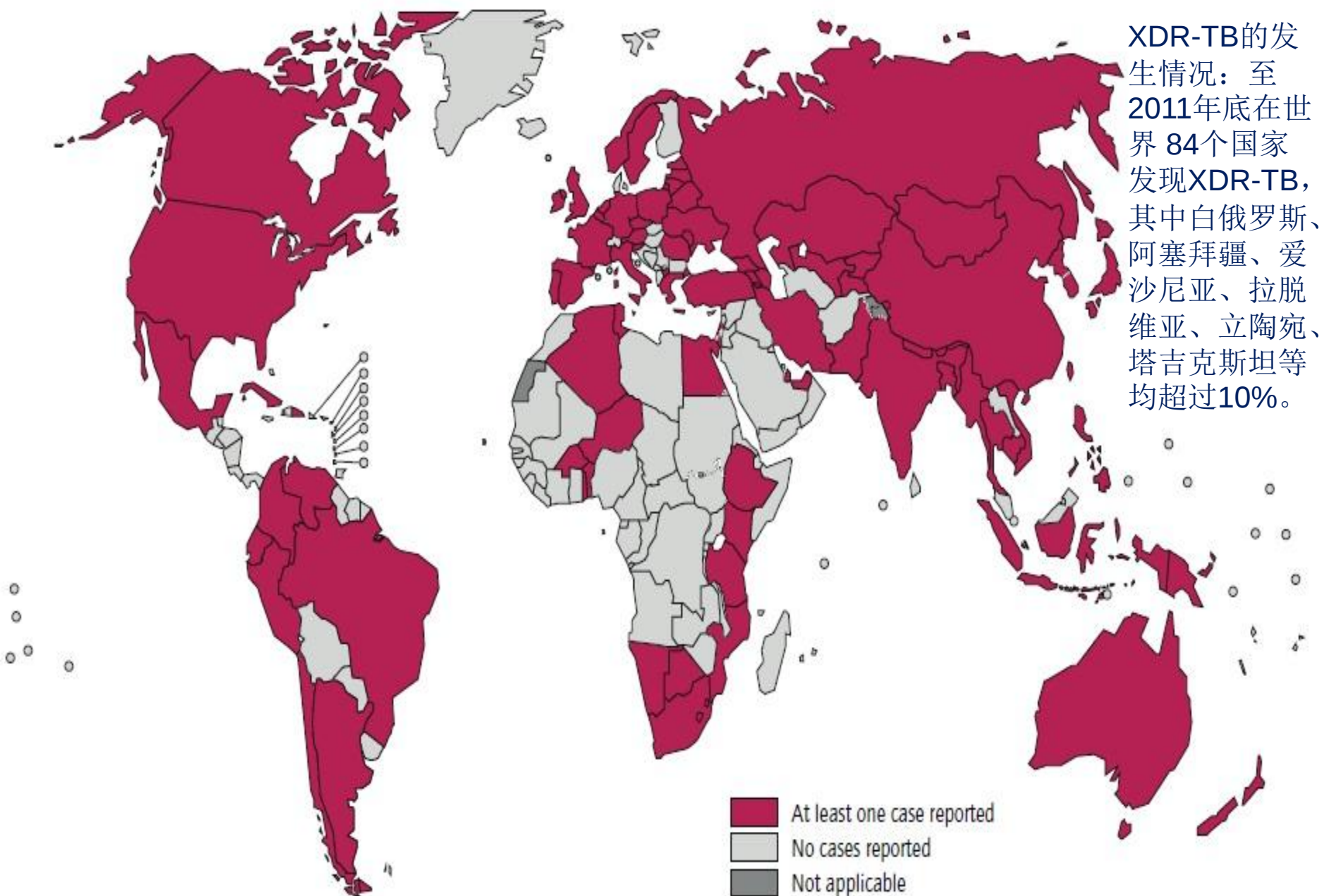
FIGURE 4.3 Percentage of previously treated TB cases with MDR-TB^a



复治结核中
MDR-TB的
发生情况：
其中白俄罗
斯、阿塞拜
疆、爱沙尼
亚、哈萨克
斯坦、吉尔
吉斯斯坦等
均超过50%。

^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

FIGURE 4.4 Countries that had notified at least one case of XDR-TB by the end of 2011





同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



2010年全国结核病流行病学 抽样调查耐药性资料

总耐药率：42.1%，新患者42.7%，复治患者38.5%

耐多药率：6.8%，新患者5.4%，复治患者15.4%

广泛耐药率：2.1%，新患者1.2%，复治患者7.7%

。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病相关指南



上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



Guidelines for the
programmatic management of
drug-resistant tuberculosis
2006

Guidelines for the
programmatic management of
drug-resistant tuberculosis
EMERGENCY UPDATE 2008



上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

2011 update

耐药结核病化学治疗指南 (2009年)

主 编 肖和平

副主编 屠德华 朱莉贞 王黎霞

编 委 按姓氏笔划为序：

王文杰 万利亚 马 琦

李仁忠 成诗明 陈明亭

周伯年 蒋建英 端木宏谨

工作人员：张秋云 陈诚 陈磊

中国防痨协会

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



修订背景

《耐药结核病化学治疗指南2009》出版发行4年余，其在规范耐药结核病化学治疗领域发挥了重要作用。但随着耐药结核病化学治疗研究的深入，尤其是新一代抗结核药物的出现，

《指南》内容已不能完全适应当前耐药结核病临床治疗的需要，为此，中国防痨协会组织邀请相关专家对《指南》进行更新与修改，并于2013年7月1日在北京召开了修订工作研讨会。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



修订的基本原则

- 1、以循证医学为根本，充分利用证据，但也应兼顾专家的观点。
- 2、既要包括成熟的观点以及共识的部分，也要适当考虑引进创新观念。
- 3、在借鉴 WHO及国外的指南及研究结果的同时，应结合我国的实际情况。
- 4、注重先进性，更应具有实用性和可操作性。
- 5、撰写耐药结核病化学治疗系统性综述，作为指南修订的重要依据。（唐神结主任执笔）



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



修订的总体框架

- 一、耐药结核病的定义
- 二、耐药结核病治疗效果的定义
- 三、耐药结核病的化学治疗药物
- 四、耐药结核病的化学治疗原则
- 五、耐药结核病的化学治疗方案
- 六、耐药结核病化学治疗方案的调整
- 七、特殊人群耐药结核病的化学治疗
- 八、耐药结核病化学治疗药物常见不良反应及处理
- 九、耐药结核病化学治疗的管理



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



《耐药结核病化学治疗指南》 修订的取与舍



上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病的定义

WHO指南2006版 (Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2006.)

1.单耐药结核病 (monoresistance-tuberculosis, MR-TB): 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对1种**一线**抗结核药物耐药的结核病。

2.多耐药结核病 (polydrug resistance-tuberculosis, PDR-TB): 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对1种以上**一线**抗结核药物耐药 (但不包括同时对异烟肼和利福平耐药) 的结核病。

3.耐多药结核病 (multidrug resistance-tuberculosis, MDR-TB): 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



WHO指南2008紧急更新版、我国《耐药结核病化疗指南2009》

1.单耐药结核病：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对**1种抗结核药物**耐药的结核病。

2.多耐药结核病：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对**1种以上抗结核药物**耐药（但不包括同时对异烟肼和利福平耐药）的结核病。

3.耐多药结核病：同前。

4.**广泛耐药结核病**（extensive drug resistance-tuberculosis, XDR-TB）：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实除至少同时对异烟肼和利福平耐药外，还对任何氟喹诺酮类药物产生耐药、以及3种二线注射类药物中至少1种耐药的结核病。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2.

1.单耐药结核病：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对1种**一线**抗结核药物耐药的结核病。

2.多耐药结核病：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对1种以上**一线**抗结核药物耐药（但不包括同时对异烟肼和利福平耐药）的结核病。

3.耐多药结核病：同前。

4.广泛耐药结核病：同前。

5.**利福平耐药结核病**（rifampicin resistance-TB, RR-TB）：是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外DST证实对利福平耐药的结核病，包括任何耐利福平的结核病。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病

2013WHO的最新定义似乎更为合理



上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病治疗效果的定义

WHO指南2008紧急更新版及我国《耐药结核病化疗指南2009》
只对“耐多药结核病”的治疗效果（或称转归）进行了定义。

WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2.: 对各种耐药结核病的治疗效果（或转归）均进行定义，全面实用，具有可操作性和指导价值。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



化学治疗药物分类

WHO指南2006版、WHO指南2008紧急更新版、我国《耐药结核病化疗指南2009》均采用五组抗结核药物的分类法。

WHO指南2011更新版中：提出了二线抗结核药物的概念及组成，包括原五组抗结核药物中的第2-5组药物，同时WHO还建议将环丙沙星和司帕沙星，阿奇霉素，罗红霉素，大剂量异烟肼和硫利哒嗪等包括在第5组中。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



从对WHO指南2011更新版的理解来看，它在推出二线抗结核药物的同时，也提出了二线抗结核治疗方案的概念即MDR-TB的化疗方案。因此，作为一个“**耐药**结核病化疗指南”，建议应综合考虑。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病化疗原则

建议参考WHO指南2006版、WHO指南2008
紧急更新版、WHO指南2011更新版以及我国
《耐药结核病化疗指南2010》等进行综合
分析，取长补短。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病化疗方案的制定

这部分是“指南”的重点，也是最难制定，可能也是争议最大的部分。

包括方案的制定依据、方案的制定原则、方案的药物组成（选择）、疗程、不同耐药结核病方案的推荐等。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



方案制定依据

首要须参考药敏试验（DST）结果。

药敏试验结果的可靠性和可重复性是关键。

药敏试验方法：表型诊断方法包括绝对浓度法、比例法、抗性比率法、BACTEC和BacT/ALERT 3D法等，基因型诊断方法包括线性探针测定法、Xpert MTB/RIF测定法、基因芯片方法等。

孰优孰劣？如何取舍？



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



方案制定原则

争议最多也是最为关注的可能是：**初治、复治DR-TB尤其是MDR-TB）是否应区别对待？**

WHO指南2008紧急更新版、WHO指南2011更新版以及我国《耐药结核病化疗指南2010》均**未对**初复治进行区别对待。

但近年来一些研究显示，初治DR-TB（包括MDR-TB）使用原方案治疗取得较好疗效。另一些研究显示，初治DR-TB（包括MDR-TB）采用耐药方案治疗，其疗效明显好于复治组。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



方案的药物组成及选择

一线口服抗结核药物

近年来，吡嗪酰胺在MDR-TB中的应用引起了广泛的讨论与争议。一些研究显示，尽管吡嗪酰胺能够提高方案中含有氟喹诺酮类药物的MDR-TB患者的治疗效果，但在MDR-TB、耐氟喹诺酮类药物的MDR-TB以及XDR-TB患者中，吡嗪酰胺的耐药率已很高，分别达50%、80%和90%左右。应尽快开展吡嗪酰胺的耐药性检测，根据其DST的结果考虑选用与否？



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



注射类抗结核药物

④卷曲霉素的安全性为好。

①
MDR-MTB (13/15) 及耐R菌对链霉素基本都已耐药。

③217株MDR菌株中共有66株(30.41%)对Am耐药, 70株(32.26%)对Cm耐药。

②对S耐药的238株中, 对Am和Cm的耐药率仅分别为31.51%和38.66%。

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

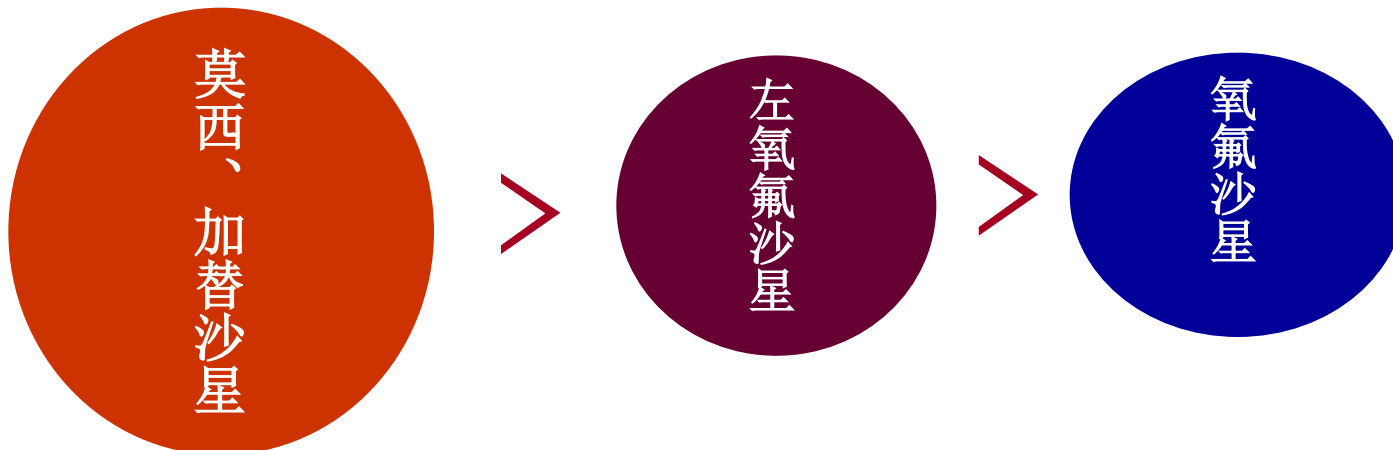
上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



氟喹诺酮类药物

氟喹诺酮类药物在WHO指南及我国指南均作为MDR-TB治疗的首选药物，传统认为，抗结核作用强弱依次为：



氧氟沙星耐药率（MDR-TB 157/217，72.35%）（70%左右）。

左氧氟沙星耐药率（MDR-TB 11/30，36.67%）（40%左右）。

莫西沙星耐药率（MDR-TB 14/30，46.67%）（50%左右）。

鉴于MDR-TB对氟喹诺酮类药物有如此高的耐药率，其首选药物的地位受到了极大的挑战。



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



二线口服抗结核药物

丙硫异烟胺
(MDRTB, 5/15耐药)

环丝氨酸

对氨基水杨酸钠

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



疗效尚不确切的抗结核药物???

WHO指南及我国指南认为:

这类药物原则上不用于单耐药和多耐药结核病。

在MDR/XDR治疗中1~4组药物不足以组成有效的化疗方案时考虑选用。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



近年来，这种观念已受到重大的挑战和质疑。这种挑战和质疑主要来自于这些药物的体外实验和临床研究的结果，其中，令人关注的是**利奈唑胺和氯法齐明**。

体外实验研究和临床研究显示利奈唑胺和氯法齐明具有良好杀菌活性，并可加速MDR-TB和XDR-TB患者的痰菌阴转时间，提高痰菌阴转率，是治疗MDR-TB和XDR-TB的有效药物。**推荐若条件允许可用于MDR-TB治疗的重要组成药物。**

其他的五组药物体外研究及临床研究的效果均不理想，建议谨慎选用或不用。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



疗程？

这也是大家所关注的问题，其中主要的是**MDR-TB**的疗程，包括强化期和巩固期。

WHO指南2011更新版：8个月和12个月，共20个月。

我国《耐药结核病化疗指南2009》：6个月和18个月，共24个月。

来自孟加拉的一个研究报告：4个月和5个月，共9个月；以及3个月和12个月，共15个月。取得了平均78.3%治疗成功率。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



耐药结核病化疗方案的调整

什么时候更改（时机）？如何更改？

耐药结核病尤其是**MDR-TB**的治疗失败应如何界定？

WHO新标准：RR-TB、MDR-TB以及XDR-TB以治疗8个月末为准，其他DR-TB以治疗5月末为准。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



特殊人群耐药结核病的化学治疗

WHO指南2006版及2008紧急更新版均列举了几种特殊人群耐药结核病的化学治疗。

我国指南2010版未涉及该部分。

本版拟**新增**该部分内容，包括HIV、老年、儿童、妊娠、肝功能不全、肾功能不全等人群耐药结核病的化疗问题。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



常见不良反应及处理

将重点根据近年来在药物不良反应方面所积累的一些新资料和数据，对指南2009版进行修改与更新。

上海市肺科医院
SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



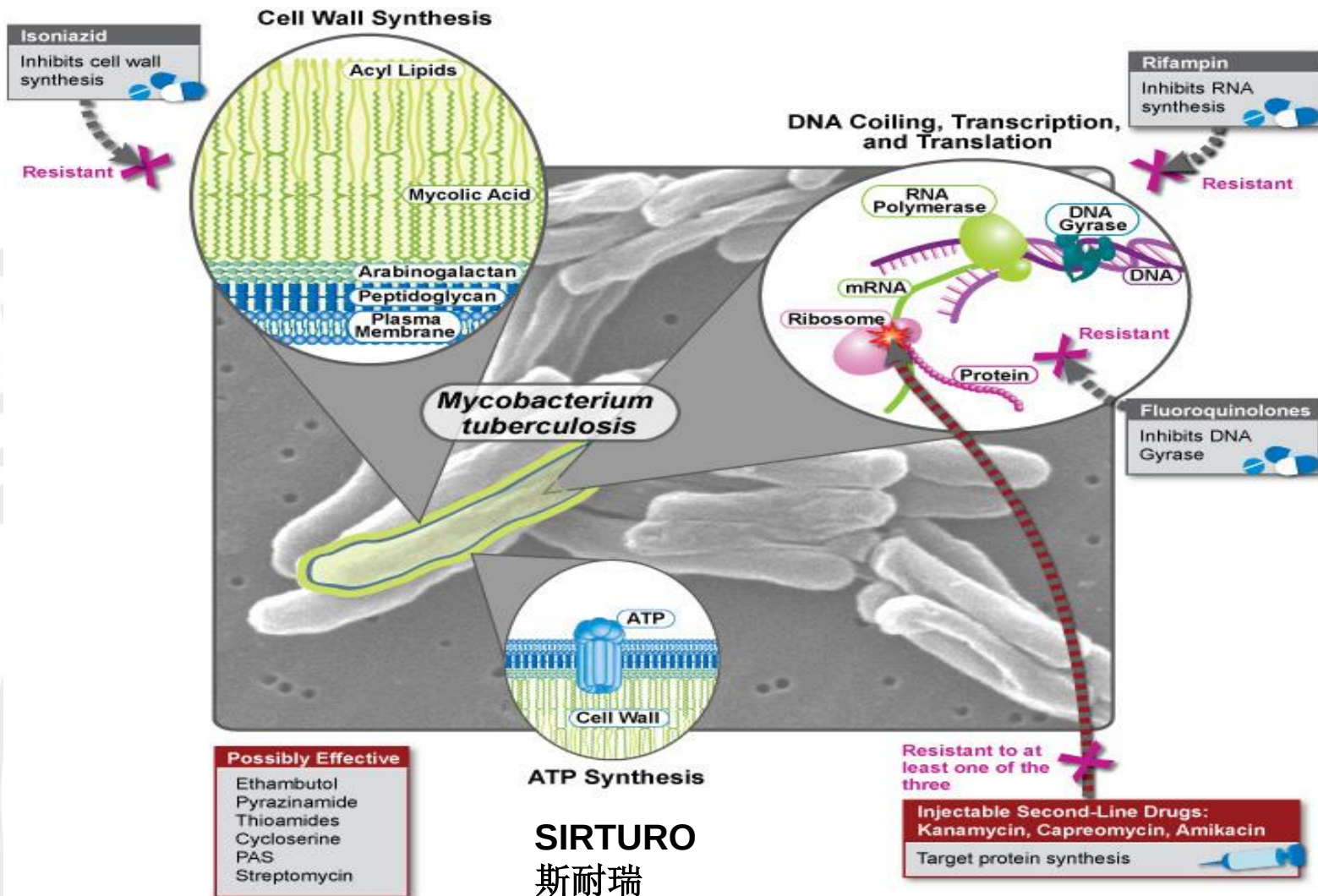
同济大学附属

上海市肺科医院

SHANGHAI PULMONARY HOSPITAL



抗结核新药应用原则





Thank you!