

《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》解读

贺晓新 李波 周林

【摘要】 2021 年 5 月,《新英格兰医学杂志》发表了一篇《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》的多中心、开放、随机对照非劣效Ⅲ期临床试验研究的论文。2021 年 6 月,世界卫生组织向全球推荐了该方案。该研究设计严谨、合理,质量控制系统、全面,研究结果可信。研究结果显示,4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案在治疗效果、安全性及耐受性等方面均不劣于 6 个月标准化疗方案。该方案中利福喷丁使用剂量(1200 mg/d)是中国药典规定(成人用量为 600 mg/次,1~2 次/周)的 7~14 倍。抗结核药物应用是造成中国药物性肝损伤的主要原因之一。中国目前利福平应用有一定比例达不到现行推荐剂量(600 mg/d),主要原因是医务人员对肝损伤的顾虑。结合中国药典规定、全国利福平使用情况及影响因素等综合分析,该短程方案在中国推广应用前需要开展试点研究,并出台相关专业指导意见。

【关键词】 利福喷丁; 莫西沙星; 临床方案; 药物疗法,联合; 评论; 基于问题的学习

Interpretation of Four-month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis HE Xiao-xin*, LI Bo, ZHOU Lin. * Beijing Research Institute for Tuberculosis Control, Beijing 100035, China
Corresponding author: ZHOU Lin, Email: zhoulm@chinaadcc.cn

【Abstract】 In May 2021, the *New England Journal of Medicine* published a multi-center, open, randomized controlled non-inferiority phase III clinical trial study of the *Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis*. World Health Organization recommended this chemotherapy regimen to all of the world in June 2021. Upon review and analysis, the clinical trial study was with rigorous and reasonable research design, systematic and comprehensive quality control measures, and the research results were credible. The study results showed that the 4-month anti-tuberculosis chemotherapy regimen was not inferior to the 6-month standard chemotherapy regimen in terms of therapeutic effect, safety and tolerability. The dosage of rifapentine (1200 mg/d) in this regimen is 7–14 times of that recommended by Chinese Pharmacopoeia (600 mg per time for adults, 1–2 times per week). Usage of anti-tuberculosis drugs is one of the important cause of drug-induced liver damage in China. At present, a certain proportion of rifampicin in China does not reach the current recommended dose (600 mg/d), mainly due to medical staff's concerns about liver injury. Combined with the comprehensive analysis of *Chinese Pharmacopoeia* regulations, national rifampicin use and influencing factors, this short-course regimen needs to be piloted before it is promoted and applied in China, and relevant professional guidance should be issued.

【Key words】 Rifapentine; Moxifloxacin; Clinical protocols; Drug therapy, combination; Comment; Problem-based learning

2021 年 5 月 6 日,《新英格兰医学杂志》发表了《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》多中

心、开放、随机对照非劣效Ⅲ期临床试验研究的论文^[1]。2021 年 6 月,世界卫生组织发布快速通讯:敏感结核病(结核病患者感染的结核分枝杆菌在体外未发现对检测所使用的抗结核药物耐药)治疗,认可该短疗程化疗方案在治疗效果和安全性方面的表现与 6 个月标准化疗方案相似;认为该方案有可能替代现行 6 个月标准化疗方案,成为患者以及国家规划的新选择^[2]。世界卫生组织计划于 2021 年内在此基础上更新出版《WHO 结核病强化指南(第 4 版):敏感结核病治疗》。

笔者从新化疗方案的主要内容及特点、在全国



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.004

作者单位:100035 北京结核病控制研究所(贺晓新、李波);中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心患者关怀部(周林)

通信作者:周林,Email:zhoulm@chinaadcc.cn

注:贺晓新与李波对本文具有同等贡献,为并列第一作者

推广应用前景等方面予以解读,以飨读者。

一、《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》^[1] 的研究设计及主要结果

(一) 研究设计概况

研究目的是评价含高剂量利福喷丁(1200 mg, 1 次/d)4 个月化疗方案与 6 个月标准化疗方案相比,能否稳定治愈敏感肺结核。

该研究是由美国疾病预防控制中心结核病试验中心和美国国家卫生研究所艾滋病临床试验组发起。在巴西、中国香港、海地、印度、肯尼亚、马拉维、秘鲁、南非、泰国、乌干达、美国、越南和津巴布韦等 13 个国家和地区的 34 个试验现场实施。受试者为年龄 ≥ 12 岁,经分枝杆菌培养及药物敏感性试验证实对异烟肼、利福平和氟喹诺酮类药物敏感的初治肺结核患者。要求受试者至少有 1 份痰标本涂片镜检抗酸杆菌阳性或 GeneXpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌阳性,且半定量结果为中或高。

本研究对照组为 6 个月标准抗结核治疗方案,即每日 1 次利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,8 周;续以每日 1 次利福平和异烟肼,18 周。2 个试验组,一是利福喷丁组(简称“Rft 组”),即每日 1 次利福喷丁、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,8 周;续以每日 1 次利福喷丁和异烟肼,9 周。二是利福喷丁+莫西沙星组(简称“Rft+Mfx 组”),即每日 1 次利福喷丁、异烟肼、吡嗪酰胺和莫西沙星,8 周;续以每日 1 次利福喷丁、异烟肼和莫西沙星,9 周。利福喷丁的每日剂量为 1200 mg,莫西沙星的每日剂量为 400 mg,其他药物根据体质量按标准调整给药。

利福喷丁要求饭后 1 h 内服用,其他药物为空腹服用。治疗过程中,每周至少 5 d 要进行直接督导服药。受试者以 1:1:1 的比例随机分配到 3 种化疗方案组中,并根据试验现场、基线胸部 X 线摄片空洞情况和 HIV 感染情况进行分层随机分组。

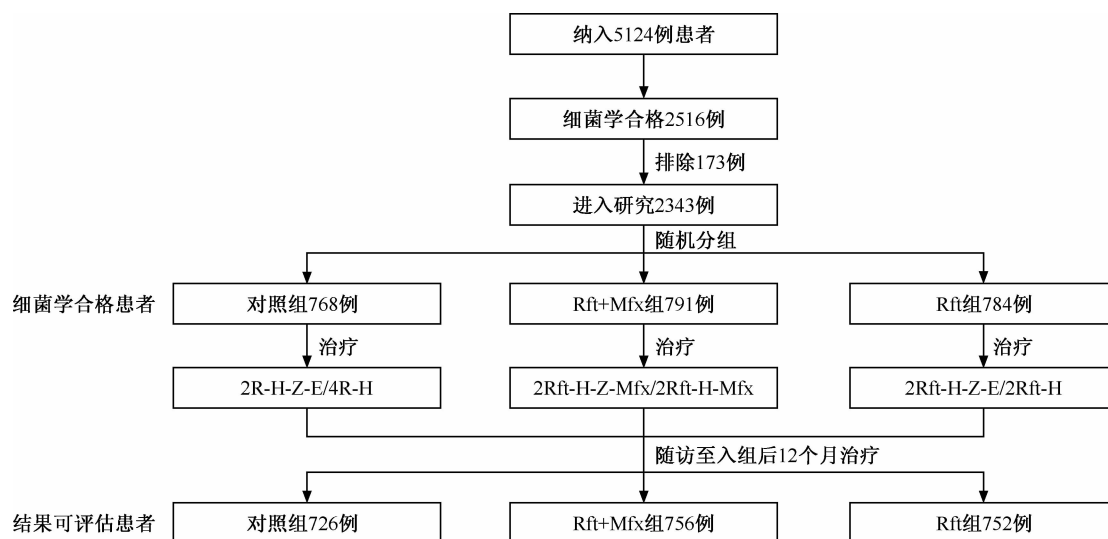
研究结局包括治疗效果和安全性结局。本研究确定的治疗效果主要结局指标是入组后 12 个月无结核病生存情况,治疗效果次要结局指标是入组后 18 个月无结核病生存情况。确定每例受试者的主要效果结局状态为好、不良或不可评估。

安全性主要结局指标是在治疗期间(全部服药期间至最后 1 次给药后 14 d 内)发生 3 级及以上不良事件。现场研究人员根据《美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准》对不良事件进行评估分级。

非劣效边界值设为 6.6 个百分点,即 Rft 组或 Rft+Mfx 组与对照组相比,受试者不良结局比例差异超过 6.6 个百分点,即判定两组疗效有差异。统计学检验采用双侧检验,Ⅰ型错误概率设为 5%。

(二) 主要结果

2016 年 1 月 25 日至 2018 年 10 月 30 日在 34 个现场共筛查 5124 例患者。其中,2516 例细菌学检测合格(受试者至少有 1 份痰标本涂片镜检抗酸杆菌阳性或 GeneXpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌阳性,且半定量结果为中或高)的患者中 173 例被排除,最终 2343 例患者进入研究(随机分组:对照组 768 例,Rft+Mfx 组 791 例,Rft 组 784 例)。结果可评估患者 2234 例(对照组 726 例,Rft+Mfx 组 756 例,Rft 组 752 例)(图 1)。截至该论文发表,尚



注 Rft:利福喷丁;Mfx:莫西沙星;R:利福平;H:异烟肼;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇

图 1 受试者入组及随访评估情况

未完成入组后 18 个月无结核病生存分析。该论文重点分析主要效果结局指标,即入组后 12 个月无结核病生存情况。

3 组患者的基线人口统计学特征和临床特征相似。

Rft+Mfx 组与对照组:从细菌学合格患者和结果可评估患者两个角度,试验数据均证实两个治疗方案组的不良结局比例差异未超出非劣效标准。在细菌学合格患者,Rft+Mfx 组和对照组在入组后 12 个月时被评估为“不良”结局者比例分别为 15.5%和 14.6%,调整绝对差异为 1.0(95%CI: -2.6~4.5)个百分点。在结果可评估患者,比例分别为 11.6%和 9.6%,调整绝对差异为 2.0(95%CI: -1.1~5.1)个百分点。

Rft 组与对照组:无论从细菌学合格患者角度还是从结果可评估患者角度,两个治疗方案组的不良结局差异均超出非劣效标准。在细菌学合格患者,两组“不良”结局者比例的调整绝对差异为 3.0(95%CI: -0.6~6.6)个百分点;在结果可评估患者,为 4.4(95%CI: 1.2~7.7)个百分点。

两个试验组的痰培养阴转时间均比对照组短。与对照组相比,Rft+Mfx 组液体培养阴转时间的比值比(即对照组平均阴转时间/Rft+Mfx 组阴转时间)为 1.4(95%CI: 1.2~1.5),固体培养阴转时间的比值比为 1.3(95%CI: 1.2~1.5)。与对照组相比,Rft 组液体培养阴转时间的比值比为 1.3(95%CI: 1.2~1.4),固体培养阴转时间的比值比为 1.3(95%CI: 1.2~1.4)。

在细菌学合格患者中,受试者在 8 周痰液体培养阴转的比例在对照组、Rft+Mfx 组和 Rft 组分别为 63.4%、78.5%和 74.2%。

在安全性和耐受性方面,研究结果显示,Rft+Mfx 组没有发生比对照组更高比例的 3 级及以上不良事件(主要安全性结局指标),相应比例分别为 18.8%(159 例患者)、19.3%(159 例患者),调整后比例差异为 -0.6(95%CI: -4.3~3.2)个百分点。Rft 组发生 3 级及以上不良事件的比例为 14.3%(119 例患者),低于对照组,调整后比例差异为 -5.1(95%CI: -8.7~-1.5)个百分点。

未发现 Rft+Mfx 组因不良反应导致的停药风险比对照组高[风险差异为 -1.0(95%CI: -3.6~1.6)个百分点],Rft 组该风险更低[风险差异为 -3.3(95%CI: -5.7~-0.9)个百分点]。

(三)结论

4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案在治疗效果

和安全性方面均不劣于 6 个月标准化疗方案。

二、《4 个月含利福喷丁抗结核治疗方案疗效观察》研究的主要特点

(一)在缩短疗程方面取得突破性进展

治愈结核病的关键是使用合理的化疗方案,规律全程完成治疗。抗结核治疗疗程较长,需要采取直接面视下督导化疗(DOT)手段保证患者规范治疗。疗程越长,管理难度越大,患者和防治体系的成本越高。人类在进入结核病化学治疗时代并形成第一代标准化方案 18 个月标准化疗方案(异烟肼、链霉素、对氨基水杨酸)后就一直探索缩短抗结核治疗疗程^[3]。在 20 世纪 50 年代至 80 年代间,开展了一系列结核病治疗临床试验,在此基础上建立了现行 6 个月含利福平标准抗结核化疗方案,并推动全球结核病防治取得显著成效^[4]。

本研究探索 4 个月抗结核化疗方案治疗敏感肺结核,并取得成功,是人类在缩短敏感肺结核抗结核治疗疗程方面取得的突破性进展,给结核病防治及研究带来新的启发。

(二)具有扎实的理论和研究基础

利福霉素类药物是结核病化学治疗的基石,利福平是最常用的利福霉素类药物。现行的利福平成人剂量为:每日 1 次,10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,最高剂量为 600 mg^[5]。这是过去根据药代动力学、毒性和成本等方面综合考虑的结果,这种考量缺乏对药物暴露剂量——感染部位反应效果之间关系的深入分析,这种关系分析恰恰是当代抗菌学发展的基础。

动物模型显示利福霉素类药物剂量暴露与减少机体结核分枝杆菌负荷之间明显相关,研究数据表明目前利福平 600 mg 剂量处于剂量-反应曲线的低端^[6-7]。有关人体 I 期和 II 期临床试验证实,利福平暴露剂量越大,抗菌活性越高。即使剂量达到 35 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,利福平的反应活性也没达到平台阶段^[8-9]。这远远高于目前的 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的剂量标准,而且没有观察到安全性和耐受性方面的明显问题。

利福喷丁具有更长的半衰期和更低的最低抑菌浓度。利福喷丁半衰期长的特点,先是被应用于间歇用药。1998 年美国食品药品监督管理局批准利福喷丁与其他抗结核药物联合使用治疗肺结核。前 2 个月,2 次/周,600 mg/次;后 4 个月,1 次/周,600 mg/次。鉴于利福喷丁半衰期和抑菌浓度的突出优点,人们也在探索利福喷丁在缩短抗结核治疗疗程方面的作用。动物研究表明,3 个月疗程与其

他抗结核药物联合强化治疗,每天使用利福喷丁表现出强大的抗分枝杆菌活性,达到治愈而且没有复发^[10]。一项利用痰菌培养阴转时间作为效果指标的Ⅱ期临床试验结果表明,利福喷丁表现出很强的药物暴露-反应效果关系。几项人体Ⅰ期和Ⅱ期临床试验结果支持利福喷丁 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量下的安全性和耐受性^[11]。

莫西沙星是第四代氟喹诺酮类药物,对结核分枝杆菌具有较强活性。临床前研究和临床研究显示,莫西沙星替代乙胺丁醇可以增加其他抗结核药物的抗菌活性。但这种单药替换加上标准剂量的利福平和其他抗结核药物还不足以将疗程缩短至 4 个月。3 项验证 4 个月疗程含氟喹诺酮类药物方案治疗敏感肺结核疗效的Ⅲ期临床试验均宣告失败^[12]。莫西沙星在动物模型中对结核肉芽肿具有良好的穿透细胞的作用。而且研究证明成人较长时间使用莫西沙星时,表现出良好的安全性和机体耐受性。

上述理论及研究结果构成了本研究的理论基础。

(三)高剂量使用利福喷丁

根据我国药典(2010 年),利福喷丁成人用量为 600 mg/次 , $1 \sim 2 \text{ 次/周}$ ^[5]。本临床试验使用的利福喷丁剂量为 1200 mg/次 , 1 次/d , 毋论体质量。按周计算,本研究的利福喷丁使用剂量(7 d)是前者的 7~14 倍。

(四)细菌学检测系统、全面、标准化

患者须在入组后两周内采集痰标本,检验结果为痰涂片显微镜检查抗酸杆菌阳性或痰培养结核分枝杆菌阳性。本研究也采用 GeneXpert MTB/RIF 检测结果,取半定量“中等”或“高”结果者。随访期间每次访视受试者均采集痰标本,并送到指定实验室进行涂片显微镜检查和液体以及固体培养基结核分枝杆菌培养。如果针对某受试者在第 17 周及之后又采集到结核分枝杆菌分离株,则与入组后采集到的第一株结核分枝杆菌分离株一起进行至少包括异烟肼、利福平和氟喹诺酮类药物的表型药物敏感性试验。受试者入组后采集的结核分枝杆菌分离株和第 17 周及之后采集的结核分枝杆菌分离株要送到美国疾病预防控制中心分枝杆菌学实验室,进行全基因组测序比较,以确定是否是同一菌株引起的复发,还是不同菌株引起的新感染。

(五)18 个月随访观察的随访结果值得跟进

历史试验数据显示,完成抗结核治疗后 75% 以上的结核病复发发生于结束治疗后 6 个月内^[13]。

该研究确定的治疗效果主要结局指标是入组后 12 个月无结核病生存情况,治疗效果次要结局指标是入组后 18 个月无结核病生存情况。

截止到该文发表,研究尚未完成入组后 18 个月受试者随访观察,无法提供入组后 18 个月无结核病生存分析数据。

三、在我国推广使用该治疗方案的主要影响因素

(一)新方案利福喷丁用量远超过我国药典规定

我国药典(2010 年版)规定,利福喷丁的用量为 600 mg/次 , $1 \sim 2 \text{ 次/周}$, 体质量 $< 55 \text{ kg}$ 或有不良反应者酌减。新方案中利福喷丁用量为 1200 mg/次 , 1 次/d 。按周剂量(7 d)计算,新方案中利福喷丁用量是我国药典规定剂量的 7~14 倍。超规定剂量使用利福喷丁是我国推广应用新方案面临合规性的挑战。

(二)使用抗结核药是我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的重要原因

国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)^[14]显示,2019 年抗感染药物严重不良反应/事件报告数量排名前 3 位的药品类别分别是头孢菌素类、氟喹诺酮类、抗结核药。抗结核药物是导致 DILI 的重要原因。文献报道,抗结核药物引起药物性肝损伤居首位(38.56%),其次是中草药(成)药(20.97%)和抗生素(10.2%)^[15]。一项荟萃分析报告,1994—2011 年间,接近 1/3 的药物性肝损伤与抗结核药物有关,居 DILI 病因榜首^[16-17]。利福霉素类药物的主要不良反应是引起肝损伤。基层医务人员投鼠忌器,不敢按推荐剂量(指 50 kg 体质量以上者为 600 mg/d , 50 kg 以下者为 450 mg/d)使用利福平。全国结核病防治“十三五”规划评估结果显示,全国约 30% 的初治肺结核患者存在抗结核治疗利福平剂量不足的问题。新方案大幅度提高利福喷丁使用剂量,医务人员对于用药安全特别是导致药物性肝损伤的顾虑是制约新方案推广使用的重要因素。

(三)新方案全疗程药品成本明显增加

按照 2020 年全国免费抗结核药品采购价格测算,敏感肺结核患者使用 6 个月标准化治疗方案(2R-H-Z-E/4R-H)全疗程药品费用约为 700 元,使用新方案 4 个月疗程药品费用约为 2600 元,约是前者的 4 倍,这也将制约新方案的推广使用。

(四)药物敏感性检测要求高

新方案的应用对象是利福平、异烟肼和氟喹诺酮类药物敏感肺结核患者。在该研究中,肺结核患

者入组后采集到的结核分枝杆菌分离株要进行至少包括异烟肼、利福平和氟喹诺酮类药物的表型药物敏感性试验。在我国肺结核患者的治疗主要集中于县(区)级定点医疗机构,能否及时、高质量开展包括利福平、异烟肼和氟喹诺酮类药物敏感性检测是新方案推广使用面临的重大挑战。

四、建议

1. 借鉴研究成果,推动相关临床研究。该研究理论基础扎实、研究设计严谨、质量控制系统全面,是结核病临床试验研究的成功典范。特别是关于选择高剂量利福喷丁作为核心干预措施的考虑,全面系统梳理前期研究成果,理论准备充分,给开展相关研究开拓了思路。

2. 鼓励开展关于该方案在中国推广使用的试点研究。该研究虽然以较高可信度给出了该方案的治疗效果及安全性和耐受性结论,但是,方案中利福喷丁用量超过我国药典规定 7~14 倍,这很容易给很多医务人员带来困惑。及时开展试点研究,给出相关数据,有助于该方案的推广使用。

3. 出台指导意见,规范方案推广使用。该方案在我国推广使用存在诸多制约因素,如使用剂量超药品说明书范围和药典规定;需要具备系统全面开展结核分枝杆菌检测能力,确保临床分离菌株对异烟肼、利福平和莫西沙星敏感,保证方案合理使用;要求对患者进行直接督导治疗;需要具备不良反应监测与处置能力等。在推广使用该方案前,需要有关部门组织编制指导意见,对药物使用剂量、方案应用条件及应用流程、质量控制等方面提出建议,规范方案推广使用。

参 考 文 献

- [1] Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2021, 384(18):1705-1718. doi:10.1056/NEJMoa2033400.
- [2] World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [3] Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946—1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(10 Suppl 2):S231-279.
- [4] Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1975, 111(3):325-353. doi:10.1164/arrd.1975.111.3.325.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(2010 年版). 化学药和生物制品卷. 北京:中国医药科技出版社, 2021:784-785.
- [6] de Steenwinkel JE, Aarnoutse RE, de Kneegt GJ, et al. Optimization of the rifampin dosage to improve the therapeutic efficacy in tuberculosis treatment using a murine model. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10):1127-1134. doi:10.1164/rccm.201207-1210OC.
- [7] Rosenthal IM, Tasneen R, Peloquin CA, et al. Dose-ranging comparison of rifampin and rifapentine in two pathologically distinct murine models of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8):4331-4340. doi:10.1128/AAC.00912-12.
- [8] Diacon AH, Patientia RF, Venter A, et al. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(8):2994-2996. doi:10.1128/AAC.01474-06.
- [9] Svensson EM, Svensson RJ, Te Brake LHM, et al. The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(1):34-41. doi:10.1093/cid/ciy026.
- [10] Rosenthal IM, Zhang M, Almeida D, et al. Isoniazid or moxifloxacin in rifapentine-based regimens for experimental tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(9):989-993. doi:10.1164/rccm.200807-1029OC.
- [11] Dooley KE, Bliven-Sizemore EE, Weiner M, et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(5):881-888. doi:10.1038/clpt.2011.323.
- [12] Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17):1577-1587. doi:10.1056/NEJMoa1407426.
- [13] Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(2):241-242.
- [14] 国家药品监督管理局药品评价中心,国家药品不良反应监测中心. 关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)的通告. 2020-04-10.
- [15] 刘旭东,王炳元. 我国药物性肝损害 2003—2008 年文献调查分析. 临床误诊误治, 2010, 23(5):487-488. doi:10.3969/j.issn.1002-3429.2010.z1.004.
- [16] Zhou Y, Yang L, Liao Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(7):825-829. doi:10.1097/MEG.0b013e32835f6889.
- [17] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12):947-954. doi:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007.

(收稿日期:2021-08-11)

(本文编辑:范永德)