

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20206159

· 译文 ·

《2020 NTCA/CDC 建议: 潜伏性结核感染治疗指南》摘译

伍玉琪(WU Yu-qi), 谭彩霞(TAN Cai-xia), 吴安华(WU An-hua)

(中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008)

(Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[摘要] 美国潜伏性结核感染治疗综合指南最近一次发布是在 2000 年。在这之后, 一些新的治疗方案已在临床试验中得到评估。为更新以前的指南, 美国国家结核病控制协会(NTCA)和美国疾病控制与预防中心(CDC)成立了一个委员会, 2017 年 12 月开始对治疗潜伏性结核感染的临床试验进行系统的文献综述, 对治疗潜伏性结核感染最有效、毒性最小的方案提出新的建议。该指南编写基于干预措施的利弊平衡, 证据质量, 患者价值观、意愿, 以及可行性制定建议。最终推荐 3 种首选的基于利福霉素的治疗方案和 2 种替代性的异烟肼单药治疗方案。

[关键词] 潜伏性结核感染; 临床试验; 文献综述; 利福霉素; 异烟肼

[中图分类号] R52

据估计, 全球四分之一的人口(约 20 亿人)感染过结核分枝杆菌, 其中约有 1 300 万人在美国。大部分人感染后没有症状, 被归类为潜伏性结核感染。如果不治疗, 5%~10% 的潜伏性结核感染会进展为结核病。未经治疗的潜伏性结核感染进展为结核病, 约占美国结核病病例的 80%。治疗潜伏性结核感染能有效阻止其进展为结核病。

1 方法

2017 年 12 月开始搜集系统文献综述, 电子数据库包括 MEDLINE、Embase、CINAHL、Clinical-Trials. gov、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 并检索灰色文献, 以评估潜伏性结核感染治疗方案的有效性。检索词包括“latent tuberculosis”“latent TB”“LTBI”“Mycobacterium tuberculosis”“tuberculosis infection”AND “isoniazid” “rifampin” “rifapentine” or “pyrazinamide”。纳入研究设计是随机对照试验, 以及结局包括结核病的预防和药物相关性肝毒性的文献。排除研究对象包含怀疑或确诊结核病患者的文献。

使用 GRADE 方法对证据的总体质量进行评估。根据研究人群: 成人、儿童、人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性和 HIV 阴性, 对临床试验中评估的方案进行一对一的比较。如果发现 GRADE 一对一比较与网络元分析的结果之间存在差异, 委员会将 GRADE 比较列为优先证据。当干预措施的利大于弊时, 则提出关于该方案强有力的 GRADE 建议, 证据质量至少中等。当一个方案不能确定其利是否超过弊时, 则提出有条件的 GRADE 建议。

建议草案在 2018 年 12 月 11 日美国消除结核病咨询委员会会议和 2019 年 4 月 23 日的美国国家结核病控制协会(NTCA)会议上公开提出, 两次会议均积极接受这些建议, 且此后未对这些建议作出实质性修改。

2 推荐方案

推荐的治疗方案包括 3 种首选和 2 种替代治疗方案(见表 1), 推荐方案适用于对异烟肼和利福平敏感的结核分枝杆菌感染者。

[收稿日期] 2020-09-03

[作者简介] 伍玉琪(1992-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 硕士研究生, 主要从事感染病学研究。

[通信作者] 吴安华 E-mail: dr_wuanhua@sina.com

表 1 潜伏性结核感染的治疗方案推荐

优先级 ^a	治疗方案	推荐级别	证据等级
首选	异烟肼 + 利福喷丁, 1 次/周, 持续 3 个月	强	中等
首选	利福平, 1 次/日, 持续 4 个月	强	中等 (HIV 阴性) ^b
首选	利福平 + 异烟肼, 1 次/日, 持续 3 个月	有条件推荐 有条件推荐	极低 (HIV 阴性) 低 (HIV 阳性)
备选	异烟肼, 1 次/日, 持续 6 个月	强 ^c 有条件推荐	中等 (HIV 阴性) 中等 (HIV 阳性)
备选	异烟肼, 1 次/日, 持续 9 个月	有条件推荐	中等

注: a 首选, 药物具有良好耐受性和有效性, 治疗时间短, 治疗完成率高于长疗程治疗方案, 因此有效性更高; 备选, 药物疗效良好, 但考虑到治疗时间长, 治疗完成率低, 因此疗效较低。 b 无 HIV 阳性患者证据。 c 强烈推荐用于不能接受首选治疗方案的患者, 如由于药物不耐受或药物相互作用而不能选用首选治疗方案的患者。

2.1 首选方案: 持续 3 个月, 每周 1 次异烟肼联合利福喷丁

每周 1 次异烟肼联合利福喷丁治疗, 持续用药 3 个月, 强烈推荐用于成人和年龄 > 2 岁的儿童, 包括 HIV 阳性患者 (在药物相互作用允许的情况下)。通过直接观察该方案治疗成人和年龄 > 2 岁的儿童, 与每日 1 次异烟肼, 持续 9 个月的标准治疗方案具有相同的疗效, 且毒性未超过标准方案。HIV 阴性患者的一项非劣效性研究, 3 个月的异烟肼联合利福喷丁比 9 个月的异烟肼肝毒性更低。同时, 3 个月的短疗程方案有更高的治疗完成率。在 HIV 阳性者中, 异烟肼联合利福喷丁与异烟肼 6 个月或 9 个月的效果比较差异无统计学意义。

该方案的潜在缺点包括药物费用比大多数替代方案更昂贵, 需要同时服用许多药片, 与全身药物反应或流感样综合征有关。应用该方案观察到 0.1% 的人发生了需要住院治疗的严重事件。全身药物反应通常是自限且温和的, 没有死亡病例的报告。

2.2 首选方案: 持续 4 个月, 每日 1 次利福平

每日 1 次利福平, 持续用药 4 个月, 强烈推荐用于 HIV 阴性的成人和所有年龄段的儿童 (没有证据表明 HIV 阳性者有效)。该方案的有效性在临床上与持续 9 个月每日 1 次异烟肼的标准方案相当, 且毒性更小。4 个月每日 1 次利福平方案在预防结核病方面的效果不劣于 9 个月每日 1 次异烟肼方案, 因不良反应而中断治疗的发生率更低, 有更低的肝毒性及更高的治疗完成率。

基于利福霉素方案的潜在缺点是许多药物相互作用, 包括华法林、口服避孕药、唑类抗真菌药和治

疗艾滋病的抗逆转录病毒药物。利福喷丁具有较少或不太明显的药物相互作用, 当利福平由于药物 - 药物相互作用而被禁用, 且异烟肼不能使用时, 可以代替利福平。因此, 当利福平禁忌时, 可以考虑使用每周 1 次异烟肼联合利福喷丁方案。HIV 阳性患者 CD4⁺ 淋巴细胞计数降低, 患无症状和亚临床结核病的风险增加, 如果疏忽采用利福平单一疗法, 可能导致对利福平耐药。

2.3 首选方案: 持续 3 个月, 每日 1 次异烟肼联合利福平

每日 1 次异烟肼联合利福平, 持续用药 3 个月, 在药物相互作用允许的情况下, 有条件推荐用于成人、所有年龄段的儿童以及 HIV 阳性患者。结核菌素皮肤试验 (TST) 阳性的 HIV 阴性成人和儿童接受 3 个月的每日 1 次异烟肼联合利福平与接受 ≥ 6 个月的异烟肼有相似的患结核病风险、肝毒性, 以及因不良反应而中断用药。在年龄 < 15 岁的儿童中, 3 个月的每日 1 次异烟肼联合利福平与 6 个月或更长疗程的异烟肼显示一样有效, 因为直接比较发现两者患结核病情况差异无统计学意义, 因肝毒性以及因不良反应需要停止治疗情况也无差异。在 HIV 阳性患者中, 无论 TST 阳性、阴性, 还是无反应, 接受 3 个月的每日 1 次异烟肼联合利福平治疗的患者与接受 ≥ 6 个月异烟肼治疗的患者相比, 结核病发病率无差异。两种药物一起使用可能比单独使用两种药物中的一种有更大的肝毒性风险。

2.4 替代方案: 持续 6 个月或 9 个月, 每日 1 次异烟肼

每日 1 次异烟肼, 持续用药 6 个月, 强烈推荐用于 HIV 阴性的成人和所有年龄段的儿童患者, 有条件推荐用于 HIV 阳性的成人和所有年龄段的儿童。每日 1 次异烟肼, 持续用药 9 个月, 有条件推荐用于成人和所有年龄段的儿童患者, 包括 HIV 阴性、阳性患者。异烟肼可降低 TST 阳性者患结核病的风险, 包括 HIV 阴性的成人和儿童, HIV 阳性的成年人, 可能还有 HIV 阳性的儿童。该药物可引起肝毒性, 中断治疗与不良反应有关, 尽管这些影响在成人中比儿童更常见。

在 TST 阴性、无反应或未知 TST 的 HIV 阳性者中, 异烟肼的益处在于结核病发病率低的情况下是不确定的。对于上述 HIV 阳性者而言, 异烟肼治疗有可能减少结核病的发病率, 增加治疗的不良反应。然而, 由于事件太少而产生的广泛置信区间, 其影响的可能性仍然不确定。

综合证据,包括 TST 阳性患者异烟肼治疗的多个持续时间(HIV 阴性者 3、6、12 个月,HIV 阳性者 6 个月)。在患有非活动性结核的 HIV 阴性患者中(定义为 TST 阳性、稳定的肺部纤维化病变和未接受治疗者痰培养阴性),治疗 6 个月和 12 个月比治疗 3 个月更有效,证明异烟肼在治疗潜伏性结核感染高危患者中具优势。根据系统综述的结果,HIV 阳性患者 6 个月的治疗是非常有效的,其他疗程的效果尚不可知。一项回顾分析包含不同的比本报告包含的试验更少,发现 9 个月的每日 1 次异烟肼治疗可能比 6 个月更有效,与 12 个月相当。然而,没有直接比较 9 个月的异烟肼与安慰剂、6 个月的异烟肼或 12 个月的异烟肼的临床试验数据。

结核病高发地区的 HIV 阳性者中,异烟肼是抗逆转录病毒治疗预防结核病的补充。两项随机对照试验表明,异烟肼加抗逆转录病毒疗法比单用异烟肼或抗逆转录病毒疗法更能降低结核病发病率。该方案的潜在缺点包括持续时间长、肝毒性和治疗完成率低(主要是由于前两个因素)。

3 讨论

委员会对潜伏性结核感染治疗的有效性和毒性的临床试验数据进行了系统的文献综述,包括自 2018 年以来世界卫生组织(WHO)发表的潜伏性结核感染指南。使用 GRADE 方法评估证据质量。

该指南建议是基于干预措施的利弊平衡,证据质量,患者价值观、意愿,以及可行性提出的。优先选择较短的方案,因为其疗效与 6~9 个月的异烟肼相似,但耐受性好,治疗完成率高,更有效地治疗潜伏性结核感染,将促进结核病的消除。利福平和利福喷丁是不可互换的,应该采取谨慎的措施,以确保患者接受正确的药物治疗。

4 评价

首先,委员会在评估证据时没有包括成本效益,建议的基础是评估方案的有效性和毒性。第二,委员会没有评估关于如何程序化的实施这些方案的证据(如由谁来测试、治疗和管理不良反应)。第三,这些指南侧重于生活在结核病发病率低的国家的潜伏性结核感染患者的治疗方案。这些指南不涉及其他经验性结核病预防策略。最后,对于利福霉素禁忌的患者,包括那些服用与利福霉素有显著药物相互作用的药物的患者,不应使用较短的方案。

5 结论

对于没有药物不耐受或药物相互作用的患者,潜伏性结核感染以利福霉素为基础的短疗程(3~4 个月)治疗方案优于较长疗程(6~9 个月)异烟肼单药治疗方案。

译自: Sterling TR, Njie G, Zenner D. et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020[EB/OL]. (2020-02-14)[2020-08-02]. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm?s_cid=rr6901a1_w.