

抗病毒治疗和异烟肼预防性治疗在结核病预防中的作用：最新的进展

Richard E. Chaisson, MD

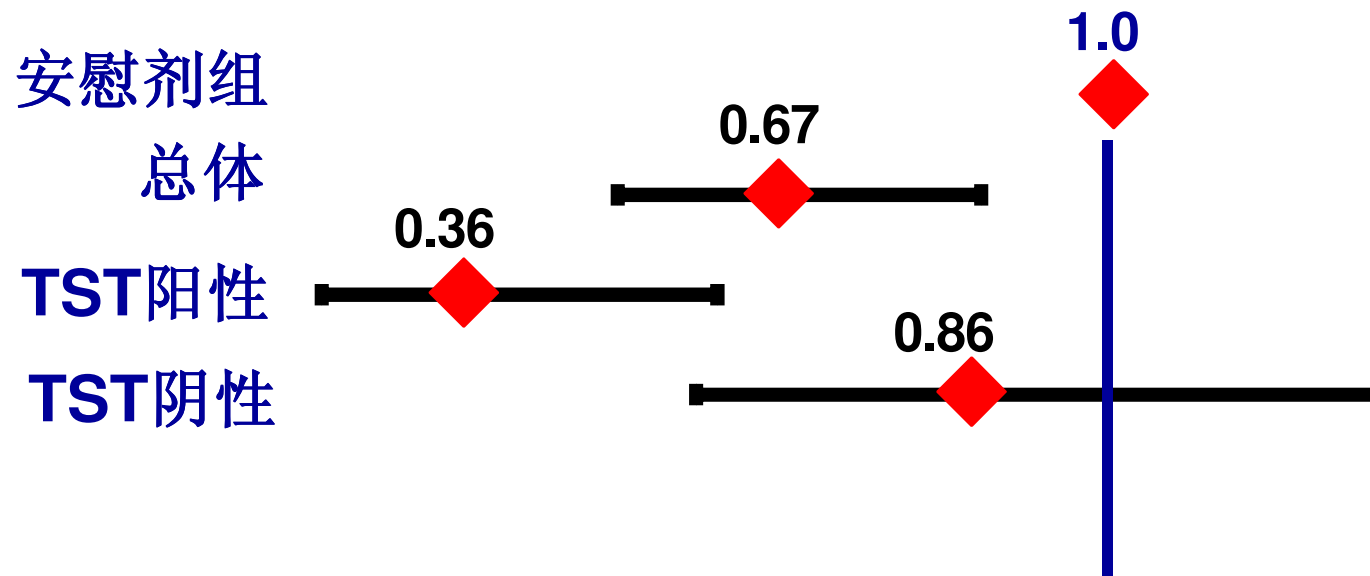
约翰霍普金斯大学
结核病研究中心

有效应对艾滋病-结核病流行联合会
(CREATE)



6—12个月异烟肼预防性治疗的效果： HIV临床试验的meta分析

相对危险度, 95% CI



TST: 结核菌素皮肤试验

Akolo 2010, Cochrane review

WHO关于HIV感染者结核病预防性治疗的指南（2010年）

- 在结核病高负担地区，对于所有HIV阳性患者，一旦排除了活动性结核，均应给予异烟肼预防性治疗（IPT）
 - 包括孕妇、儿童和接受抗病毒治疗的患者
- 结核菌素皮肤试验 (PPD) 可以用来鉴别最适于进行IPT的患者
- 治疗时间：至少6个月，36个月可能更有效（美国 – 9个月）

改善结核病预防性治疗的可选方法

- 加强国家指南，倡导异烟肼预防性治疗
- 新的药物和/或新的方案
 - 更短的治疗时间
 - 毒副反应的风险降低
 - 预防耐药的产生
 - 潜伏MDR/XDR感染的治疗
- 新的提供治疗服务的策略

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 7, 2011

VOL. 365 NO. 1

New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults
with HIV Infection

Neil A. Martinson, M.B., B.Ch., M.P.H., Grace L. Barnes, B.S.N., M.P.H., Lawrence H. Moulton, Ph.D.,
Reginah Msandiwa, R.N., Harry Hausler, M.D., Ph.D., Malathi Ram, Ph.D., James A. McIntyre, M.B., B.Ch.,
Glenda E. Gray, M.B., B.Ch., and Richard E. Chaisson, M.D.

项目点 — 南非索韦托Chris Hani Baragwanath医院 围产期艾滋病研究室



HIV阳性、结核菌素皮肤试验阳性成人 结核病预防性治疗的新方案

短程 (12 周)

- 利福喷丁 900mg + 异烟肼 900mg，每周1次，共服药12次
 - 在诊所直接面视下服药
- 利福平 600 mg + 异烟肼 600mg，每周2次，共服药24次
 - 在诊所直接面视下服药

长程 (临床试验全程，至 6 年)

- 异烟肼 300mg 每日1次，持续服药 – 可能对预防再感染有效

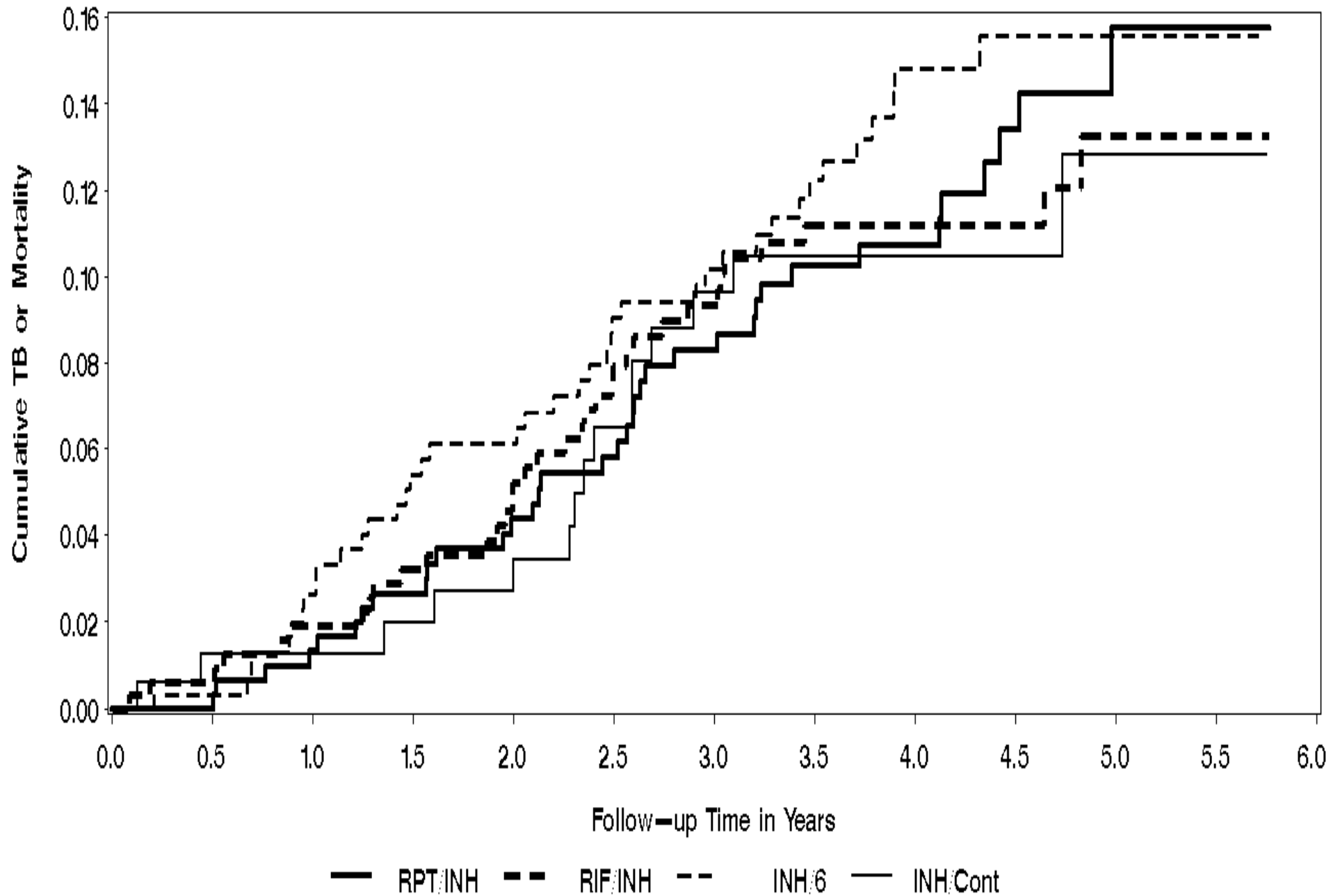
比较组

- 异烟肼 300mg 每日1次，服药6个月 – 标准的关怀

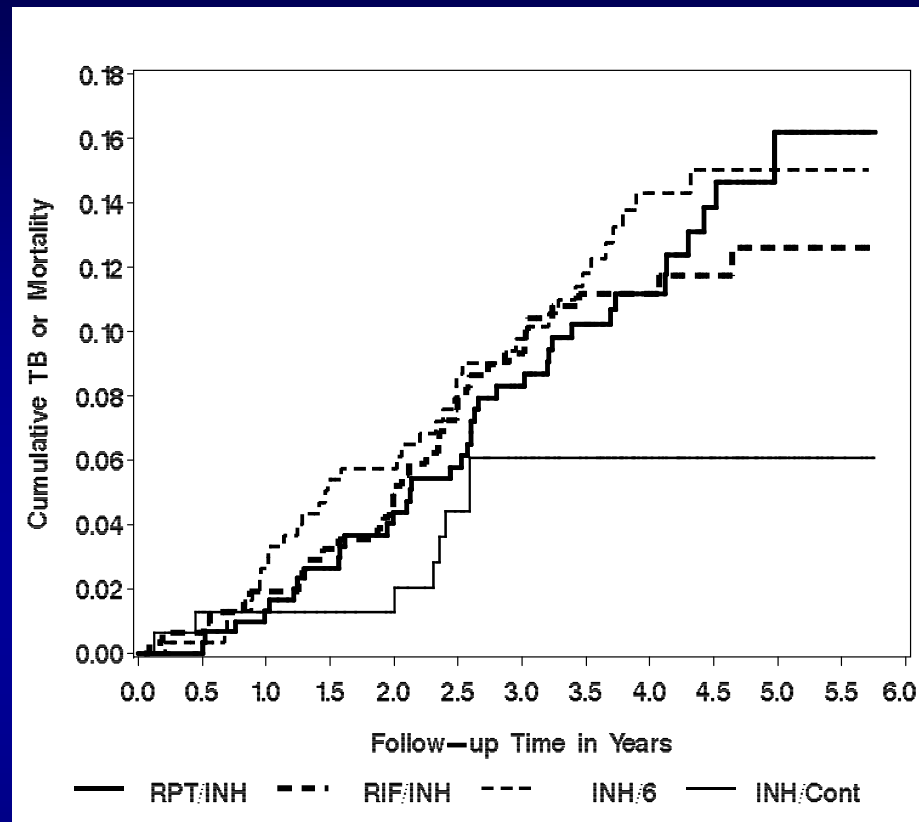
初步结果: 不同治疗组群的事件发生率

结果	RPT/INH-3 (N=329)	RIF/INH-3 (N=329)	INH-cont (N=164)	INH-6 (N=328)
随访时间中位数 (年)	3.98	3.99	3.81	3.78
结核或死亡	3.03	2.87	2.67	3.53
率比	0.86	0.81	0.76	1 (ref)
95% CI	0.53-1.4	0.50-1.3	0.39-1.4	

Kaplan–Meier Curves of TB or Mortality by Study Arm



“实际治疗”分析 – 结核病或死亡的风险



变 量		风险比	95% CI	P
INH-6	Events: 40	1(ref)		
RPT/INH	Events: 36	0.85	0.54, 1.3	0.48
RIF/INH	Events: 35	0.81	0.52, 1.3	0.37
INH-Cont	Events: 5	0.32	0.12, 0.80	0.015

分离株耐药性试验

治疗组群	耐药性试验 (N)	耐多药结核 (N)	耐药的药物			
			异烟肼 (N)	利福平 (N)	链霉素 (N)	乙胺丁醇 (N)
RPT/INH-3	20/23	1	2	2	1	1
RIF/INH-3	16/24	0	0	0	0	0
INH-6	14/19	0	0	0	0	0
INH/Cont	7/7	1	1	1	1	0
合计	57/73 (78%)	2	3	3	2	1

- 没有证据显示预防性治疗对耐药菌的选择

结 论

- 短程利福喷丁/异烟肼或利福平/异烟肼治疗不具有优越性，但与异烟肼6个月治疗同样有效
- 终生异烟肼治疗更有效，但其有效性受到依从性差的限制
- 所有的方案都具有较好的耐受性
- 没有证据显示预防性治疗选择耐药的产生

预防结核病的研究

结核病临床试验联合研究26

3个月每周一次利福喷丁+异烟肼治疗
vs. 9个月每日异烟肼
治疗结核潜伏感染：
多中心随机临床试验的结果

TR Sterling, ME Villarino, AS Borisov, N Shang, E Bliven-Sizemore,
F Gordin, A Kerrigan, M Conde, D Menzies, N Scott, J Hackman,
CD Hamilton, CR Horsburgh,
RE Chaisson and the TB Trials Consortium

由美国疾病预防控制中心资助

临床和人口信息特征

修正的意向性治疗人群(MITT)

特 征	9H N=3,745	3HP N=3,986
结核潜伏感染的指征		
密切接触	2,609 (70)	2,857 (72)
近来结核菌素试验转阳	972 (26)	953 (24)
HIV感染	74 (2)	87 (2)
胸部X线纤维化	90 (2)	89 (2)
合并肝病		
丙肝	97 (3)	99 (3)
乙肝	60 (2)	42 (1)

结论

- **3RPT/INH预防性治疗的效果不逊于9INH**
 - 差异的97.5% CI = 0.01%; 界限 = 0.75%
 - 结果提示3RPT/INH方案的结核发病率(0.19%) 低于9INH方案 (0.43%)
- **3RPT/INH 方案的完成治疗率(81.9%) 显著高于9INH方案 (69.5%)**

博茨瓦纳异烟肼预防性治疗试验 2004–2009

- 随机、双盲、安慰剂对照试验
- 纳入约2,000 例病例
- 包括了结核菌素试验阳性和阴性的病例
- 国家规划根据需要提供了抗病毒治疗
 - CD4 <200 / μ L



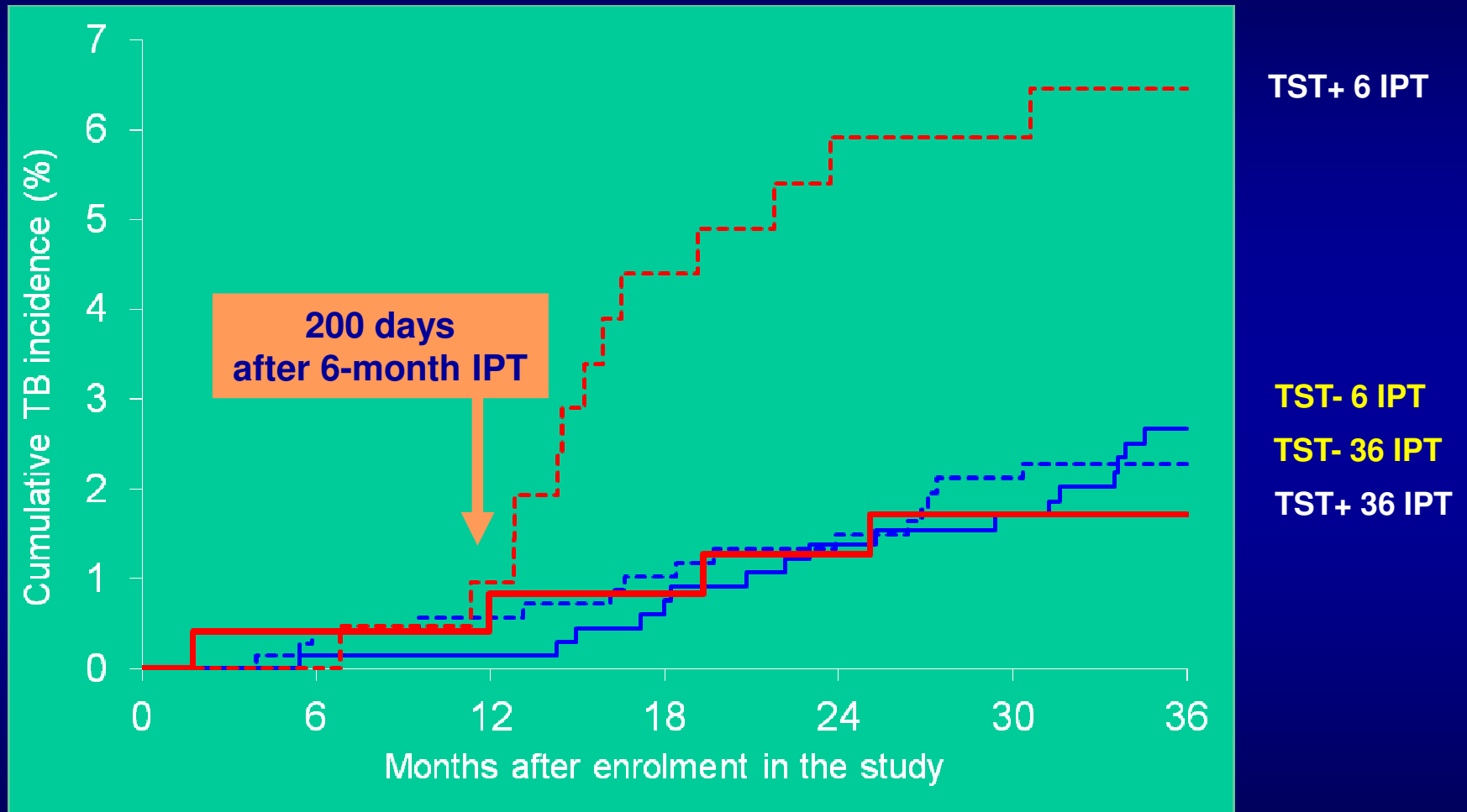
36个月 vs 6个月IPT降低结核病发病率的效果

	组别	36 IPT 结核发 病率	6 IPT 结 核发病 率	风险比 (95% CI)
修正的意向性治疗 人群 (N=1,995)	全部	0.72	1.26	0.57 (0.33-0.99)*
	结素+	0.57	2.22	0.26 (0.09-0.80)*
	结素-	0.76	1.01	0.75 (0.38-1.46)

结核发病率：每100人每年；* $P < 0.05$

在IPT的保护效力以外，抗病毒治疗对两个治疗组群结核病风险均降低了50%。

在结核菌素试验阳性的HIV感染者中，连续36个月IPT方案预防结核的效力优于6个月方案



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children

Shabir A. Madhi, M.D., Ph.D., Sharon Nachman, M.D., Avy Violari, M.D.,
Soyeon Kim, Sc.D., Mark F. Cotton, M.D., Ph.D., Raziya Bobat, M.D.,
Patrick Jean-Philippe, M.D., George McSherry, M.D., and Charles Mitchell, M.D.,
for the P1041 Study Team

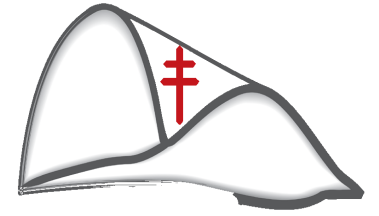
儿童异烟肼一级预防的治疗研究

- 南非HIV阳性和阴性的儿童
 - 91-120 天
- 出生时接种过卡介苗
- HIV阳性者给予高效的艾滋病抗病毒治疗 (HAART)
- 服用异烟肼10-20 mg/kg，或服用安慰剂
- 如果家庭成员有结核病暴露，采取开放的异烟肼治疗
- 随访 96-108 周

随访期间发生的结核病和死亡

- **HIV阳性**
 - 异烟肼组 – 19.0%
 - 安慰剂组 – 19.3%
 - 总体结核病发病率 = 12.1 / 100 人年
- **HIV阴性**
 - 异烟肼组 – 10%
 - 安慰剂组 – 11%
 - 总体结核病发病率 = 4.1 / 100 人年

里约的一项TB/HIV研究： HIV阳性病例中异烟肼预防性治疗的随机临 床试验



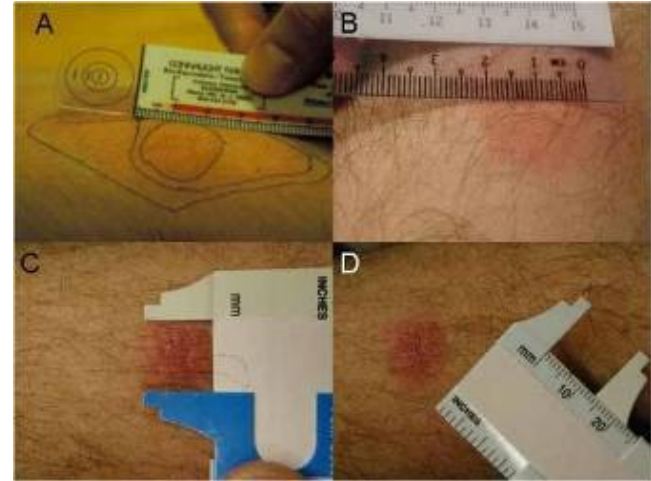
Clinic

Betina Durovni, Jonathan Golub, Lawrence Moulton, Valeria Saraceni,
Richard Chaisson



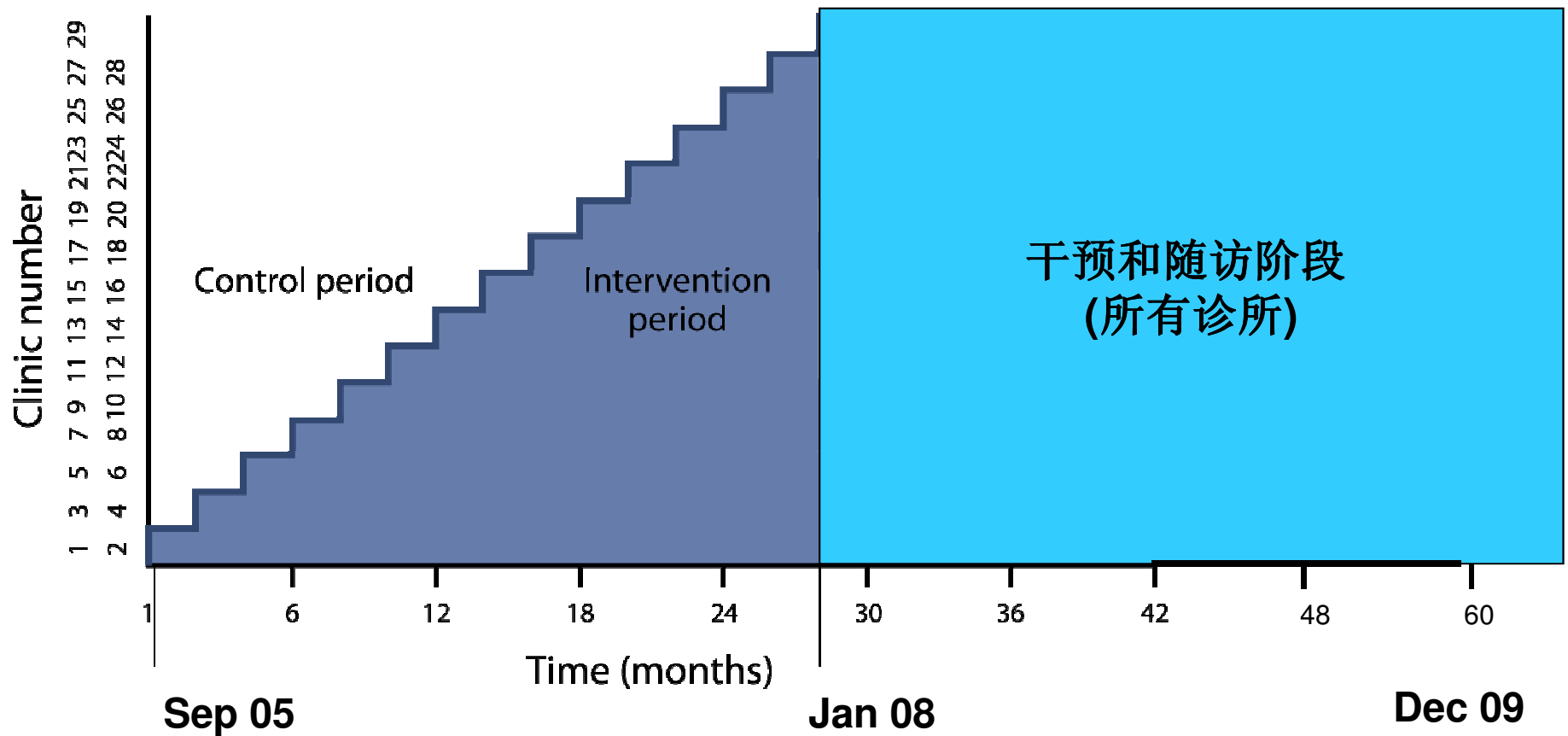
干 预

- 每隔一个月对**2**家诊所进行培训
- 对所有**HIV**感染者进行结核病筛查以及结核菌素试验
- 对诊所中所有符合下列条件的患者进行结核菌素试验
 - 无既往结核病史
 - 既往未接受异烟肼预防性治疗
 - 结核菌素试验从未阳性



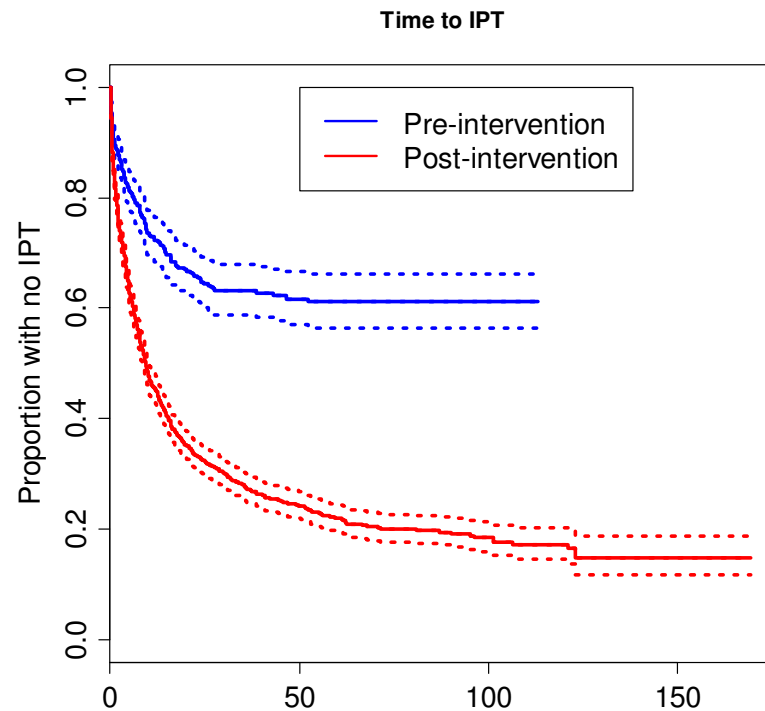
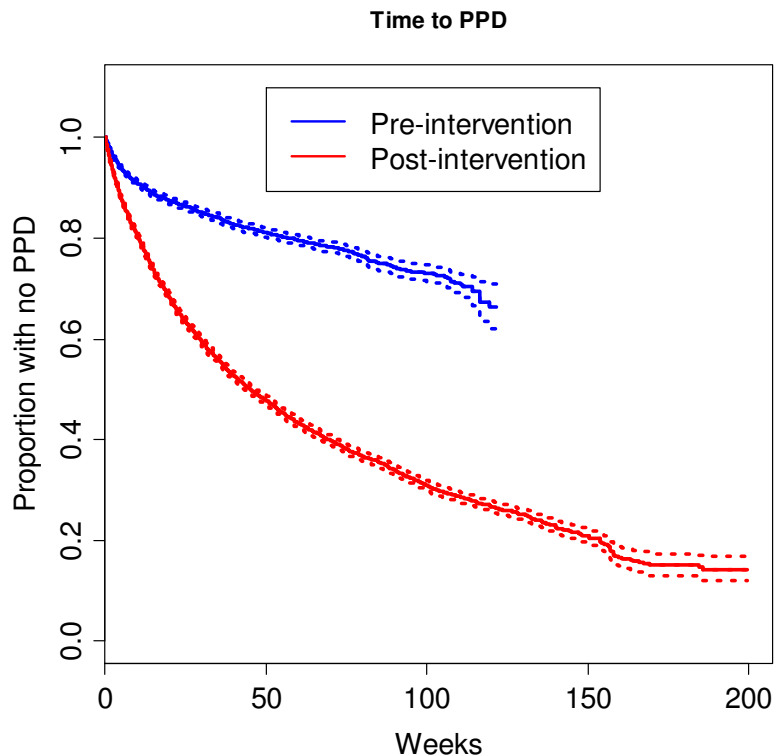
- 对所有结核菌素试验阳性且无活动性结核的患者、以及所有活动性结核病的接触者进行**6**个月的异烟肼预防性治疗

THRio研究的时间表 阶梯设计



THRiO研究干预前后进行结核菌素试验以及IPT的时间

- 结核菌素试验以及IPT的时间在干预后均显著改善

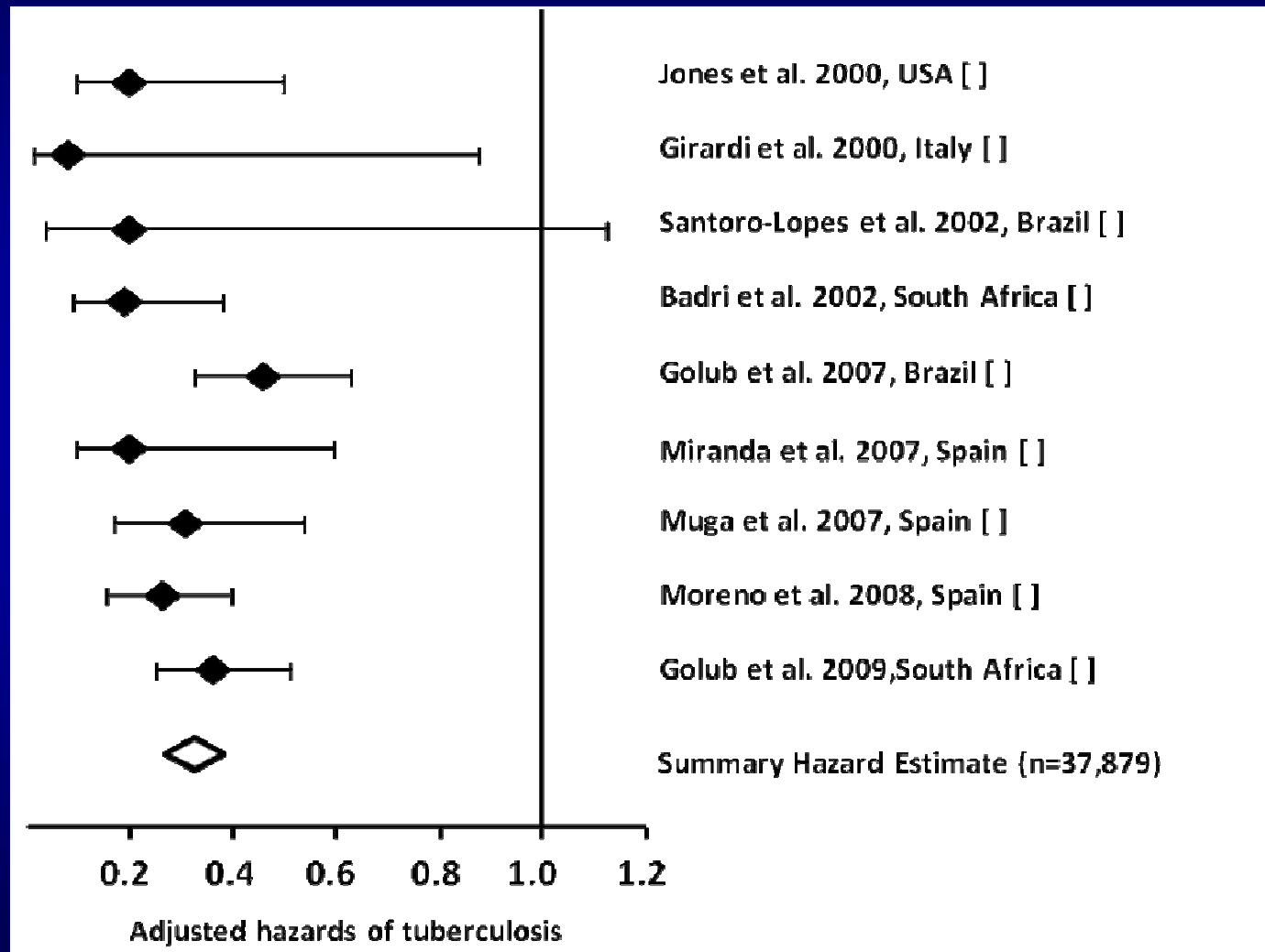


THRio研究: 未调整的Cox模型

	结果	病例	HR (95% CI)	p-值
意向性治疗	结核	475	0.87 (0.68-1.10)	0.233
	结核或死亡	1313	0.72 (0.62-0.82)	<0.001
修正的意向性治疗 (Stayers)	结核	403	0.57 (0.44-0.76)	<0.001
	结核或死亡	1073	0.56 (0.47-0.66)	<0.001

- 意向性治疗 – 所有符合条件的研究对象
- Stayers – 修正的意向性治疗 – 仍处在临床接触的人群

抗病毒治疗对于HIV感染者结核病风险的影响



早期抗病毒治疗对于初始CD4细胞为350-550的成人HIV感染者结核病发病率的影响

HPTN 052 Trial

研究的治疗组群	结核病时间发生率
早期抗病毒治疗	
肺结核	14
肺外结核	3
所有结核	17/886 (1.9%)
延迟的抗病毒治疗	
肺结核	16
肺外结核	17
所有结核	33/877 (3.7%)*

***P= 0.03**

Cohen et al., N Engl J Med 2011;on line supplement

总结和结论

- 结核病预防性治疗对于具有高风险的成人有效，是结核病控制所必须的
- 以利福喷丁为基础的短程方案是有效的，且具有较好的耐受性
- 长期的异烟肼治疗更加有效，但是在非洲的HIV成人感染者中，其效果并不优于短程方案
- 基于人群的策略是有前途的，同事也有挑战
- 抗病毒治疗和异烟肼预防性治疗对于降低结核病风险具有相加效应

谢谢!

