沈祥熙 醫師
天主教輔仁大學附設醫院一般內科

# 四個月 Rifapentine-Isoniazid-Pyrazinamide-Moxifloxacin 肺結核處方

## 前言

結核病是一種人與人之間的傳染病，最常侵犯肺部，常導致營養不良甚至死亡。在新冠肺炎全球大流行前，結核病一直是全球單一傳染病死亡人數之首[1]。治療結核病有賴多種抗生素合併使用數個月[2]。若不加以治療，罹患結核病的死亡率約為 50%[3]。但是病患若接受治療，則會有約 85% 的治癒率。現今肺結核的標準治療為接受八週的 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide(HERZ) 後，接續 18 週的 isoniazid, rifampin(HR) 治療。然而，此處方已有約 50 年的歷史，在順從性及安全性上仍有進步空間。因此，新處方的發展依然是全球關注的項目之一。

## 4 個月 rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, moxifloxacin 處方

2022 年 2 月，美國疾病管制及預防中心發佈針對 12 歲以上藥物全敏感的活動性肺結核病患的四個月治療新處方暫行指引 (Interim Guidance)[4]，這個新處方為前 8 週服用 rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, moxifloxacin，後 9 週持續服用 rifapentine, isoniazid 和 moxifloxacin（以下簡稱 HMRZ 處方）。希望藉由減少服藥時間增加服藥順從性，進而提高完治率。此指引主要依循 2021 年刊登於新英格蘭醫學雜誌的研究[5]，是近四十年來首次有大型第三期研究成功縮短肺結核的治療時間。

在此篇於 2021 年刊登在新英格蘭醫學雜誌的隨機分派開放標籤試驗中。[5] 被診斷為活動性肺結核而且對 isoniazid, rifampin, 和 fluoroquinolones 全敏感的病人被隨機分派為三組：控制組接受六個月的標準治療（HERZ 治療八週之後，接續 HR 治療十八週）、rifapentine 組接受八週 rifapentine, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide 治療後，接續著九週的

rifapentine 以及 isoniazid 治療、rifapentine 合併 moxifloxacin 組則是接受八週的 rifapentine（每日 1200mg）, isoniazid, pyrazinamide, moxifloxacin（每日 400mg）之後，接續九週的 rifapentine, isoniazid 和 moxifloxacin 治療。病患結核菌的抗生素敏感測試皆為全敏感 (all sensitive)。追蹤十二個月後，比較控制組與 rifapentine 合併 moxifloxacin 組，發現兩組在治療失敗率上無顯著差異 (14.6% vs 15.5%, 95% CI: -2.6 to 4.5)，並且成功符合不劣性試驗假設（臨界值為 6.6%）。另外，rifapentine 合併 moxifloxacin 組無論在使用實質培養基 (HR: 1.3, 95% CI: 1.2 to 1.5)、或是液體培養基 (HR: 1.4, 95% CI: 1.2 to 1.5)，在痰液培養由陽轉陰的時間上甚至較控制組為短，符合之前第二期研究的發現 [6]。在安全性觀察上，發現 rifapentine 組以及 rifapentine 合併 moxifloxacin 組對比於控制組有較高的總膽色素上升率。然而，若比較轉氨酶的上升或符合藥物性肝細胞損傷 Hy's 定律的比率，三組間並無顯著差異。此外，嚴重副作用發生率以及全原因死亡率，三組間亦無顯著差異。亞族群分析發現，在接受基於 efavirenz 抗反轉錄病毒治療且 CD4+ 計數≥ 100 個細胞 / μ L 的人類免疫缺乏病毒相關的藥物敏感性肺結核患者中，4 個月 rifapentine 合併 moxifloxacin 組也不劣於 6 個月控制組，並且是安全的 [7]。

## 治療條件評估

因此，美國疾病管制及預防中心建議，若病患符合以下條件，則可以考慮以此 HMRZ 處方治療活動性肺結核：[8]

1. 患者年滿 12 歲。
2. 患者體重為 40 公斤以上。
3. 同時患有人類免疫缺乏病毒之肺結核病患者，須滿足以下三點條件：血液中 CD4 數量需滿足每一微升有 100 顆以上、正在或預計接受抗反轉錄病毒療法 (Anti-Retroviral Therapy, ART)、在抗結核藥物以及抗反轉錄病毒藥物之間無發現任何交互作用存在。
4. 患者對於此四個月處方藥物無禁忌症。
5. 若患者痰液抗酸性染色以及培養皆陰性，臨床判斷為少菌型 (Paucibacillary) 或低菌量 (low mycobacterial burden) 肺結核，也可以使用 HMRZ 處方治療。

相反的，此 HMRZ 處方不適合用在 12 歲以下、體重未滿 40 公斤、以及孕婦或哺餵母乳之病患。此外，肺外結核患者、病患心電圖檢查具有 QT 區段延長或同時服用可能延長 QT 區段之藥物、或是患者正在服用任何可能與 HMRZ 處方產生交互作用的藥物，則也不建議使用此 HMRZ 處方。

美國疾病管制及預防中心另外建議，若病患有較高罹患抗藥結核菌株的風險，如六個月內服用超過五劑治療活動性或潛伏結核藥物、30 天內有服用過以下任一種藥物：isoniazid、rifampin、rifabutin、rifapentine、pyrazinamide，任何 Fluoroquinolone 類抗生素、或無法提供結核菌藥物敏感測試，則需要由專家評估是否能夠接受此 HMRZ 處方治療活動性結核。此外，若患者血液中轉氨酶超過正常值三倍以上、或總膽色素超過正常值 2.5 倍以上、或血液中肌肝酸

超過正常值兩倍以上、患有慢性腎病或末期腎病、或血液中鉀離子在 3.5mEq/L 以下、或患有少菌性且不危及性命或失能之肺外結核，也可以由專家評估接受此 HMRZ 處方的可行性。

## 結語

HMRZ 處方的問世讓結核病的治療有新的進展，進一步縮短結核病治療的時間，也許能增加順從性以及完治率。然而值得留意的是，目前台灣疾病管制署尚未開放此 HMRZ 處方使用於患有結核病的國人身上。在 2021 年的研究中，亞洲患者只佔了所有患者的 11%[5]。因此，此 HMRZ 處方是否適合用於亞洲族群，可能需要更多研究才能告訴我們答案。此外，在考慮 HMRZ 處方的可行性時還要注意兩個問題：一是用藥前是否能執行快速而準確的 fluoroquinolone 和 isoniazid 耐藥基因檢測，另一是廣泛使用有可能會衍生對 fluoroquinolone 的耐藥性菌株增加。

## 參考文獻


1. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. Lancet Microbe. 2023;4(1):e20.
2. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. Tuberculosis treatment and drug regimens. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(5):a017822.
3. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. PLoS One. 2011;6(4):e17601.
4. Philip LoBue. CDC Releases Interim Guidance on a Four-month TB Treatment Regimen 2022 [Available from: https://www.cdc.gov/tb/publications/letters/2022/int-guidance-4-month-tb.html?fbclid=IwAR2pU9liyUxnVfqlg1iwN9w9i1V6Qjg94uWj8Y9zJD4rAWZwf4X3-ShJaks#:~:text=The%204%2Dmonth%20rifapentine%2Dmoxifloxacin,of%2017%20weeks%20for%20treatment.]
5. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384(18):1705-18.
6. Dorman SE, Savic RM, Goldberg S, Stout JE, Schluger N, Muzanyi G, et al. Daily Rifapentine for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. A Randomized, Dose-Ranging Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191(3):333-43.
7. Pettit AC, Phillips PPJ, Kurbatova E, Vernon A, Nahid P, Dawson R, et al. Rifapentine With and Without Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis in People With Human Immunodeficiency Virus (S31/A5349). Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e580-e589.
8. Division of Tuberculosis Elimination NCfH, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention,. Treatment for TB Disease 2023 [Available from: https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbdisease.htm.]

# [ 試題 ]

1. 下列何者並非本篇嘗試傳達之內容？
   A. Rifapentine 和 moxifloxacin 與現有藥物併用有望縮短治療肺結核時間
   B. HMRZ 處方可以嘗試使用在少菌性肺內及肺外結核
   C. Rifapentine 能夠替代 Rifampin 在 HERZ 處方上的角色
   D. 以上皆非

2. 下列何者不是四個月 HMRZ 治療全敏活動性肺結核的處方藥物之一？
   A. Ethambutol
   B. Rifapentine
   C. Pyrazinamide
   D. Isoniazid

3. 下列何人不適合使用四個月 HMRZ 處方治療全敏活動性肺結核？
   A. 愛滋病患者
   B. 體重 38 公斤成人
   C. 13 歲青少年
   D. 開洞性肺結核

4. 以下敘述何者正確？
   A. 肺結核若接受正規治療，治癒率可達五成
   B. 即使在新冠病毒疫情期間，結核病仍是單一傳染病死亡人數之首
   C. 台灣已經有公告可以使用 HMRZ 處方治療肺結核患者
   D. 在 2021 年新英格蘭醫學雜誌關於 HMRZ 處方的研究中，HMRZ 處方相較於傳統 HERZ 處方有較高的總膽色素上升率