



耐药结核对HIV/TB双重感染患者ART的影响

赵清霞

郑州市第六人民医院



背景

结核病是HIV/AIDS患者最常见的可治愈的感染性疾病，也是最常见的死亡原因。

据世界卫生组织（WHO）统计，我国的耐药结核病人人数居全球第二，中国现有的耐药结核病患者数占全球的20%。

我国部分研究表明：HIV/AIDS合并结核病患者中耐药结核的发生率在26%-28%

肖和平等，耐药结核病化学治疗指南. 2015年，人民卫生出版社，2015.

黄丽玲, 廖光付, 唐柳生, 青建植. HIV/AIDS患者合并分枝杆菌感染及耐药性分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(03): 327-329.

徐园红, 李青峰, 朱玛, 王冬梅, 罗佳, 李樱杰, 钟晶. 四川地区HIV感染患者合并分枝杆菌感染特征与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1624-1628.



耐药结核的定义

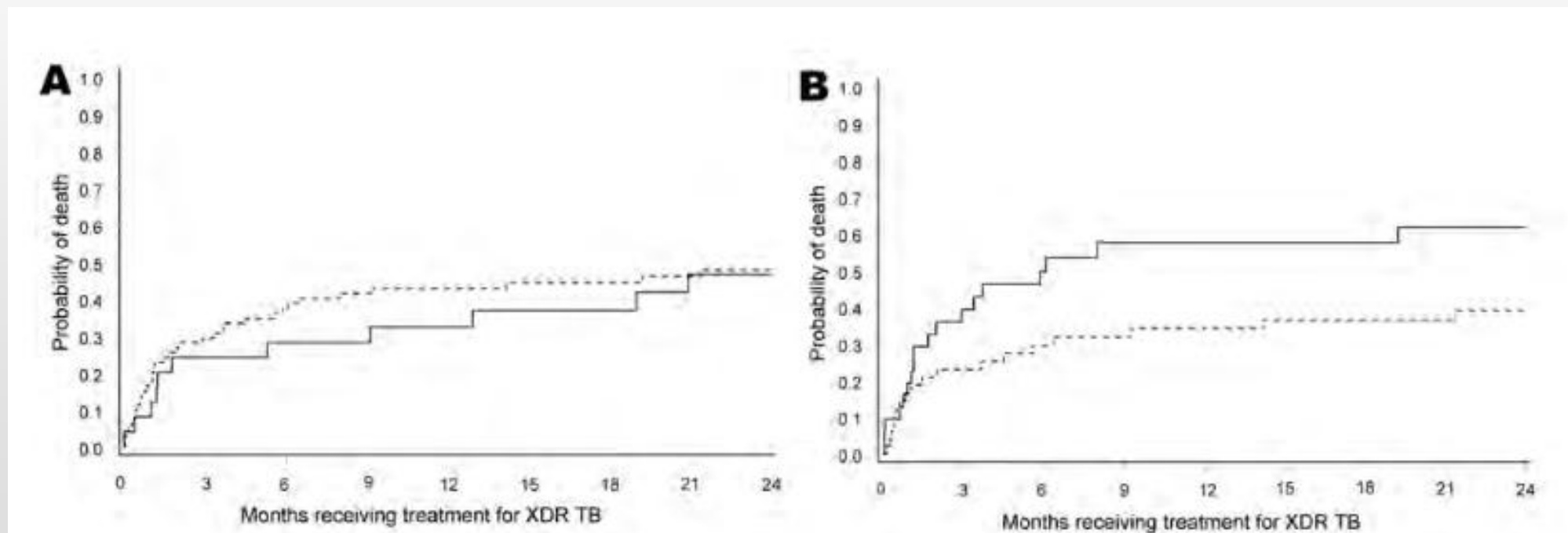
耐药结核病是指结核病患者排出的MTB对一种或几种抗结核药物具有耐受性。

初始耐药（initial drug resistance）：因既往用药不详，或既往抗结核用药不足一个月的患者存在的耐药现象称之为初始耐药。

获得性耐药（acquired drug resistance）：抗结核药物使用达到或超过一个月后发生的耐药，称之为获得性耐药

广泛耐药结核（XDR-TB）和HIV双重感染的患者死亡率高

南非一项研究治疗了114名XDR TB患者（中位数为6种药物，范围为3–9种药物）；HIV阳性82人（73%），接受ART50人（61%）。在接受治疗24个月后，有114位患者中的48位（42%）死亡，治愈或成功完成治疗的25位（22%），退出研究的19位（17%），有22位（19%）显示治疗失败。**未接受ART的HIV阳性患者和未表现出痰培养转化的患者中，死亡人数较高。**



A) 114名接受广泛耐药结核病（XDR TB）治疗的HIV阳性（虚线）和HIV阴性（实线）患者的Kaplan-Meier曲线（ $p = 0.4966$ ）；

B) 南非夸祖鲁-纳塔尔省的82名HIV感染的XDR TB患者接受（虚线）而不接受（实线）抗逆转录病毒治疗（ $p = 0.0330$ ）。根据性别，结核病治疗史和艾滋病毒状况调整了



研究目的

了解我院耐药结核对HIV合并TB双重感染患者ART的影响



研究对象及方法

研究对象：郑州市第六人民医院2015.1-2019.4收治的HIV/AIDS合并结核病患者

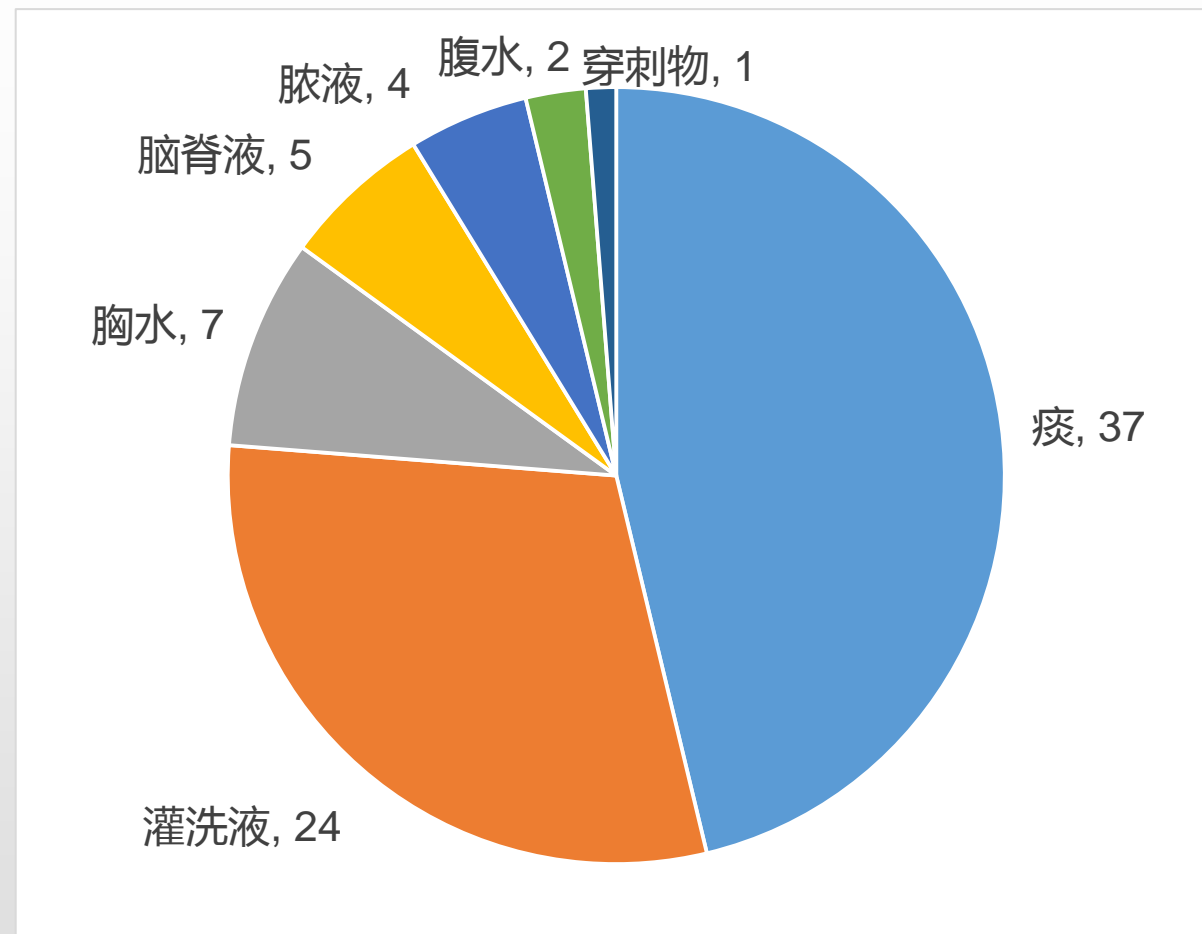
回顾性研究这些患者结核耐药情况，进行抗结核、ART治疗，并进行随访，观察CD4及HIV病毒载量的变化。

结核病及耐药结核的诊断：患者的痰、胸水、腹水、脑脊液、支气管灌洗液、脓液等标本，应用BD 960分枝杆菌自动培养仪进行分枝杆菌培养、对硝基苯甲酸（PNB）生长实验进行菌型鉴定，传统罗氏药敏培养基进行药敏试验



一般资料

- HIV合并TB患者共80例，耐药结核：23例，占28.75%，非耐药结核：57例，占71.25%
- 80例患者平均年龄：44.74±14.11岁
- 性别：男性：62例，占77.5%；女性：18例，占22.5%
- TBIGRA：共71例。阳性：41例，占57.7%，阴性：30例，占42.3%



结核病的诊断：80例HIV合并TB患者从痰液、灌洗液、胸水、脑脊液、脓液、腹水、穿刺物中培养出结核分枝杆菌复合群，进行菌性鉴定和药敏试验



一般资料：

两组患者性别和年龄的比较

项目	非耐药结核组 (n=57)	耐药结核组 (n=23)	χ^2	p
性别			3.528	0.060
男	41 (71.9%)	21 (91.3%)		
女	16 (28.1%)	2 (8.7%)		
年龄 (岁)			1.495	0.683
<20	3 (5.3%)	0		
20-39	11 (26.2%)	6 (26.1%)		
40-59	30 (52.6%)	14 (60.9%)		
≥ 60	9 (15.8%)	3 (13%)		
平均年龄	45 \pm 11.71岁 (95%CI: 39.94-50.06)	45.17 \pm 13.22岁 (95%CI: 39.46-50.89)	t=-0.175	p=0.862

分组：根据药敏结果分为非耐药结核组和耐药结核组



基线情况

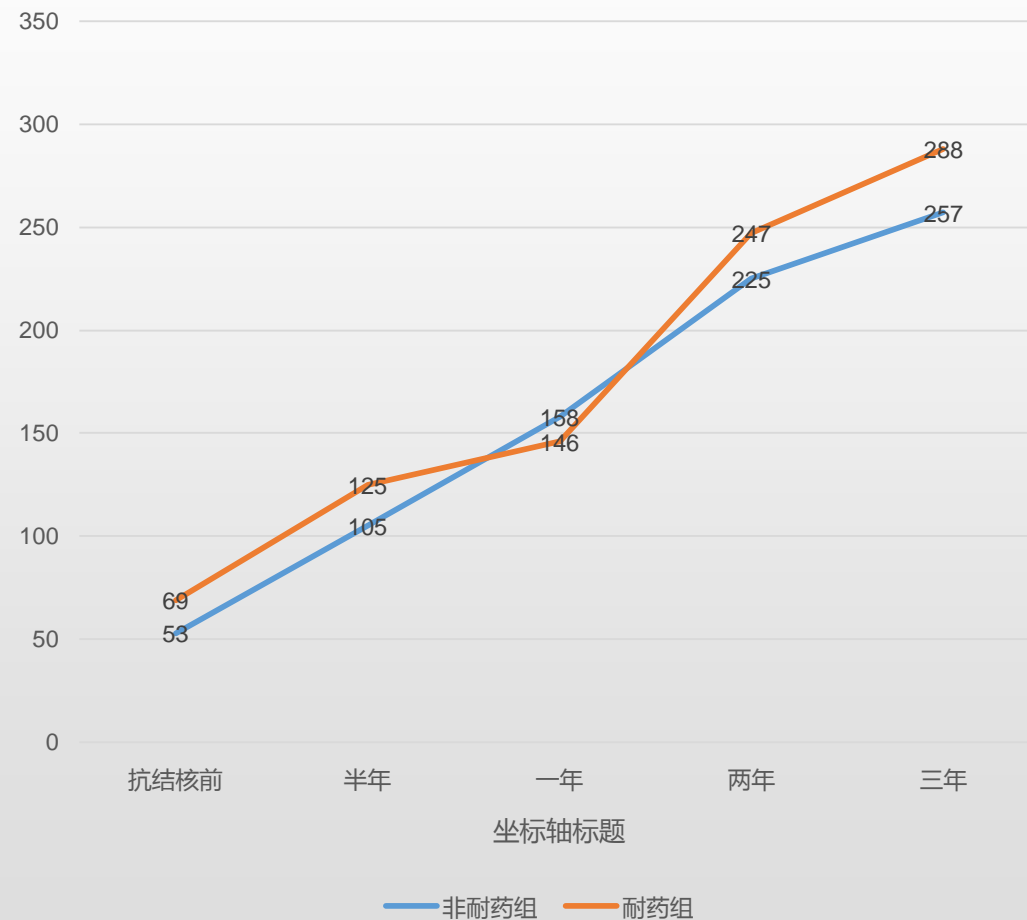
- 抗结核治疗前已经开始ART者：55%（44/80），其中ART治疗超过半年31例，ART成功的为41.9%（13/31），ART失败为58.1%（18/31）。
- 未开始ART者，根据患者结核病的情况，抗结核治疗2-4周开始ART治疗。
- ART治疗：一线方案：TDF+3TC+EFV，出现抗病毒失败的患者更换为含有LPV/r的抗病毒方案，部分患者选择含有整合酶抑制剂的抗病毒方案。根据ART方案，应用利福布汀。
- 非耐药结核病患者抗结核治疗方案HRZE为主。
- 耐药结核病患者抗结核方案除HRZE之外还包括阿米卡星、莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、卷曲霉素、环丝氨酸、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氯法齐明、贝达喹啉等药物等



随访结果

两组患者CD4计数的比较

CD4计数 (两组患者随访人数)	非耐药组	耐药组	z值	p值
抗结核前CD4 (57,22)	53	69	-0.777	0.437
半年CD4 (28,10)	105	125	-0.116	0.908
一年CD4 (37,8)	158	146	-0.683	0.495
二年CD4 (24,7)	225	247	-0.095	0.925
三年CD4 (15,4)	257	288	-0.300	0.764





随访结果

- 80例患者：成功：56人，占70%。失败：7人，占8.8%，没有数据：17人，占21.3%。（失访）
- 自行停用ART药：4例
- 死亡：4例，3例因结核病死亡，1例因急性胰腺炎死亡。
- 非耐药组：成功43例，占75.4%，失败：4例，占7%，没有数据：10例，占17.5%。死亡：2例，1例因结核病死亡，1例因急性胰腺炎死亡。停ART：2例
- 耐药组：成功：13例，占56.5%，失败：3例，占13%，没有数据：7例，占30.4%；死亡：2例，2例均因结核病死亡。停ART 2例。

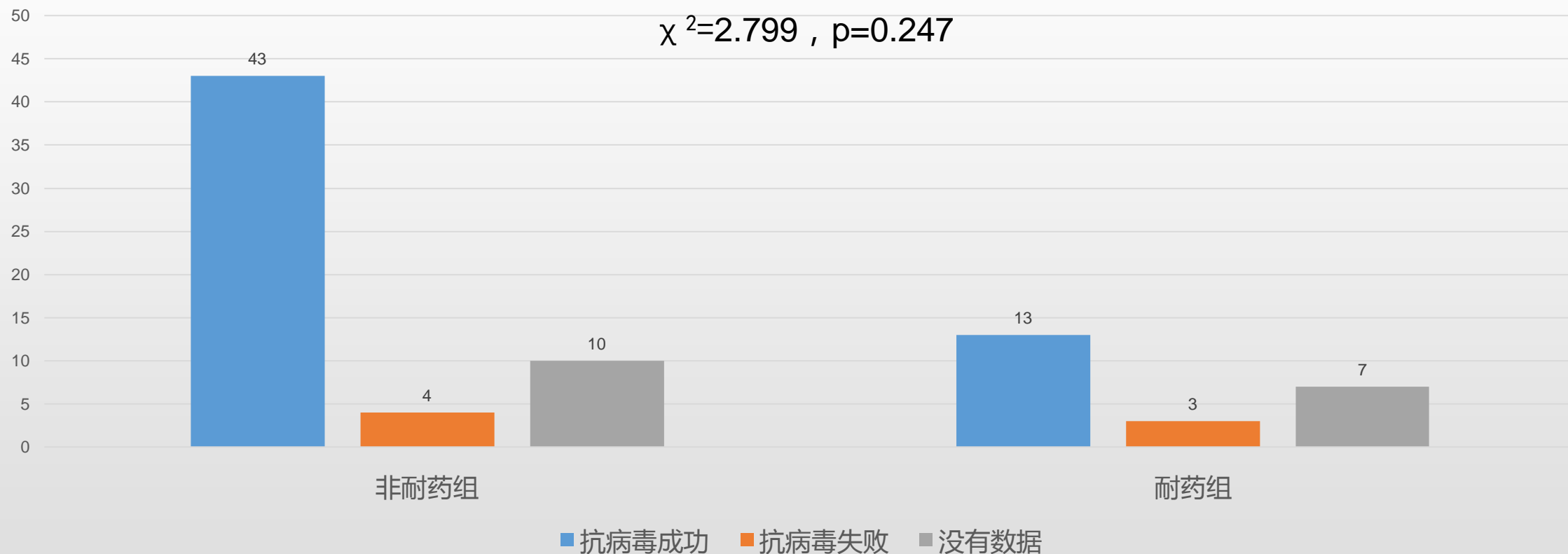
连续服用抗病毒药物超过1个月，并检测HIV病毒载量小于200copies/mL抗病毒治疗成功。



结果

两组抗病毒治疗效果的比较

$\chi^2=2.799$, $p=0.247$



连续服用抗病毒药物超过1个月，并检测HIV病毒载量小于200copies/mL抗病毒治疗成功



结论

- 2018年河南省HIV/AIDS患者ART成功率超过了90%，但本组HIV/TB患者抗病毒治疗成功率仅有70%。
- HIV合并非耐药结核与HIV合并耐药结核患者相比，ART疗效：包括CD4计数，及HIV病毒抑制方面均无显著差异。
- 两组中均有自行停用ART、失访的患者，这部分患者可以视为依从性差，是本研究治疗成功率较低的重要原因。
- 依从性差主要与HIV/TB患者特别是耐药结核患者，应用抗结核药物时间长、品种多、副作用较大以及与ART药物之间的相互作用等相关，导致两种疾病治疗效果均可能受到影响。
- 本组ART效果差与基线CD4较低，合并其他疾病的可能性较大，治疗难度逐渐增大有关。



Time for review

文献回顾

设计多耐药结核病治疗方案的一般原则^a

^a改编自参考文献1中的表7.3。

^b对于耐药结核病菌株的高耐药率和较高的耳毒性发生率，所以即便药敏试验显示出敏感性，也要避免使用链霉

原则	内容
1. 使用至少4种疗效确定的药物	下述因素出现得越多，药物有效的可能性就越高： <ul style="list-style-type: none">• 调查表明这些药物的耐药性在类似患者身上很少出现。• 药敏试验结果显示出对实验室可靠性好的药物的敏感性：注射剂和氟喹诺酮类药物。• 药物在当地的使用并不普遍。• （有关个体患者的决定 – 没有关于该药物的既往治疗失败史；没有对该种药物耐药的已知密切接触者。）
2. 不使用可能出现交叉耐药的药物	• 许多抗结核药物在药物组内和组间都有交叉耐药性（参见7.3节）。
3. 去除不安全的药物	<ul style="list-style-type: none">• 药物质量未知。• （有关个体患者的决定 – 已知的严重过敏或很难处理的不耐受；容易出现严重的药物不良反应，例如肾衰竭、耳聋、肝炎、抑郁和/或精神病。）
4. 根据疗效分等级纳入第1组到第5组内的药物（参见表7.1和7.3节）	<ul style="list-style-type: none">• 采用任一种可能有效的一线口服药（第1组）。• 注射有效的氨基糖苷类或多肽类药物（第2组）。^b• 采用一种氟喹诺酮药物（第3组）。• 采用第4组中的药物，组成至少含有四种有效药物的治疗方案。• 对于不足四种有效药物的治疗方案来说，可考虑添加第5组内的两种药物。药物的总数取决于不确定性的程度，治疗方案往往可以包含5到7种药物。



耐多药结核病治疗药物分组a

第1组：第1组中的药物药效最大，耐受性最好。如果第1组中的药物在既往治疗方案中失败，即便药敏试验结果显示敏感性，其疗效也应受到质疑。

利福布丁对利福平有很高的交叉耐药率。

第2组：如果有药敏或疑似药敏记录，则患者应注射第2组注射剂。在氨基糖甙类药物中，**卡那霉素或阿米卡星是首选注射剂**，原因在于耐药结核的链霉素耐药率很高。此外，这两种注射剂并不昂贵，引发的毒性也比链霉素小，它们已广泛用于耐药结核的治疗中。阿米卡星和卡那霉素非常相似，极易出现交叉耐药的情况。如果分离株对链霉素和卡那霉素耐药，或耐药监测数据显示阿米卡星和卡那霉素的耐药率很高，则应使用**卷曲霉素**（一种多肽）。

组	药物（缩写）
第1组： 一线口服药	<ul style="list-style-type: none"> • 吡嗪酰胺（Z） • 乙胺丁醇（E） • 利福布丁（Rfb）
第2组： 注射剂	<ul style="list-style-type: none"> • 卡那霉素（Km） • 阿米卡星（Am） • 卷曲霉素（Cm） • 链霉素（S） • 左氧氟沙星（Lfx）
第3组： 氟喹诺酮类药物	<ul style="list-style-type: none"> • 莫西沙星（Mfx） • 氧氟沙星（Ofx） • 对氨基水杨酸（PAS）
第4组： 口服抑菌二线药物	<ul style="list-style-type: none"> • 环丝氨酸（Cs） • 特立齐酮（Trd） • 乙硫异烟胺（Eto） • 丙硫异烟胺（Pto） • 氯法齐明（Cfz） • 利奈唑胺（Lzd） • 阿莫西林/克拉维酸（AMX/Clv）
第5组： 耐药结核病疗效不确定药物	<ul style="list-style-type: none"> • 氨硫脲（Thz） • 亚胺培南/西拉司丁（Ipm/Cln） • 高剂量异烟肼（高剂量H）^b • 克拉霉素（Clr）



耐多药结核病治疗药物分组a

组	药物（缩写）
第1组： 一线口服药	<ul style="list-style-type: none"> • 吡嗪酰胺（Z） • 乙胺丁醇（E） • 利福布丁（Rfb）
第2组： 注射剂	<ul style="list-style-type: none"> • 卡那霉素（Km） • 阿米卡星（Am） • 卷曲霉素（Cm） • 链霉素（S） • 左氧氟沙星（Lfx）
第3组： 氟喹诺酮类药物	<ul style="list-style-type: none"> • 莫西沙星（Mfx） • 氧氟沙星（Ofx） • 对氨基水杨酸（PAS）
第4组： 口服抑菌二线药物	<ul style="list-style-type: none"> • 环丝氨酸（Cs） • 特立齐酮（Trd） • 乙硫异烟胺（Eto） • 丙硫异烟胺（Pto） • 氯法齐明（Cfz） • 利奈唑胺（Lzd） • 阿莫西林/克拉维酸（AMX/Civ）
第5组： 耐药结核病疗效不确定药物	<ul style="list-style-type: none"> • 氨硫脲（Thz） • 亚胺培南/西拉司丁（Ipm/Cln） • 高剂量异烟肼（高剂量H）^b • 克拉霉素（Clr）

第3组：如果结核分枝杆菌菌株对第3组药物敏感，则患者应服用第3组的药物。氟喹诺酮类药物是首选，例如左氧氟沙星或莫西沙星。**不推荐采用环丙沙星治疗药敏或耐药结核。**

第4组：由于成本低，乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）往往被加入到治疗方案中。**如果没有成本限制，可首先加入对氨基水杨酸（PAS），原因是肠溶配方相对耐受性更好，并且不会与其他药物交叉耐药。**当需要两种药物时，可添加环丝氨酸。由于乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）与对氨基水杨酸的组合往往容易引起胃肠副作用和甲状腺机能减退，所以仅当需要第4组中的三种药物时才同时使用这些药物：乙硫异烟胺（或丙硫异烟胺）、环丝氨酸和对氨基水杨酸。特立齐酮可以取代环丝氨酸，假定具有相同的疗效。

第5组：**鉴于第5组药物对耐多药治疗的作用不明确，所以世界卫生组织不推荐常规使用这些药物。**使用第1组到第4组中的药物无法设计出适当的治疗方案时，可以采用这些药物，例如广泛耐药结核病患者。在治疗耐药结核时，有关此类药物的使用可咨询专家意见



HIV合并TB的ART建议

- 建议将EFV（标准剂量）与TDF和FTC联合作为一线抗病毒药物。（等级1B）
- 建议对禁用EFV的患者可以使用RAL或DTG。（等级2C）
- 建议使用利福布汀代替利福平，因为有效的抗逆转录病毒治疗需要使用利托那韦增强的PI。（等级1C）
- 建议不要在未接受ART治疗的结核病患者中使用利福平治疗时,使用奈韦拉平。（等级1B）
- 建议不要将cobicistat与利福平或利福布汀一起使用。（等级1D）
- 利福平/利福布汀禁止与BIC/TAF/FTC组合使用，直到获得支持临床结果的数据为止。（等级2D）



耐多药结核合并HIV的治疗建议

- 建议对于发现**异烟肼单独耐药**的个体，应每天服用**利福平，乙胺丁醇，左氧氟沙星和吡嗪酰胺**的方案，疗程为6个月。（等级1C）
- 建议对所有具有利福平耐药性（包括耐多药耐药性）结核病的人进行管理，并与耐药性结核病管理的专业知识中心合作。（GPP）
- 建议所有尚未接受ART的耐利福平或耐多药结核病的患者，只要病情稳定且可耐受结核病，就应立即开始抗病毒治疗。（等级1B）

耐药结核和HIV共感染的治疗进展

HIV合并TB联合治疗的担忧

- 在21世纪初，尽管WHO建议支持联合治疗，但存在一种趋势，即在开始ART之前，按顺序治疗结核病和艾滋病毒，并延迟很长时间¹⁻³
- **联合治疗引发各种担忧**，包括：¹⁻³
 - 利福霉素与ARVs之间的DDIs风险
 - IRIS
 - 两种治疗方案的副作用
 - 高药物负担
 - 治疗计划的挑战
- **某些情况下ART可以推迟**，例如结核脑膜炎。与抗结核病治疗后2个月开始ART相比，早期ART与严重不良事件发生率更高有关⁴

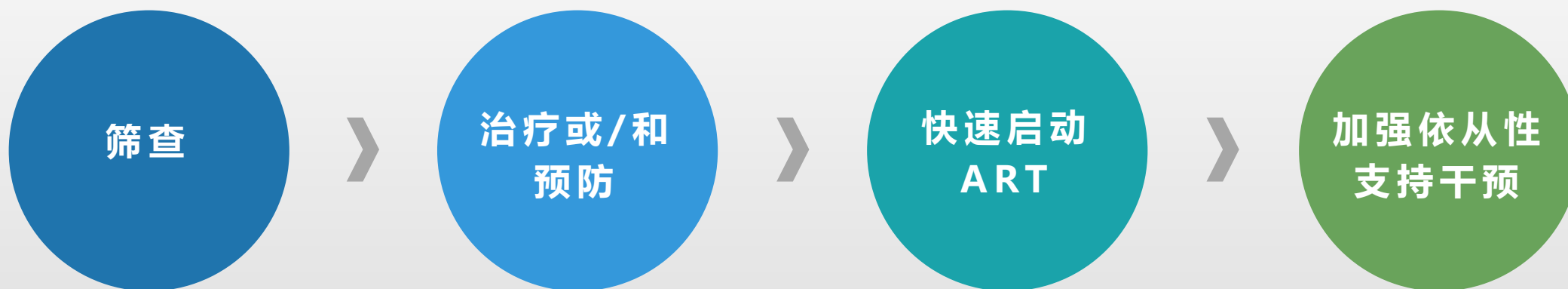
ARV, 抗反转录病毒;
IRIS, 免疫重建炎症反应综合征






耐药结核和HIV共感染的治疗进展：新的指南推荐明确的护理方案

对于所有因进展期HIV疾病就诊的患者，都应提供从筛查到治疗一系列护理方案
(强推荐，中等质量证据)





耐药结核/HIV双重感染治疗较为复杂，治疗效果较差，需要选择恰当的治疗方案，如 针对二线抗结核方案，以及开始HAART的时机，抗结核药物与ARV药物的药物-药物间相互作用等。这样才能收到较为满意的治疗效果！