附件1：

**贝达喹啉治疗中国耐多药肺结核患者的有效性及安全性研究**

1. 项目名称：贝达喹啉治疗中国耐多药肺结核患者的有效性及安全性研究
2. 推荐单位:长沙市医学会

3、推荐意见：

耐多药肺结核（multidrug -resistant tuberculosis，MDR-TB）治疗难度大、周期长、药物副作用多、医疗费用高，被称为“会传染的癌症”，是全球有效控制结核的重大障碍之一。中国是结核病高负担国家，MDR-TB发病率位居世界第二，而治疗成功率仅41%，远低于全球平均水平54%。贝达喹啉是（bedaquiline，BDQ）是全球45年来首个问世的抗结核新药。国外研究显示，使用含BDQ方案治疗MDR-TB患者6个月痰培养转阴率79.7%, 治愈率63.8%，高于全球治愈率10%。BDQ引入中国的时间较晚，国内探讨含BDQ方案的有效性和安全性研究罕见。故开展BDQ治疗中国MDR-TB患者的研究有重要的现实需求和临床意义。

裴异团队主导本研究为真实世界的前瞻性单臂研究，至2018年3月开展以来，已治疗利福平耐药/耐多药肺结核患者数百例，与国内既往治疗方案相比，含BDQ方案可显著提高患者24周痰菌阴转率和空洞闭合率，治愈率提高至70%以上，已在临床广泛推广运用。本项目为BDQ在我国的安全有效使用提供了临床经验和科学依据，为含BDQ方案治疗中国MDR-TB患者的推广奠定了基础，提高了我国耐药肺结核的治愈率，减少了耐药肺结核的传播，对促进“终结肺结核”目标的早日实现意义重大。

在此，我单位拟推荐裴异团队的项目《贝达喹啉治疗中国耐多药肺结核患者的有效性及安全性研究》申报2024年湖南省医学会湖南医学科技奖二等奖，望评审们通过。

4、项目简介

4.1研究内容（方法、结果）：

耐多药肺结核（multidrug -resistant tuberculosis，MDR-TB）治疗难度大、周期长、药物副作用多、医疗费用高，被称为“会传染的癌症”，是全球有效控制结核的重大障碍之一。中国是结核病高负担国家，MDR-TB发病率位居世界第二，而治疗成功率仅41%，远低于全球平均水平54%。贝达喹啉是（bedaquiline，BDQ）是全球45年来首个问世的抗结核新药。国外研究显示，使用含BDQ方案治疗MDR-TB患者6个月痰培养转阴率79.7%, 治愈率63.8%，高于全球治愈率10%。BDQ引入中国的时间较晚，国内探讨含BDQ方案的有效性和安全性研究罕见。故开展BDQ治疗中国MDR-TB患者的研究有重要的现实需求和临床意义。本研究隶属BDQ在我国上市后的 Ⅳ期临床研究，为国内最早探讨BDQ治疗中国耐药结核病的临床研究之一。本研究探讨了BDQ新药治疗中国MDR-TB患者的有效性及安全性，共获得三项结果及科学发现：① 本研究通过观察分析纳入的患者疗效分析及安全性监测结果发现含BDQ方案可显著提高中国MDR-TB患者24周痰菌阴转率及空洞闭合率，且安全性可耐受。②中国是肺结核和糖尿病双重高负担国家，糖尿病是结核病患者常见的合并疾病，糖尿病影响结核患者痰菌阴转速度、不良反应发生和治疗转归。贝达喹啉为治疗耐药结核病的优选药物之一，但国内外尚无含贝达喹啉的耐药方案对合并糖尿病的MDR/XDR-TB患者的安全性和有效性报道。本项目还联合首都医科大学附属北京胸科医院、中国疾控中心结核病防治临床中心进一步探讨了合并糖尿病患者使用BDQ是否可获得与非糖尿病患者同样满意疗效。纳入全国21家医院合并糖尿病的MDR/XDR-TB患者107例（糖尿病组），通过倾向性评分匹配107例未合并糖尿病的MDR/XDR-TB患者（非糖尿病组），比较两组患者痰菌阴转率、痰菌阴转时间、24周末治疗转归和不良反应发生率，尽管合并糖尿病患者与未合并糖尿病患者在基线特征上存在差异，但使用含贝达喹啉的耐药方案治疗24周后，合并糖尿病的MDR/XDR-TB患者与未合并糖尿病患者相比，可获得同样理想的痰菌阴转指标和良好的治疗转归，且安全性相当。③在BDQ IIb期试验中，BDQ组患者的全因死亡率高于对照组，因此对使用BDQ安全性的担忧伴随BDQ治疗全过程。导致QT间期延长是BDQ最常见和最主要的不良反应。与其它研究结果一样，与BDQ相关的QT间期延长在本队列研究中也最为常见。然而，本研究患者背景方案中同时使用了可导致QT间期延长的药物如莫西沙星和氯法齐明比率较高，故无法全面评估单用BDQ对QT间期延长的影响。我们进一步分析了背景方案中使用上述两种药物的患者的QT间期变化。我们的研究结果显示，与 BDQ-莫西沙星-氯法齐明组和BDQ-氯法齐明组患者比较，BDQ-莫西沙星组患者发生3级及以上QT间期延长的AE次数较其他两组患者无明显差别，安全性在可接受范围。因此，为提高患者治愈率，经患者QT间期延长风险评估后，在密切监测患者QT间期情况下，是否应推荐莫西沙星与BDQ联合使用，而不是左氧氟沙星。

依托本项目，本团队联合首都医科大学附属北京胸科医院、中国疾控中心结核病防治临床中心等，目前已在国内外知名学术期刊发表论文7篇，受到同行的高度认可。

4.2科学创新点与科学价值**：**

① BDQ引入中国的时间较晚，国内探讨含BDQ方案的有效性和安全性研究罕见。本研究为国内最早探讨BDQ治疗中国MDR-TB的临床研究之一。本研究结果提示，与国内既往MDR-TB治疗方案相比，含BDQ方案可显著提高患者24周痰菌阴转率和空洞闭合率，在安全性方面需重视QTc间期监测，为中国MDR-TB患者使用BDQ提供了科学依据，值得临床推广运用。

② 糖尿病是肺结核发生、发展的高危因素，合并糖尿病的非结核患者治疗效果差，不良反应更多，复发率更高。本项目首次探讨了合并2型糖尿病的MDR-TB患者使用含BDQ新药方案有效性不劣于非糖尿病的MDR-TB患者，不良反应发生率无统计学差异，安全性可耐受。

③ 导致QT间期延长是BDQ最常见和最主要的不良反应，莫西沙星和氯法齐明均可导致QTc间期延长。本研究结果提示与 BDQ-莫西沙星-氯法齐明组和BDQ-氯法齐明组患者比较，BDQ-莫西沙星组患者发生3级及以上QT间期延长的AE次数较其他两组患者无明显差别，安全性在可接受范围。

4.3科学价值**：**

本项目为国内最早探索含BDQ方案治疗中国MDR-TB的临床研究之一，研究结果提示含BDQ新药方案中国MDR-TB患者较国内既往治疗方案疗效明显提高，安全性可耐受，为中国MDR-TB患者服用BDQ新药提供了数据支持及经验借鉴。本项目在Clinical Microbiology and Infection、Infect Dis Poverty、Infect Dis Ther等国内外权威杂志上发表论文7篇，其中SCI收录4篇，总IF值41.987，最高I F值13.31，其中被总引95次，他引75次，单篇最高他引22次（附件1），对我们的研究工作进行了充分的肯定和高度评价。

4.4社会价值

① 本项目为BDQ在我国的安全有效使用提供了临床经验和科学依据，为含BDQ方案治疗中国MDR-TB患者的推广奠定了基础，提高了我国耐药肺结核的治愈率，减少了耐药肺结核的传播，对促进“终结肺结核”目标的早日实现意义重大。

② 项目负责人被中国疾控中心结核病防治临床中心聘为“抗结核新药引入和保护项目”国家级临床专家组成员，本单位被评为“抗结核新药引入和保护项目”国家级示范中心，负责对湖南、广西、广东、江西、浙江等地11家医院进行BDQ新药使用督导和病例会诊工作，提高了我院结核专业在国内的影响力，培养了一批耐药结核新药使用专家，促进了耐药结核诊疗技术的提升。

③ 因本项目的推广及项目负责人的技术支持，含贝达喹啉治疗耐多药结核方案于2018年8月起在湖南省有耐药结核诊治条件的株洲、湘潭、益阳、衡阳、郴州等8家地级市医院全面开展至今，治愈率提升至70%以上，大大提高了我省耐药肺结核的治愈率。

4.5经济效益

无。

5、代表性论文目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称 | 年卷（期）页码（xx年xx卷xx页） | 第一作者 | 通讯作者 | 影响因子 | SCI他引次数 | 他引  总次数 |
| 1 | Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study | 2021年27卷，页码 597-602 | 高静韬，高孟秋，谢莉，吴桂辉，陈巍，陈裕，**裴异**，李国保，刘宇红，舒薇 | 逄宇，李亮 | 13.31 | 22 | 22 |
| 2 | Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety | (2021) 10:32 | 高静韬，杜鹃 ,吴桂辉,**裴异**, 高孟秋 , Leonardo Martinez | 刘宇红 | 10.485 | 9 | 9 |
| 3 | Interim Effectiveness and Safety Comparison of Bedaquiline-Containing Regimens for Treatment of Diabetic Versus Non-Diabetic MDR/XDR-TB Patients in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study | 2021年10卷，页码457-470 | 施利，高静韬，高孟秋 | 裴异，刘宇红 | 6.119 | 9 | 9 |
| 4 | Emergence of nontuberculous mycobacteria infections during bedaquiline-containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis patients | 2020年10卷，页码196–198 | 高静韬，**裴异**，严晓峰，石国民，李同心，高孟秋 | 逄宇，李亮 | 3.626 | 2 | 2 |
| 5 | 含贝达喹啉方案治疗耐多药/广泛耐药结核病中期疗效前瞻性队列研究 | 2021年20卷12期，页码1102-1108 | **裴异** | 施利 | 4.26 | 12 | 12 |
| 6 | 含贝达喹啉方案治疗４４例痰菌阳性耐多药／ 广泛耐药肺结核２４周疗效分析 | 2021年43卷第11期，页码1139-1145 | **裴异** | 高静韬，施利 | 2.54 | 8 | 8 |
| 7 | 益肺养阴方治疗肺结核合并2型糖尿病患者的临床疗效分析 | 2022年20卷07期，页码1679-1683 | 施利 | 裴异 | 1.147 | 8 | 8 |

1. 科研基金计划、基金目录

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 基金、计划类别及编号 | 项目名称 |
| 1 | 市级科研基金：kq1801145 | 贝达喹啉治疗中国耐多药肺结核患者的有效性及安全性研究 |
| 2 | 省卫生健康委：20201439 | 含贝达喹啉全口服方案治疗利福平耐药肺结核患者有效性和安全性真实世界研究 |
| 3 | 湖南省中医药管理局：201890 | 益肺养阴方治疗初治痰阳肺结核合并2型糖尿病临床研究 |

1. 应用单位目录

|  |  |
| --- | --- |
| 序号 | 单位名称 |
| 1 | 衡阳市第三人民医院 |
| 2 | 株洲市中心医院 |
| 3 | 湖南医药学院总医院 |
| 4 | 郴州市第二人民医院 |
| 5 | 湘西自治州人民医院 |
| 6 | 常德市第一人民医院 |
| 7 | 湘潭市中心医院 |
| 8 | 益阳市第四人民医院 |

1. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **职称** | **行政职务** | **工作单位** | **对本项目的贡献** |
| 裴异 | 1 | 主任医师 | 科主任 | 长沙市中心医院 | 作为本项目课题负责人，负责本项目课题管理及技术指导，指导患者纳入，方案制定及调整等。同时负责对湖南省内及省外10余家结核专科医院使用贝达喹啉提供督导及远程会诊技术指导工作，指导规划论文的撰写与发表，为代表性论文1、2、4、5、6的第一作者，为代表性论文3、7的通讯作者。 |
| 施利 | 2 | 主治医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 作为项目秘书，参与制定研究总体方案、技术路线与实施计划。负责本项目课题参与者培训，资料整理，患者纳入，数据分析，论文撰写等工作，为代表性论文3、7的第一作者, 代表性论文5、6的通讯作者。协助项目负责人负责省内外十余家医院新药使用督导工作。 |
| 何芳 | 3 | 副主任医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 参与制定研究总体方案、技术路线与实施计划。负责患者纳入及管理，数据收集，为代表性论文3、5、6的参与作者 |
| 封文军 | 4 | 副主任医师 | 科副主任 | 长沙市中心医院 | 参与制定研究总体方案、技术路线与实施计划，负责项目方案制定，患者管理，为代表性论文3、5、6的参与作者。 |
| 黄云辉 | 5 | 副主任医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 负责患者纳入及管理，数据收集，为代表性论文3、5、6的参与作者 |
| 胡羽萌 | 6 | 主治医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 负责患者纳入及管理，数据收集，为代表性论文3、5、6的参与作者 |
| 雷丽萍 | 7 | 主治医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 负责患者纳入及管理，数据收集，为代表性论文3、5、6的参与作者 |
| 杨晓云 | 8 | 主任医师 | 无 | 长沙市中心医院 | 参与制定研究总体方案、技术路线与实施计划，负责项目方案制定，患者管理，为代表性论文3、5、6的参与作者。 |

9、完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的献贡

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **完成单位名称** | **排名** | **对本项目的贡献** |
| 长沙市中心医院 | 1 | 本单位在“贝达喹啉治疗中国耐多药肺结核患者的有效性及安全性研究”项目中发挥了核心作用，提供了全面的资源和支持。作为项目的主要发起者，本单位提供了必要的人力、场地及资金支持。在项目管理方面，建立了完善的项目管理体系，医院领导高度重视，统筹协调，确保了项目按计划高效推进。本单位被中国疾控中心结核病防治临床中心评为“抗结核新药引入和保护项目示范单位”后，医院领导组织成立专家组和督导组，建立远程会诊平台，确保了对省内及省外10余家结核专科医院督导和远程会诊的顺利进行。此外，本单位的科研团队在项目管理中事无巨细，保证项目实施过程中每一个环节的无缝对接，使纳入患者依从性大大提高，降低失访率低。在单位的管理组织下，本项目顺利完成并发表了多篇高水平学术论文。通过本单位的努力，项目成果已经在湖南省内及省外结核病专科医院得到广泛应用，产生了显著的社会效益。且该项目组第一完成人及主要成员均为长沙市中心医院医生，在主要完成人的合作下为疾病的诊疗和新技术起了重大推广与实践作用，受到广大同行的支持与认可。 |