治療潛伏性結核感染的新趨勢

彭姿蓉 藥師
台北慈濟醫院藥學部

結核病是一種由結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis)* 引起的傳染病[1]，由於可能因為無法及時做出結核病診斷，而使得與肺結核患者有密切接觸的人面臨著增加的潛伏性結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 和發展為活動性結核病的風險[2]。據估計，全球約有 25% 的人口潛伏感染結核病[3]。在 LTBI 檢測呈陽性的人中，發展為活動性結核病的終生風險約為 5%–10%[4]。所以要消除結核病，成功管理活動性和潛伏性感染至關重要。

LTBI 的預防性治療可有效降低而後活化結核病的風險，也被認為是世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 終止結核病戰略的重要部分，目前可用於 LTBI 治療方案包括每週一次的 isoniazid 合併 rifapentine 給予 3 個月、每日一次 rifampin，給予 4 個月、每日一次 isoniazid 合併 rifampin，給予 3–4 個月，每日一次 isoniazid，給予 6–12 個月等。6–12 個月的 isoniazid 治療方案被廣泛使用了幾十年，其預防結核病進展的有效性約為 90%[5]，然而，由於其治療時間長及可能之肝毒性風險，其整體有效性因依從性和完成率低而受到限制[6]。

而 LTBI 的治療效果取決於病人對藥物治療的依從性，12 個月的 isoniazid 療程平均只有降低 75% 陽轉的發生率，但是在高服藥依存性者可高達 93% 降低陽轉的發生率[7]，最近在預防 LTBI 顯著的改變為在短期方案中加入 rifamycins（rifampicin 或 rifapentine）作治療，研究顯示 rifampicin 與 isoniazid 相比，rifampicin 單藥治療 LTBI 具有相似的療效和較低的肝毒性率[8]，且與 isoniazid 相比，rifampicin 治療完成率更高 (78.8% vs. 63.2%)[9]。在 2020 年世界衛生組織以 9 個月或 6 個月的 isoniazid 的治療方案作為對照組，分析短期方案的 isoniazid 合併 rifamycins（rifampicin 或 rifapentine）或者 rifampicin 單獨使用的治療方式[10]，這個分析得出結論，這些短期方案如 isoniazid 合併 rifamycins （rifampicin 或 rifapentine）或者 rifampicin 單獨使用的治療與長期 isoniazid 方案同樣有效且有較低的毒性及較高的依存性。

理想的 LTBI 治療方案應該提供高療效、低藥丸負擔、短療程和最小毒性。雖然幾種 isoniazid 單藥治療方案是有效和安全的，但由於治療持續時間長，它們的完成率相對較差。在 2014 年至 2017 年間進行

的三項網絡統合分析 (network meta-analysis) [11-13] 結果顯示，較短的 rifampicin 治療方案可能與長療程的 isoniazid 治療方案一樣有效，由於自 2017 年之網絡統合分析發表以來開展了許多新研究針對 LTBI 治療方案進行探討，所以，在 2022 年 5 月 Peng TR et al. 以 rifampicin 為基礎之短療程方案用於 LTBI 之更新網絡薈萃分析發表於 JGAR 期刊進行了研究更新 [14]，此研究收納了 27 項研究，總共有 57,595 名 LTBI 病人被納入該分析，LTBI 治療方案包括單用 isoniazid 3-4 個月、isoniazid 6 個月、isoniazid 9 個月、isoniazid 12–72 個月、isoniazid 合併 rifampin 3-4 個月、isoniazid 合併 rifampin 及 pyrazinamide 3 個月、isoniazid 合併 rifapentine 3 個月、rifampin 合併 pyrazinamide 2 個月、及單用 rifampin 4 個月等組合，比起安慰劑及使用 isoniazid 3–4 個月，所有方案都可降低發生結核病的風險，其比率分別為 0.26-0.44 及 0.30-0.50。此研究為網絡統合分析可合併直接證據以及間接證據來同時比較多種治療，所以，該研究將所有可用於 LTBI 治療方案針對療效及治療完成率 (completion rates) 進行比較，結果顯示單用 rifampin 4 個月為最有效的方案（概率：56.3%）其次是 isoniazid 12–72 個月，概率為 20.8%，在治療完成率部分，以安慰劑 3 個月的概率最高 (59.5%)，依序為 rifampin 4 個月，概率為 22.4%，及 isoniazid 3-4 個月的概率為 13.6%，再透過多維尺度方法 (multidimensional scaling approach) 進行療效和完成率的累積的排名，單用 rifampin 4 個月為治療 LTBI 的最佳選擇。然而，對於 LTBI 的治療效果取決於病人對藥物治療的依從性、考量藥物治療方案的藥物不良反應，及考慮特殊族群治療方案的選擇，除此之外，也應避免廣泛使用 rifampin 導致抗藥性增加，對於 rifampin 抗藥性患者的治療需要較長的療程，且成功率低，而臺灣每位新診斷結核病人都會進行結核藥物感受性試驗，且新病人中 rifampin 抗藥性約 2% [15]，因此對於藥敏全敏感指標個案的接觸者不建議使用單用 rifampin 4 個月，是為避免廣泛使用 rifampin 導致抗藥性增加，所以單用 rifampin 4 個月為治療 LTBI 的最佳選擇，但也應通盤考量。

在 2022 年 12 月 Santos et al. 則針對兒童和青少年 LTBI 進行系統評價和網絡統合分析 [16]，總共納入 7 項研究，總共有 8,696 位兒童和青少年 LTBI 病人被納入該分析，病人年齡範圍為 0 至 15 歲，研究顯示 isoniazid (15–25 mg/kg/week) 合併 rifapentine (300–900 mg/week) 及 isoniazid 合併 rifampin (10 mg/kg/day) 為最佳排名用於兒童和青少年 LTBI，其 TB 的發生率分別為 10% 及 19.5%，且具有較低的死亡率 (20%)。然而，isoniazid (4–6 mg/kg/day) 治療比起 isoniazid (10 mg/kg/3x per week) 治療有高死亡率 (OR 18.28, 95% ICr [1.02, 48.60])，此研究建議在兒童和青少年 LTBI 的治療方案應選擇 isoniazid 合併 rifapentine 或者 rifampin 短期治療為第一線治療方案的首選。所以根據以上的兩篇 2022 年最新的網絡統合分析顯示，無論在不分群族及兒童和青少年用於 LTBI 的藥物治療方案，皆應以短療程 rifamycin 的方案為最佳選擇，無論是 rifamycin 單用或合併 isoniazid，然而，臺灣目前不建議優先使用 rifampin 4 個月於 LTBI 的治療，是為避免廣泛使用 rifampin 導致抗藥性增加。

雖然目前的研究結果顯示以短療程 rifamycin 為基礎的方案治療 LTBI，但因這些研究並未比較各種方案的藥物不良反應，所以臨床醫療人員仍應謹慎評估與監測可能之藥物不良反應的發生。

References

1. Global tuberculosis report 2021, Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from https://www.who.int/publications/ i/item/9789240037021.
2. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure: a 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190:1044–52.
3. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2019;54.
4. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep. 2020;69(1):1-11.
5. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med. 2015;372(22):2127–2135.
6. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(11): 1235–1254.
7. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:847–50.
8. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med. 2018;379(5):440–453.
9. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. Clin Chest Med. 2019 ;40(4):839-848.
10. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(1):1-11.
11. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 161:419–28.
12. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC Infect Dis 2017; 17:265.
13. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. Ann Intern Med 2017; 167:248–55.

14. Peng TR, Chen JH, Chang YH, Shiang JC, Lee MC, Lee CH, Wang JY. Advantages of short-course rifamycin-based regimens for latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2022; 29:378-385.
15. 結核病診治指引 (第七版). 衛生福利部疾病管制署 . 2022: 37.
16. Santos JM, Fachi MM, Beraldi-Magalhães F, et al. Systematic review with network meta-analysis on the treatments for latent tuberculosis infection in children and adolescents. J Infect Chemother. 2022(12):1645-1653.

[試題]

1. 根據文章所描述的潛伏性結核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 的治療效果取決於下列何種主要因素？
   A. 病人對藥物治療的依從性
   B. 最小毒性
   C. 短療程
   D. 低藥丸負擔

2. 在 2022 年 Peng TR et al. 的以 rifampicin 為基礎之短療程方案用於 LTBI 之更新網絡薈萃分析結果顯示用於潛伏性結核感染最有效的方案為？
   A. isoniazid 6 個月
   B. rifampin 4 個月
   C. isoniazid 合併 rifapentine 3 個月
   D. rifampin 合併 pyrazinamide 2 個月

3. 在 2022 年 12 月 Santos et al. 則針對兒童和青少年 LTBI 進行系統評價和網絡統合分析結果顯示用於兒童和青少年族群之潛伏性結核感染最有效的方案為？
   A. Isoniazid (4–6 mg/kg/day)
   B. Isoniazid (10 mg/kg/3x per week)
   C. Isoniazid (10 mg/kg/day)
   D. Isoniazid 合併 rifampicin (10 mg/kg/day)