

第九章 愛滋病毒感染者結核病之診療

9.1 前言

愛滋病毒感染者因為免疫力下降，相較於非愛滋病毒感染者，感染結核分枝桿菌後，由潛伏結核感染(LTBI)變成活動性結核病的危險性，增加將近一百倍。結核病對愛滋病也有負面的影響，愛滋病毒感染者發生結核病時，愛滋病毒量會升高，CD4 淋巴球數會下降，造成愛滋病毒感染的病程加速。因此，愛滋病毒感染者併發結核病時，死亡率較未發生結核病的愛滋病毒感染者高。在愛滋病毒感染和結核病高盛行區，結核病仍然是造成愛滋病毒感染者死亡的最主要的原因。在引進高效能的抗病毒組合治療(highly active antiretroviral therapy; HAART)以後，合併使用抗結核藥物和抗愛滋病毒藥物會發生藥物間交互作用及重疊的副作用，不僅造成結核病的治療較非愛滋病毒感染者複雜，愛滋病毒感染的控制也可能較未發生結核病的愛滋病毒感染者困難。再者，愛滋病毒感染者接受抗結核藥物初時，加上抗愛滋病毒藥物後，容易發生病症惡化的免疫重建症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS)，造成病情判斷困擾。因此，結核病的防治與愛滋病毒感染的防治有不可分割的關係。以下本文針對愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵、診斷、抗結核藥物的治療期程、何時開始使用國內現有的抗愛滋病毒藥物、抗愛滋病毒藥物的選擇、免疫重建症候群及潛伏結核感染的檢驗及治療等，進行簡要介紹。相關併用抗結核病藥物治療時，抗愛滋病毒藥物治療的介紹，主要根據美國衛生部的成人伺機性感染預防與治療指引[1]。

9.2 臨床表現及診斷

愛滋病毒感染者發生結核病時，臨床病徵和發生結核病時的 CD4 淋巴球數值有關，CD4 淋巴球數值越高，結核病的臨床病徵和一般未感染愛滋病毒的病人類似，主要以肺結核表現；CD4 淋巴球數值越低時，愛滋病毒感染者發生結核病時，較高比例同時併有肺結核和肺外結核的表現，包括：肋膜積液、淋巴結腫大、心包膜炎、粟粒性結核(miliary TB)、腦膜炎、結核菌血症等。愛滋病毒感染者發生結核病最常見的臨床症狀，包括：咳嗽超過二至三週、發燒、有痰、體重減輕等。相較於非愛滋病毒感染者，愛滋病毒感染者結核病發作時，咳嗽及咳血的頻率較低，反而比較常出現體重減輕及不明原因的發燒，而肺部的身體檢查發現與其他病原所致的肺部感染相較，並無特異性，甚至沒有異常發現。CD4 淋巴球數值低下的愛滋病毒感染者發生肺結核時，胸部 X 光表現較容易出現肺部下葉浸潤，縱膈腔淋巴結腫大；一般非愛滋病毒感染者典型的肺上葉空洞或纖維化變化反而較不常見。

在國內，結核病的診斷仍以結核分枝桿菌培養為標準依據，培養出來的結核分枝桿菌同時可以進行藥物感受性試驗，提供治療藥物更動的參考。根據國外的觀察，在愛滋病毒感染晚期、CD4 淋巴球數值低下的病人，痰的耐酸性染色常為陰性。雖然如此，對於所有臨床上懷疑結核病的愛滋病毒感染者，還是應該進行至少三次的痰塗片和培養檢查，提高診斷結核病的機會。如病人出現其他組織器官的異常表現時，例如：肋膜積液、淋巴結腫大等，也應盡可能進行組織切片供病理檢查和結核分枝桿菌培養。同時，愛滋病毒感染者較容易出現結核菌血症，因此，可以利用黴菌培養試管進行結核菌血液培養。再者，如果醫院有 Xpert MTB/RIF 的設備，也可以應用於結核菌的檢測。這些步驟，都是盡量提高結核病的確診機會，以利後續抗結核藥物感受性檢測。

結核菌素皮膚測驗(TST) 在愛滋病毒感染者因免疫力下降，容易出現假陰性。Interferon-gamma release assay (IGRA)已經證實對於非愛滋病毒感染者潛伏結核感染的診斷有其價值，新的方法如 QuantiFERON-TB GOLD 及酶聯免疫斑點法 (enzyme-linked immunospot method, ELISpot)，針對結核分枝桿菌專一性抗原而設計有更高的敏感度及特異度，惟對於愛滋病毒感染者潛伏結核感染的診斷價值還需進一步的研究。在免疫功能不佳，如 CD4 淋巴球數低於 200 cells/ μ l 的感染者，在接受抗愛滋病毒藥物治療，並且 CD4 淋巴球數增加到大於 200 cells/ μ l 後，建議針對 TST 及 IGRA 原本呈現陰性反應的病人再做一次檢驗。

9.3 結核病的治療

9.3.1 抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物的選擇

愛滋病毒感染者結核病的治療藥物種類，原則上與非愛滋病毒感染者相同。在臺灣，針對自愛滋病毒感染者培養出來的結核分枝桿菌所進行藥物感受性試驗結果顯示，結核菌抗藥性的種類和程度，與非愛滋病毒感染者相似。因此，對於抗結核藥物的選擇，根據愛滋病毒感染者結核病治療病史，我們建議參看針對非愛滋病毒感染者的抗結核藥物治療指引。原則上，仍以含 rifampin 或 rifabutin 為主。但是，rifampin 和 rifabutin 與國內現有抗愛滋病毒藥物種類中的蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)和嵌入酶抑制劑(integrase strand transfer inhibitor 或 integrase inhibitor)，會發生不等程度的藥物交互作用(表 9-1)。Rifampin 或 rifabutin 會刺激肝臟 cytochrome P450 (CYP450)酵素(特別是 3A4)和 UGT1A1 的活性，降低前述這些抗愛滋病毒藥物的血中濃度，因此可能影響抗愛滋病毒藥物的療效。相對地，蛋白酶抑制劑會抑制肝臟 CYP450 酵素的活性，導致 rifabutin 的血中濃度升高 2-4 倍之多。例如，

ritonavir 和 cobicistat 是很強的 CYP450 抑制劑，它會增高 rifabutin 的血中濃度高達 4 倍之多。所以如果 rifabutin 必須與含有 ritonavir 和 cobicistat 的抗愛滋病毒藥物合併使用時，我們必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/2，亦即 150 mg 每日服用一次。以免因濃度過高增加 rifabutin 相關白血球減少、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis) 副作用機會。依據國內現有抗愛滋病毒藥物的治療規範與可取得的藥物種類，我們所建議的抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物組合，如表 9-2 所示。需要提醒的是，國內現有含有多種治療藥物的單顆藥物組合的處方 (single-tablet regimens)，例如 tenofovir alafenamide (TAF)/FTC/RPV (Odefsy)、TAF/FTC/ cobicistat (c)/elvitegravir (EVG) (Genvoya)、abacavir (ABC)/lamivudine (3TC)/ dolutegravir (DTG) (Triumeq)、TAF/FTC/Bictegravir (BIC) (Biktarvy)、TAF/ FTC/c/darunavir (DRV) (Symtuza)、3TC/DTG (Dovato) 和 DTG/RPV (Juluca)、TDF/3TC/DOR(Delstrigo)和一些多顆粒的治療處方(multi-tablet regimens)，僅有少數藥物組合處方，和含有 rifampin 的抗結核藥物組合併用，曾經進行過較大規模的隨機分組臨床試驗評估。例如，含有兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 raltegravir (RAL)或者是 DTG 的藥物組合處方 [2,3]。其他的處方組合，包含蛋白酶抑制劑等的處方，不論是合併 rifampin 或者 rifabutin，都侷限於藥物濃度的監測試驗，缺乏大規模的臨床試驗，評估療效和安全性。因此，在考慮開立抗愛滋病毒藥物組合與 rifampin、rifabutin 或者抗結核二線藥物(例如，bedaquiline)併用時，需要參考臨床試驗結果、藥物交互作用、藥物副作用以外，要同時留意愛滋病毒治療效果[1]。查閱抗結核藥物與抗愛滋病毒藥物間的交互作用，請參考 Liverpool 大學的藥物交互作用網站(<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)。

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，而且抗結核藥物感受性試驗顯示並非抗藥結核菌時，抗結核藥物的首選，仍然是含 isoniazid、ethambutol、rifampin、pyrazinamide (HERZ) 的組合。如果準備開始使用抗愛滋病毒藥物(抗愛滋病毒藥物的開始時機，後敘)，抗愛滋病毒藥物的首選藥物組合，根據臨床試驗可以考量的選擇，包括兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 RAL (800 mg bid)，或者是兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 DTG (50 mg bid) [2,3]、3TC/DTG + DTG (50 mg qd)。不過，對於血漿病毒量高於 500,000 copies/ml 的病患，臨床試驗顯示，病毒成功抑制的效果較差。雖然如此高病毒量的受試者樣本數較少，但是高病毒量加上藥物交互作用影響 dolutegravir 的血中濃度，和含有 rifamycins 的抗結核藥物併用的臨床經驗不足，在缺乏更多臨床資料累積前，並不建議併用 3TC/DTG。

如果因為考量藥物副作用、愛滋病毒對於非核苷酸反轉錄酶抑制劑產生抗藥、或者病人接受兩種核苷酸反轉錄酶加上非核苷酸反轉錄酶，但是病毒抑制效果不佳時，必須將含抗病毒藥物組合更換為以含嵌入酶抑制劑的藥物組合時，在併用含有 rifampin 的抗結核藥物時，RAL 或者 DTG 的每日劑量都得加倍(表 9-2)。如果是選用含有 rifabutin 的抗結核藥物組合時，Rifabutin 併用 RAL 或者 DTG 時，rifabutin、RAL、DTG 都不需要調整劑量。如果因為愛滋病毒抗藥，必須使用以蛋白酶抑制劑為主的藥物組合時，此時 rifampin 必須隨同更換為 rifabutin，因為 rifampin 會大幅度降低蛋白酶抑制劑的藥物濃度，影響愛滋病毒治療效果。如果選擇併用 rifabutin，rifabutin 的單日劑量必須減半(表 9-2)。

對於已經接受抗愛滋病毒藥物的感染者，如果病毒量已經偵測不到，抗結核藥物的選擇，主要依據病人目前服用的抗愛滋病毒藥物而決定。如果抗結核藥物以含 rifampin 的組合為主，合併含有 DTG 或者 RAL 的抗愛滋病毒藥物組合時(如前述)，仍須要留心觀察愛滋病毒控制。如果是服用含蛋白酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合時，抗結核藥物則以含 rifabutin 的組合為主(表 9-2)。另一種選擇是將現有含蛋白酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合轉換成以含嵌入酶抑制劑的抗愛滋病毒藥物組合；不過，轉換之前，必須先確認病人是否曾經接受含非核苷酸反轉錄酶抑制劑或者第一代嵌入酶抑制劑(例如，RAL 和 EVG/c)而且發生治療失敗或血漿中愛滋病毒反彈(viral rebound)，因為如果曾經發生使用含非核苷酸反轉錄酶抑制劑或者嵌入酶抑制劑的抗愛滋病毒治療失敗和血漿中愛滋病毒反彈，愛滋病毒可能對於 FTC、3TC、RAL、EVG 產生抗藥性，必須要進一步檢測病毒抗藥性，再選擇適合轉換的抗病毒藥物組合。

對於已經接受抗愛滋病毒藥物六個月以上的感染者，如果病毒量仍然偵測得到，必須儘快確認是否愛滋病毒發生抗藥基因突變。除了透過個管師協助加強藥物遵囑性，要考慮進行愛滋病毒抗藥性檢測，以便選擇適當有效的抗愛滋病毒藥物和適當的抗結核藥物。對於已經產生愛滋病毒抗藥性的感染者，如果當初開始使用抗病毒藥物時，雖沒有愛滋病相關伺機性感染和 CD4 高於 350 cells/ μ l 時，為了減少愛滋病程持續進展和降低傳染性伴侶或共用針具和稀釋液的民眾，建議透過都治關懷員與愛滋個管師的協助，開始抗愛滋病毒藥物(抗愛滋病毒藥物的開始時機，後敘)。如果病人開始接受抗愛滋病毒藥物時，CD4 已經低於 200 cells/ μ l 或更低，或者已經發生愛滋病相關伺機性感染，此時，病人也必須同時併用兩類藥物，以便在兼顧結核病的完治下，同時降低愛滋病毒感染相關的伺機性感染發生率和死亡率。

9.3.2 抗結核藥物治療的期程

對於結核病治療的時間，目前尚未有定論。最近在美國的觀察研究顯示，接受傳統建議的六個月抗結核藥物服藥療程的愛滋病毒感染者，結核病復發的機會高於服用抗結核藥物較長時間（九個月）的愛滋病毒感染者。根據新近發表的綜合分析的結果，也是建議愛滋病毒感染者發生結核病時，服用抗結核藥物的療程應延長成為九個月。雖然，目前缺乏隨機分組的臨床試驗比較服藥時間長短和治療成功率的關係，我們建議愛滋病毒感染者發生結核病時，如果結核菌並非多重抗藥，依據國內現有抗結核藥物的使用建議，治療期程為九個月。如果是神經系統的結核病，服用抗結核藥物的療程則是十二個月。

9.4 抗結核病與抗愛滋病毒藥物併用的時機

對於未曾服用抗愛滋病毒藥物的感染者，目前適合開始使用抗愛滋病毒藥物的時機必須考慮合併抗結核病與抗愛滋病毒藥物治療時，藥物種類增加和發生副作用的機會增加，容易降低病人用藥遵囑性，可能同時造成結核病和愛滋病毒感染治療失敗。但是，如果結核病與愛滋病毒感染者的免疫功能已經很差，例如：CD4 淋巴球數低於 100 cells/ μ l，感染者再發生其他伺機性感染與死亡的機會大為增加，應該儘早使用抗愛滋病毒藥物治療。近期有三個針對併有結核病與愛滋病毒感染的病人中進行的大規模臨床試驗，評估開始使用抗愛滋病毒藥物的時機 [4-7]。配合這些研究結果加上專家意見，抗愛滋病毒藥物開始使用的時機，依據結核病診斷時病人的身體營養狀況和 CD4 淋巴球數值，可以粗分為三個時機：（一）、CD4 低於 50 cells/ μ l 的病人，如果沒有結核性腦膜炎，建議在抗結核藥物開始的二星期內即開始使用抗愛滋病毒藥物。研究顯示抗結核藥物開始的二星期內開始使用抗愛滋病毒藥物可以降低死亡率。（二）、如果病人的 CD4 數值高於 50 cells/ μ l，但是病人併有的體質耗弱、貧血、營養狀況不佳或患有全身性結核(disseminated tuberculosis)時，專家建議抗愛滋病毒藥物在抗結核藥物使用後的二到四星期時開始使用。（三）、如果病人 CD4 數值 \geq 50 cells/ μ l，但身體營養等狀況不差，專家建議抗愛滋病毒藥物也可以考慮在抗結核藥物使用的二到四星期時開始使用；但是，如果評估後決定晚一些開始使用抗愛滋病毒藥物組合，兩類藥物治療開始間隔時間最好不要超過八到十二星期。兩類藥物治療開始間隔二到四星期的好處在於，初期二到四星期中，病人只有使用抗結核藥物時，我們只要留意抗結核藥物的副作用。不過，在抗結核藥物開始的二星期左右開始使用抗愛滋病毒藥物的方式，免疫重建症候群發生的機會相較於在八週左右開始使用抗愛滋病毒藥物的病人來得高很多。意即，間隔較長的時間才開始抗愛滋病毒藥物，可以降低因為併用抗愛滋病毒藥物與抗結核藥物的初期引起的免疫重建症候群的風險。至於，如果已經在服用抗愛滋病毒藥物的愛滋病毒感染者發生了結核病時，專家們建議應同時投予抗結核病藥物和抗愛滋病毒藥

物。針對愛滋病毒感染者合併結核性腦膜炎的狀況下，為了減少發生嚴重副作用的機會，開始抗結核藥物治療後的二到八週，再加上抗愛滋病毒藥物。然而針對 CD4 淋巴球數小於 50 cells/ μ L 的病人，在嚴密監控藥物副作用以及中樞神經系統的不良反應下，還是可以考慮於抗結核藥物治療後的第二週加上抗愛滋病毒藥物。

9.5 愛滋病毒感染者結核病治療的免疫重建症候群

結核病相關的免疫重建症候群，指的是加入抗愛滋病毒用藥時，常見的早期併發症。可分為 paradoxical TB-IRIS 以及 unmasking TB-IRIS。要診斷免疫重建症候群，除了參考發生時序以外，必須要留意排除病人沒有規則服藥，或者出現其他感染、腫瘤、藥物過敏反應，和抗藥結核菌的機會。Paradoxical TB-IRIS 是指在給予抗愛滋病毒藥物前，就已經診斷活動性結核。接受抗結核用藥之後，病人結核病的臨床症狀已經改善。但加入抗愛滋病毒藥物一星期甚至更久之後，病人出現結核病相關病症加劇的現象。常見的臨床症狀包括發燒、淋巴結腫大、或產生新的或惡化的影像學變化。可能還可以從臨床檢體中發現結核分枝桿菌，但是這些結核分枝桿菌對於使用中的抗結核藥物仍然具有敏感性。愛滋病毒感染的病人發生 paradoxical TB-IRIS 的機率為 18%，死亡率為 2%。典型的 paradoxical TB-IRIS 大約發生在給抗愛滋病毒藥物後一到四週發生，症狀可長達二到三個月，甚至更久。容易發生 paradoxical TB-IRIS 的危險因子，包含 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L、給藥前有較高的血漿愛滋病毒量、瀰漫性結核或肺外結核、開始抗結核藥和抗愛滋病毒藥物治療的間距較短（特別是一到二個月內）。大部分的 paradoxical TB-IRIS 病人會自行緩解。許多病人可能會需要給予症狀治療（例如退燒）。過去的觀察研究發現，這些現象並不僅限於愛滋病毒感染者才會發生，不過其發生率確實遠遠高於非愛滋病毒感染者，特別當他們同時接受抗愛滋病毒藥物時，發生機會尤其更高。因此，如前所討論，如非急迫的需要，例如，CD4 高於 350 cells/ μ L 時，專家建議應先治療結核病，因為結核分枝桿菌可藉飛沫傳染，而且結核病具有較高的短期內的死亡率。建議可以待結核病治療穩定後，才開始抗愛滋病毒藥物治療，如此，可能降低免疫重建症候群的發生機率。

至於發生免疫重建症候群時最適合的處理方式，目前仍然不清楚。有些研究發現，病症很嚴重時，可以考慮使用類固醇。不過，要使用多大劑量或者使用多久，目前仍然不清楚。愛滋病毒感染者併有結核病且接受抗結核病藥物時，目前已有部分研究支持類固醇的使用，類固醇可以持續使用一至兩週(prednisolone, 1 mg/kg)。在非洲地區的研究發現，結核病併肋膜積水時，使用類固醇可以加速積水消失、體重增加、咳嗽減輕、食慾改善；但是，使用類固醇並沒有降低死亡率。至於在患有結核性腦膜炎的愛滋病毒或非愛滋病毒感染者中，在越南的研究發現，

使用類固醇降低了死亡率，但是卻沒有明顯降低嚴重神經系統併發症的預後。值得注意的是，在前述非洲地區的研究中，使用類固醇合併抗結核病藥物治療結核病併肋膜積水時，造成較多人發生卡波西氏肉瘤 (Kaposi' s sarcoma) 。近年，在南非針對 TB-IRIS 的高風險病人 (愛滋病毒感染合併結核，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人，給予抗結核藥物的 30 天內加上抗愛滋病毒藥物) 進行隨機臨床試驗 [8]。一組在開始給予抗愛滋病毒藥物的 48 小時內同時加上類固醇 (前 14 天 prednisolone 50 mg/day，之後 14 天 prednisolone 20 mg/day)，一組給予安慰劑。之後產生 TB-IRIS 的機率類固醇治療組 32.5%，安慰劑組 46.7%。試驗發現在給予抗愛滋病毒藥物的前四週同時加上類固醇治療，可以有效減少 TB-IRIS 發生，且不會因此增加嚴重感染或癌症風險。因此，如果愛滋病毒感染合併結核病，同時 CD4 淋巴球數 <100 cells/ μ L 的病人，排除 Kaposi' s sarcoma 與活動性 B 型肝炎的狀況，在近期使用抗結核藥物下，開始接受抗愛滋病毒藥物的病人，可考慮預防性類固醇使用。不過，這個南非的研究顯示，儘管使用類固醇，發生 TB-IRIS 的風險仍然不低。因此，如果考慮使用類固醇預防或者處理免疫重建症候群，我們必須謹慎評估類固醇可能帶來的副作用。

9.6 潛伏結核感染的治療

依世界衛生組織建議，愛滋病毒感染者不論 CD4 高低，有無使用抗愛滋病毒藥物治療，都應接受潛伏結核感染的治療，且感染者不應因懷孕而被排除潛伏結核感染治療。另研究顯示潛伏結核感染的治療可提供感染者 7-15 年保護力，有效避免結核病發病及傳染給別人，所以愛滋病毒感染者應接受潛伏結核感染的檢驗，知道自己潛伏結核感染的狀態。檢驗陽性者建議加入潛伏結核感染的治療，搭配直接觀察預防治療(DOPT)，以提升潛伏結核感染的治療成功率，和避免因結核發病造成愛滋感染者的健康威脅。

愛滋感染者潛伏結核感染的檢驗方式，如以結核菌素皮膚測驗(TST)硬結大(等)於 5 mm 者判定為陽性反應，丙型干擾素釋放試驗 (IGRA) 檢驗結果為陽性或不確定(indeterminate, mitogen-nil <0.5)者，建議加入潛伏結核感染的治療。愛滋病毒感染者不論潛伏結核感染的檢驗結果如何，因免疫狀態較一般人低下，需加強衛教注意自身健康狀況，如出現疑似結核病症狀(如咳嗽超過二週、體重下降等)應儘快就醫，並每年進行胸部 X 光檢查。有關潛伏結核感染的治療處方、副作用處理、治療前及治療過程肝功能監測，請參考第十章，但需特別注意的是與愛滋抗病毒藥物間交互作用。

如果確認是潛伏結核感染，考量到 rifampin 和 rifapentine 和抗愛滋病毒藥物間交互作用(表 9-1)，過往愛滋病毒感染者可以採用的潛伏結核感染的治療選擇主要是 9H。不過，近期研究發現，3HP 和 1HP，相較於 9H，有更高的治療完成率。同時，臨床試驗中顯示，在愛滋病毒感染者，1HP 預防活動性結核病的成效，並不亞於 9H [9,10]。因此，短療程的 3HP，或者 1HP，也是愛滋病毒感染者治療潛伏結核感染的合適選擇。不過，rifapentine 對於 CYP3A4 的誘發效果較 rifabutin 更強，因此我們必須留意併用 3HP 或者 1HP 與抗愛滋病毒治療藥物間的交互作用。目前，幾個收納案例數不多的單組臨床試驗，輔以藥物濃度監測，顯示 3HP 可以併用的抗愛滋病毒藥物，包含兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 DTG (50 mg) 和 RAL (400 mg，每日兩次) [11-12]。至於 1HP，根據臺大醫院針對 48 位感染者併用 1HP 與 TAF/FTC/BIC (Biktarvy) 的藥物濃度監測的研究，rifapentine (900 mg) 會大幅降低第十四天和第二十八天 BIC 的最低藥物濃度(trough concentration)。僅有一位因為發生嚴重過敏反應，無法完成 1HP 的療程。不過，在完成 1HP 療程，同時超過六個月以上的追蹤，並沒有任何愛滋病毒感染者發生病毒治療失敗[13]。因此，1HP 與 TAF/FTC/BIC (Biktarvy) 的併用，也是可以考慮選擇的處方組合，不過，建議需要謹慎追蹤病毒量變化。1HP 併用含有兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 DTG 的處方，目前臨床或者藥物動力學研究尚在進行中。

對於無法使用 Rifamycin 類藥物治療潛伏結核感染的個案，我國亦跟進世衛、美國與歐盟等處方建議，自 2023 年起推薦使用 6H 處方(請見本指引第十章)。由於目前仍欠缺足夠資料顯示愛滋病毒感染控制與 LTBI 治療 INH 長短的成效有關，TB 諮詢委員會的專家建議，HIV 感染者若病毒量控制不佳或免疫不全的病人，可考慮選擇較長的 9H 處方。

9.7 結語

愛滋病感染者的結核病診治對於整個結核病的防治非常重要。對於結核病，我們都應該配合都治計畫積極提供規則有效的抗結核治療。對於同時合併抗愛滋病毒治療的病人，要注意藥物間的交互作用及重疊副作用。對於愛滋病毒感染控制不佳的病人併發結核病時，必須儘速與專家討論，並透過適當的愛滋病毒抗藥基因檢查，選擇適合與抗結核藥物合併使用的抗愛滋病毒藥物組合，除了確保結核病完治以外，也能持續穩定地控制愛滋病毒的複製，提升 CD4 免疫球數，減少伺機性感染與腫瘤發生的機會。

參考文獻

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (Accessed on 31 July, 2021)
2. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:813-22.
3. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfectd with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:549-56.
4. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
5. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
6. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1471-81.
7. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
8. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018;379:1915-25.
9. 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;379:440-53.
10. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380: 1001-11.
11. Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1079-85.
12. Dooley KE, Savic R, Gupte A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV* 2020;7:e401-9.

13. Liou BH, Cheng CN, Lin YT, et al. Short-course daily isoniazid and rifapentine for latent tuberculosis infection in people living with HIV who received coformulated bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *J Int AIDS Soc* 2021;24:e25844.

表 9-1 國內現有常用抗愛滋病毒藥物與 rifamycin 類之交互作用

Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
Non-nucleoside reverse transcription inhibitors (NNRTIs)			
Etravirine (ETR)	可能大幅降低 ETR 濃度，不建議和 rifampin 併用。	ETR AUC ↓ 37% · rifabutin 和 rifabutin 代謝物 AUC ↓ 17% · 可維持 rifabutin 劑量 300mg QD。若 ETR 合併使用 darunavir/ritonavir · 不應選用 rifabutin 治療結核病。	可能大幅降低 ETR 濃度，不建議同時使用。
Rilpivirine (RPV)	RPV 濃度 ↓ 80% & AUC ↓ 80% · 兩者不能併用。	RPV 濃度 ↓ 31% & AUC ↓ 42% · RPV 劑量應由 25 mg QD 調整至 50mg QD。	RPV 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Doravirine (DOR)	DOR AUC ↓ 88% · 兩者不能併用。	DOR AUC ↓ 50% · 建議 DOR 由 100 mg QD 增加劑量到 100 mg 每日兩次使用 · Rifabutin 不需改變劑量	DOR 濃度 ↓ · 兩者不能併用。
Protease inhibitors (PIs)			
Atazanavir (ATV)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑都不建議和 rifampin 併用。	ATV 濃度沒有影響 · 但是會增加 rifabutin 濃度 · 建議 rifabutin 劑量由原來 300mg QD 減為 150 mg QD。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 ATV 濃度 · 因此不建議。
Darunavir/cobicistat (DRV/c)	PI 濃度 ↓ 大約 75% ; 所有蛋白酶抑制劑都不建議和 rifampin 併用。	Rifabutin 濃度增加 · DRV/c 濃度下降 · 不建議同時使用。	Rifapentine 對於 CYP3A4 induction 的效果雖然比 rifampin 差 · 但比 rifabutin 強 · 同時使用預計會下降 DRV/c 濃度 · 因此不建議。
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)			
Raltegravir (RAL)	RAL 400 mg BID 併用 rifampin 時 · AUC ↓ 40% ; 濃度 ↓ 61% · 併用時需把 RAL 建議劑量由 400 mg BID 改為 800 mg BID。	RAL 400 mg BID 併用 rifabutin 時 · AUC ↑ 19% · 不需調整劑量。	<ul style="list-style-type: none"> ● RAL 400 mg BID 併用 rifapentine 900 mg once weekly 使用時 · RAL ↑ 71% · 不需調整劑量。 ● 但是如果併用 rifapentine 600 mg QD 使用 · RAL Cmin

Antiretroviral agent	Rifampin	Rifabutin	Rifapentine
			↓ 41% · 因此不建議與 rifapentine 600 mgQD 同時使用。
Elvitegravir/cobicistat (EVG/c)	不能併用，因 Elvitegravir 及 cobicistat 皆為 CYP3A4 受質，併用 rifampin 可能嚴重降低病毒抑制效果而促使抗藥性的產生。	EVG/c 併用 rifabutin (150 mg 隔日服用一次)與單獨使用 rifabutin 300 mg QD 相比，rifabutin 濃度相當，但是 EVG 的 AUC ↓ 21%, Cmin ↓ 67%。因此不建議同時使用。	EVG/c 併用 rifapentine 會降低 cobicistat 濃度繼而減少 EVG 濃度，因此不建議同時使用。
Dolutegravir (DTG)	DTG 50 mg BID 合併併用 rifampin 時，AUC 比起 DTG 50mg BID 單獨使用 ↓ 40%，比起 DTG 50 mg QD 單獨使用 ↑ 33%。因此建議併用時需把 DTG 建議劑量由 50 mg QD 改為 50 mg BID。	DTG 50 mg QD 併用 rifabutin 300 mg QD 時，DTG 的 AUC 與單獨使用時相當，因此不需調整劑量。	rifapentine 900 mg + isoniazid once weekly (3HP) 與 DTG 50 mg QD 合併使用，會減少 29% DTG 濃度，不過病人血漿中愛滋病毒量依舊可以維持檢測不到。1HP 和 DTG 併用目前尚沒有資料。
Bictegravir (BIC)	併用 rifampin 時，BIC AUC ↓ 75%，因此不建議同時使用。	BIC 併用 rifabutin 300 mg QD 時，BIC AUC ↓ 38%，因此不建議同時使用。	根據臺大醫院針對 48 位併用 BIC/FTC/TAF 與 1HP 的藥物濃度與病毒量控制的研究結果，rifapentine 會顯著降低 BIC 濃度。但是對於 1HP 治療結束後，病毒量控制並沒有受到影響，建議謹慎追蹤病毒量變化。

註一：因為國內抗愛滋病毒藥物的治療建議與規範的修改，nevirapine 與 ritonavir 都將自臺灣藥品市場消失，因此，關於 nevirapine 和必須合併使用 ritonavir 的蛋白酶抑制劑的抗病毒治療處方，都不推薦使用。

表 9-2 抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

抗結核病藥	抗愛滋病毒藥物	注意事項
RMP (10 mg/kg) + INH + EMB + PZA	ABC/3TC/DTG + DTG (50 mg) DTG/3TC+DTG (50 mg) TDF/FTC +DTG (50 mg BID) TDF/FTC +RAL (800 mg BID) ABC/3TC+RAL (800 mg BID)	DTG 50 mg BID 合併併用 rifampin 時，AUC 比起 DTG 50 mg BID 單獨使用 ↓ 40%，比起 DTG 50 mg QD 單獨使用 ↑ 33%。因此建議併用時 需把 DTG 建議劑量由 50 mg QD 改為 50 mg BID。 RAL 400 mg BID 併用 rifampin 時，AUC ↓ 40%；濃度 ↓ 61%。併用時需把 RAL 建議劑量由 400 mg BID 改為 800 mg BID。
Rifabutin (300 mg · 一日 1 次) + INH + EMB + PZA	ABC/3TC/DTG DTG/3TC TDF/FTC + DTG (50 mg) TDF/FTC+ RAL (400 mg BID) ABC/3TC + RAL (400 mg BID)	DTG 50 mg QD 併用 rifabutin 300 mg QD 時，DTG 的 AUC 與單獨使用時相當，因此不需調整劑量。 RAL 400 mg BID 併用 rifabutin 時，AUC ↑ 19%，不需調整劑量。

註一：因為國內抗愛滋病毒藥物的治療建議與規範的修改，nevirapine 與 ritonavir 都將自臺灣藥品市場消失，因此，關於 nevirapine 和必須合併使用 ritonavir 的蛋白酶抑制劑的抗病毒治療處方，都不推薦使用。

註二：Rifabutin 和 cobicistat-boosted darunavir (DRV [800 mg]/c, Prezcofix)，rifabutin 濃度增加，但是 DRV/c 濃度下降，因此並不建議同時使用。

註三：針對愛滋病毒感染者治療前，血漿病毒量高於 500,000 copies/ml，而且併有結核病必須接受 rifampin 或者 rifabutin 時，DTG/3TC 能否作為第一線抗病毒藥物治療，缺乏適當的臨床評估資料。