

使用「速克伏」治療潛伏結核感染治療臨床建議

政策說明

疾病管制署參考世界衛生組織¹及美國 Centers for disease control (CDC)²對於潛伏結核感染 (latent TB infection, LTBI) 處置的建議，於 2016 年 3 月 1 日起全面以血液結核丙型干擾素 (interferon gamma release assay, IGRA) 做為 5 歲以上結核病接觸者 LTBI 診斷工具，並於 4 月 1 日起增加提供「速克伏」短程治療處方供醫療上診治潛伏結核感染之選擇。希望透過此治療期程較短、較少肝炎副作用的新處方選擇，協助傳染性肺結核病之全年齡層接觸者，都能經過檢驗接受治療，以減少接觸者未來的發病。「速克伏」處方由於僅有 12 次，故選用此類處方的潛伏感染者，均需依規定搭配都治關懷送藥，確保每一個藥劑都有被潛伏感染者服用。以下針對新增加處方選擇「速克伏」在使用上，醫療處置和副作用監測之建議，進行說明。

「速克伏」與傳統治療相同治療效果且有較高完成率

除了現行 9 個月 daily isoniazid (INH) 處方 (9H)，疾病管制署亦推薦的新選擇「速克伏」是一個，一週一次，12 個劑量之短程治療處方，其組成的藥物為 INH 900mg 合併 rifapentine (RPT) 900mg，簡稱 3HP。這個新的處方選擇，在 50 公斤的成人，實際使用的藥物為：INH (300 mg)3# + RPT (150 mg)6#，一共是 9 顆一次服用。3HP 在國外的文獻^{3,4}及國內約 200 人的臨床試驗初步數

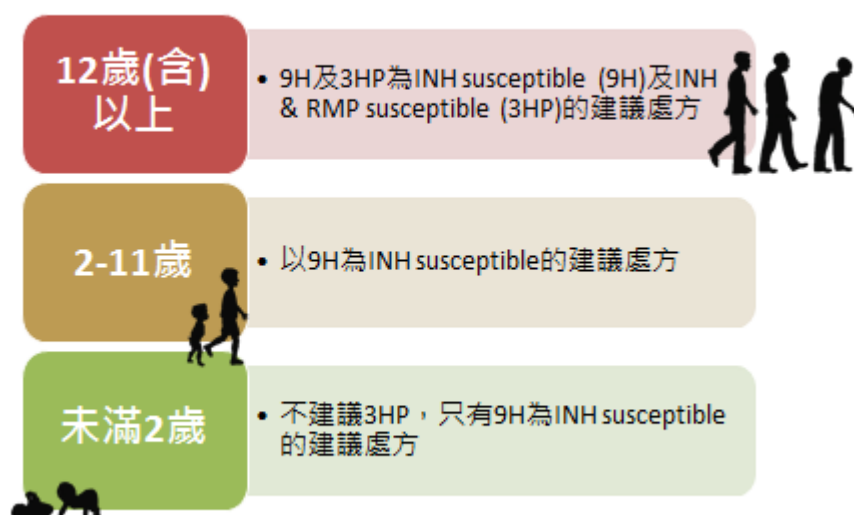
據⁵，有效性都不輸給傳統的 9H，故療效是確定有效無虞的。最重要的是，由於治療期程較傳統處方短得多，以及一週一次的服藥，且都治關懷得以落實服藥的完整性，使得治療完成率顯著的上升。在跨國的 PREVENT TB Trial 比較起 9H，治療完成率分別為 84% vs. 69%³，讓受惠民眾比例明顯提升。

使用建議

以下為對於不同年齡層 3HP 的使用建議 (表 1)。依據美國 CDC 建議，3HP 建議使用年齡為 12 歲(含)以上；國外研究：顯示對於 2-11 歲的兒童，除治療完成率顯著提升外，治療中遇到的副作用並沒有比傳統的 9H 來得少，因此仍以 9H 為建議處方⁶。倘因故覺得無法如期完成 9H 治療，醫師可與家屬討論，評估使用「速克伏」之優劣，始進行 3HP 處方開立。未滿 2 歲之兒童，因缺乏臨床試驗數據，不予建議。

表 1. 不同年齡層 3HP 的使用建議

3HP短程處方不同年齡層使用建議



有三類族群不適用「速克伏」(表 2)要特別提醒臨床醫師注意：孕婦 (或準備懷孕的婦女)、INH 或 Rifampin (RMP)抗藥指標個案的接觸者、及未滿 2 歲之兒童。此外，若潛伏感染者同時服用其他易與 RPT 產生藥物交互作用之藥物 (如：protease inhibitors, coumadin, methadone, phenytoin...) 者(詳見附件一)，亦須評估是否適用速克伏處方。

表 2. 不適用 3HP 者

不適用3HP處方者

Ineligible Patients

<p>孕婦 (或準備懷孕的婦女) Pregnant and those expecting to become pregnant during treatment</p>	<p>指標個案為INH或RMP抗藥 Source case is INH or RMP resistant</p>	<p>未滿2歲之兒童 < 2 years of age</p>
---	---	--

PRECAUTIONS

- 接受ARTs治療之HIV感染者 (protease inhibitors 的濃度會被影響)
- 2-11歲兒童(建議處方為9H，欲使用3HP請參考劑量建議)
- 正在使用coumadin, methadone, phenytoin

就藥物使用的劑量來說，INH 是按照年齡，在低年齡層因為藥物動力學資料，每公斤所需劑量較大，而 RPT 則是依照體重，來進行劑量的調正⁸。3HP 適用的年齡，以及不同年齡層的 INH 劑量，及不同體重的 RPT 劑量，請參考表 3。

表 3. 3HP 藥物使用劑量建議

3HP短程處方建議劑量

Drug	Duration	Dose (> 12 year-old)	Frequency	Total doses
Isoniazid (INH) 300mg 3#	3 months	15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg (≥12 years old); 25 mg/kg for those 2-11 years 900 mg maximum	Once weekly	12
Rifapentine (RPT) 150mg 6#	3 months	10.0–14.0 kg 300 mg 14.1–25.0 kg 450 mg 25.1–32.0 kg 600 mg 32.1–49.9 kg 750 mg ≥50.0 kg 900 mg maximum	Once weekly	12

US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers
<http://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/>

28

副作用

與藥物相關的肝炎發生比例，3HP 明顯地較 9H 來得低 (0.4% vs. 2.7%)，而造成永久停藥分別為 0.3-0.9%和 2-4.3%^{3,5}。非肝炎之導致永久停藥的副作用中，約有 3.8%的病人有全身性藥物反應⁴。其中最常見的類型：21%為類似流感之症狀 (flu-like syndrome)⁵，例如：頭暈、頭痛、噁心或嘔吐、肌肉痠痛、無力、疲倦、發燒、盜汗、呼吸急促、臉紅及寒顫等症狀；這種情況在 9H 處方的發生率則相當低 (0.4%有全身性藥物反應，其中 13%為 flu-like syndrome)⁴。上述的不舒服若經過症狀治療與再確認，造成 3HP 和 9H 永久停藥分別為 3.5% 和 0.4%。此類全身性藥物反應副作用，多在短時間內可緩解，不影響服藥，較嚴重的全身性反應絕大多數發生在第三到第四個劑量。

「速克伏」跟其他藥物一樣，亦可能有過敏反應的發生（例如：低血壓、蕁麻疹、血管神經性水腫、急性支氣管痙攣、結膜炎、血小板減少、中性球減少），其發生率<1%。如果發生過敏反應，建議停藥並視臨床需要給予支持療法^{3,4}。在將近 4000 人的 PREVENT TB Trial^{3,4}，其中 300 多人在紐約市的經驗⁷，以及美國 CDC 主導的約 3500 人的上市後監測⁹，並沒有死亡或因嚴重副作用導致殘疾的狀況發生。

在臨床試驗時，在 3HP 的使用個案中，有觀察到 6 名發生 syncope 的情況（其中一名有喪失意識的情況，其餘皆無），但預後良好⁴。美國 CDC 發現，當服用 3HP 感染者有同時使用抗高血壓藥物或者中樞神經抑制劑（如：三環抗憂鬱劑或者安眠藥），較容易有此類情形發生，但原因不明⁹。由於在臨床試驗時也觀察到部分個案有低血壓的情形，可能在同時使用上述藥物的病人，血壓的控制會比較差，因此建議 3HP 同時服用上述藥物的個案，服完 3HP 的 2-6 小時，在變換姿勢時，請減緩速度以避免姿勢性低血壓的產生。

如何監測及處置副作用

由於「速克伏」是由 INH 與 RPT 組成，在副作用上，肝炎及全身性不適仍然是需要重視的。治療潛伏結核感染時，仍須留意肝炎的副作用。即使 3HP 較 9H 更少發生藥物性肝炎，但由於 3HP 剛在國內開始使用，因此治療期間的肝炎副作用監測，原則上比照 9H 處方在現行結核病診治指引之建議，評估病患是否

有潛在性肝病或其他可能引起肝炎的狀況來決定，請參照附件二：潛伏結核感染治療之肝功能監測流程。與 9H 不同的地方是，在慢性肝病或者有其他醫療的考慮（貧血或血小板相關的疾病）時，需要抽驗 CBC/DC 的基礎值，再決定追蹤的頻率。「速克伏」治療期間需要每月回診，若發生肝炎，3HP 停藥的原則請參照 9H 處方建議。其餘非過敏反應的副作用，則視臨床需要給予支持療法，停藥與否視個別病人是否能接受及臨床嚴重度而決定。

從文獻可知，使用 3HP 最常遇到的副作用還是非肝炎之其他副作用，例如：疲倦、噁心、頭痛、無力等，故搭配都治關懷，協助支持個案，是相當重要的。如果發生過敏反應，則建議停藥並視臨床需要給予支持療法。若遇到發燒等 flu-like syndrome，最可能的還是 3HP 的副作用，經驗上可先確認病人是否在服藥後幾小時發生，一天內即緩解，那表示藥物相關的機會最大。若非上述之典型症狀，鑑別診斷是否有其他發燒的疾病，例如流感、泌尿道感染等，再依各疾病對症治療。預先讓病人知道可能的 flu-like syndrome，開立解熱鎮痛劑（例如普拿疼），讓病人碰到發燒先觀察反應，而不是跑急診。部分病人噁心嘔吐厲害，可使用服藥前止吐劑，來緩解服藥當下的不適。若遇到肝炎，依 9H 停藥標準處理，原則上不再以同樣的處方重新試藥（re-challenge）。出現其他的副作用，可考慮 re-challenge，若失敗亦可考慮轉換成 9H。但切記，要病人有意願嘗試才考慮。要提醒的是，當出現太嚴重的副作用，例如：acute renal failure, hemolytic anemia, thrombocytopenia, anaphylaxis—包括 wheezing

and/or dyspnea，切莫嘗試 re-challenge。Re-challenge 3HP 的間隔建議要相隔 24 小時以上，流程圖請參照附件 3⁴。

當使用 3HP 遇到副作用，醫療人員需要溝通討論時，可透過 1922 反映，本署防疫醫師會主動與您聯繫，協助解決相關問題。疾病管制署亦會建立合作醫師電子郵件群組，定期發送相關訊息。在計畫推動初期定期舉辦電話會議，並邀請專家們列席，讓醫師及個管師自由參加提問討論。

嚴重不良反應的通報

除了鼓勵臨床醫師向全國不良反應通報中心 (<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>) 通報之外，倘服用速克伏至少一劑後，產生嚴重副作用（住院或者死亡），亦請透過 1922 進線通報嚴重不良反應，本署將派員儘速至醫院陪同診治醫師了解嚴重不良反應，是否與藥物安全性有關。

如何服用「速克伏」

RPT 半衰期比 RMP 長得多 (>12 小時 vs. 2-3 小時)，故可一週一次服用；在考慮「速克伏」短程治療處方藥物半衰期，及配合實務上都治計畫可能面臨爽約之情形，若病人未服藥後的第二天，應儘快目視服藥。依據美國 CDC 的建議³ (supplementary protocol)，若欲提早或延後 3HP，兩個劑量間的間隔須大於

72 小時，並於下個劑量回到原來的每七天服藥週期，且 28 天內不超過 5 個劑量來給予為原則。

RPT 與高脂餐點一起服用，可增加血清濃度 (增加 40-50% Cmax & AUC); 這與 RMP 是空腹服用吸收較好是不同的。故「速克伏」建議與食物一起服用。無法吞藥粒的兒童，建議磨碎後，與液體或半固體食物服用，可以使用巧克力布丁之類的澱粉類布丁，但不建議水果口味 (果凍類)¹⁰。

若轉換潛伏感染治療藥物後應治療多久的建議，目前僅有專家意見。原則上 3HP 與 9H 如果病人無法耐受副作用，可嘗試互換。若服用 3HP 後碰到無法忍耐的副作用，或者有具體檢驗值不宜使用時，服用過 4 個劑量的 3HP 後，接續 6H 可完成治療，意即每 3 個月的 daily INH 略等於 4 個劑量(1 個月)的 3HP。

「速克伏」12 週原應可服藥完畢，但臨床上偶爾會遇到中斷情況，盡可能在 4 個月內完成。目前疾病管制署對於潛伏結核感染治療的中斷，只要重新服藥，將原來需要治療的期程服用完畢即可算完成治療。

其他注意事項

1. 因 RPT 為專案進口藥物，故使用速克伏前須簽署同意書，本署已訂定服藥同意書格式可提供醫院使用或納入院內系統。
2. 使用「速克伏」者均應加入都治 (DOPT)，關懷員以一般親眼目睹方式關懷個案服藥，不得以視訊方式執行。醫療端向病患說明服藥規範，請病患與公共

衛生聯繫，討論每次服藥時間，以利病患預先規劃其個人行程。

3. 使用 RPT，體液或某些身體組織可能變橘紅色，例如：皮膚、牙齒、舌頭、尿液、糞便、唾液、痰液、淚液、汗液、腦脊髓液等。此外，隱形眼鏡或假牙可能被永久染色。

4. 已知紫質症 (porphyria) 的病人，RMP 使用會使疾病本身惡化，故避免開立 RPT。

5. RPT 會抑制荷爾蒙避孕藥的效用，因此應該建議使用口/經皮貼片/或其他全身性荷爾蒙避孕藥的病患，改用其他非荷爾蒙避孕法，例如保險套等。

6. RPT 會活化 CYP450 之 3A4 與 2C8/9，經由 CYP450 代謝的藥物與 RPT 合併使用的話，可能導致這些藥物的血中濃度降低，療效減低。RPT 誘導的酶活性在首次投予後 4 天發生，酶活性在停止使用 RPT 之後 14 天恢復。比較重要會因交互作用而被降低濃度的藥物，例如：coumadin、methadone、phenytoin 以及抗愛滋病毒藥物，如：蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors)，或部分反轉錄酶抑制劑 (NRTIs，Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase

Inhibitors) 等。對於 Azole 類抗黴菌藥物，中樞神經抑制藥物或三環抗憂鬱劑，以及使用免疫抑制劑，如：cyclosporine, tacrolimus 等，也常有交互作用。在需要此類藥物的病人，需知會處方之臨床醫師，以利病人其他疾病的控制和生活品質 (附件一)。

7. 在病人選擇使用 3HP 前簽署的「速克伏」同意書上，已向民眾敘明因為是專

案進口藥物，故發生藥害時無法申請藥害救濟。

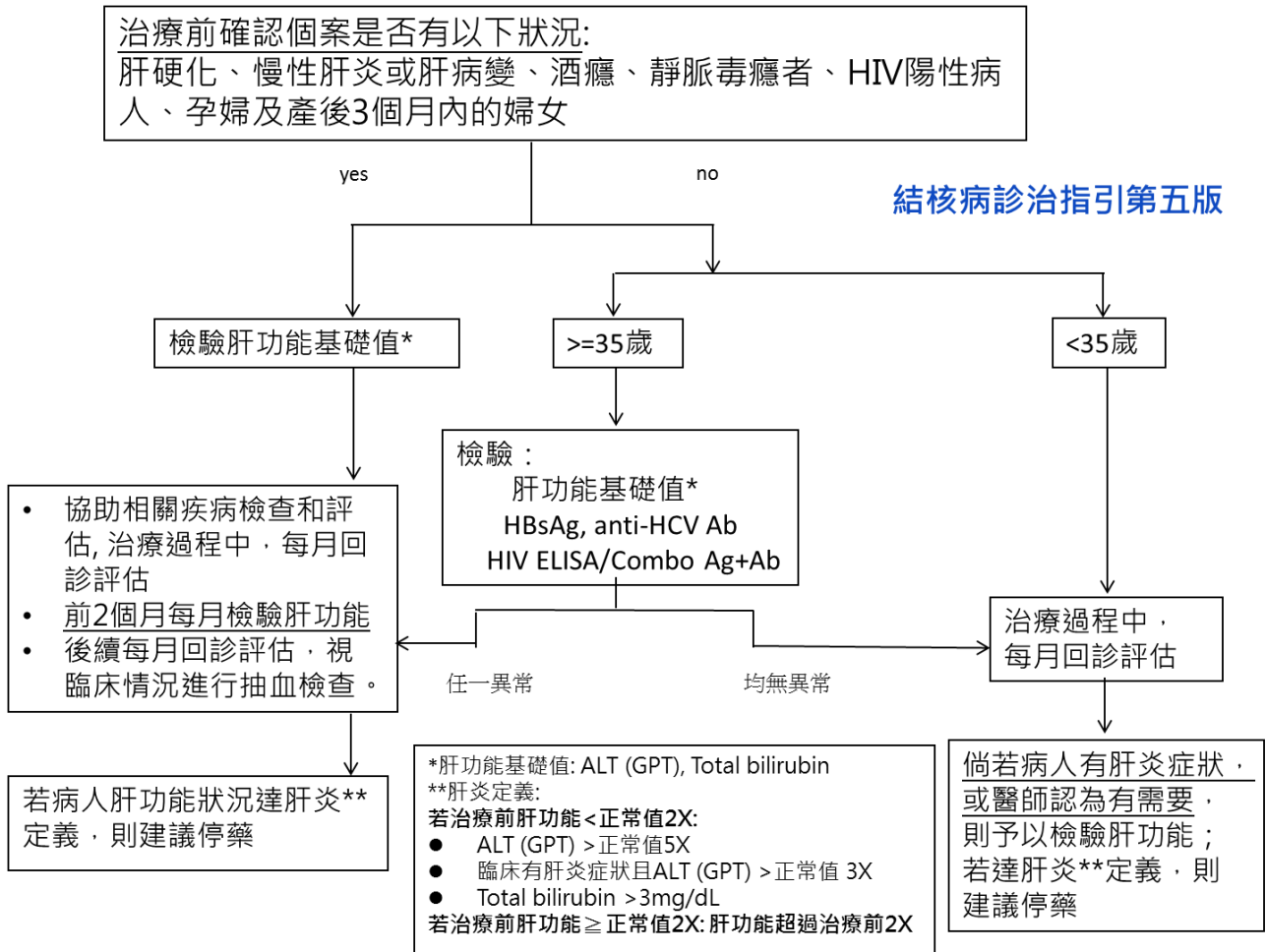
8. 因 rifapentine 為本署專案進口藥品，在個案選用「速克伏」前，同意書有敘明，目前在國內尚未取得藥證。由於不符合申請藥害救濟的範圍，服用「速克伏」後產生需要申請藥害救濟之嚴重副作用，將由廠商投保之產品責任保險來負擔，以達到類似藥害救濟的目的。由公衛護士協助病患聯絡相關窗口：陳仙鳳(專線 02-2175-7553，SianHong.Tan@sanofi.com)以進行後續保險申請。

附件一：可能與 rifapentine 產生交互作用之藥物

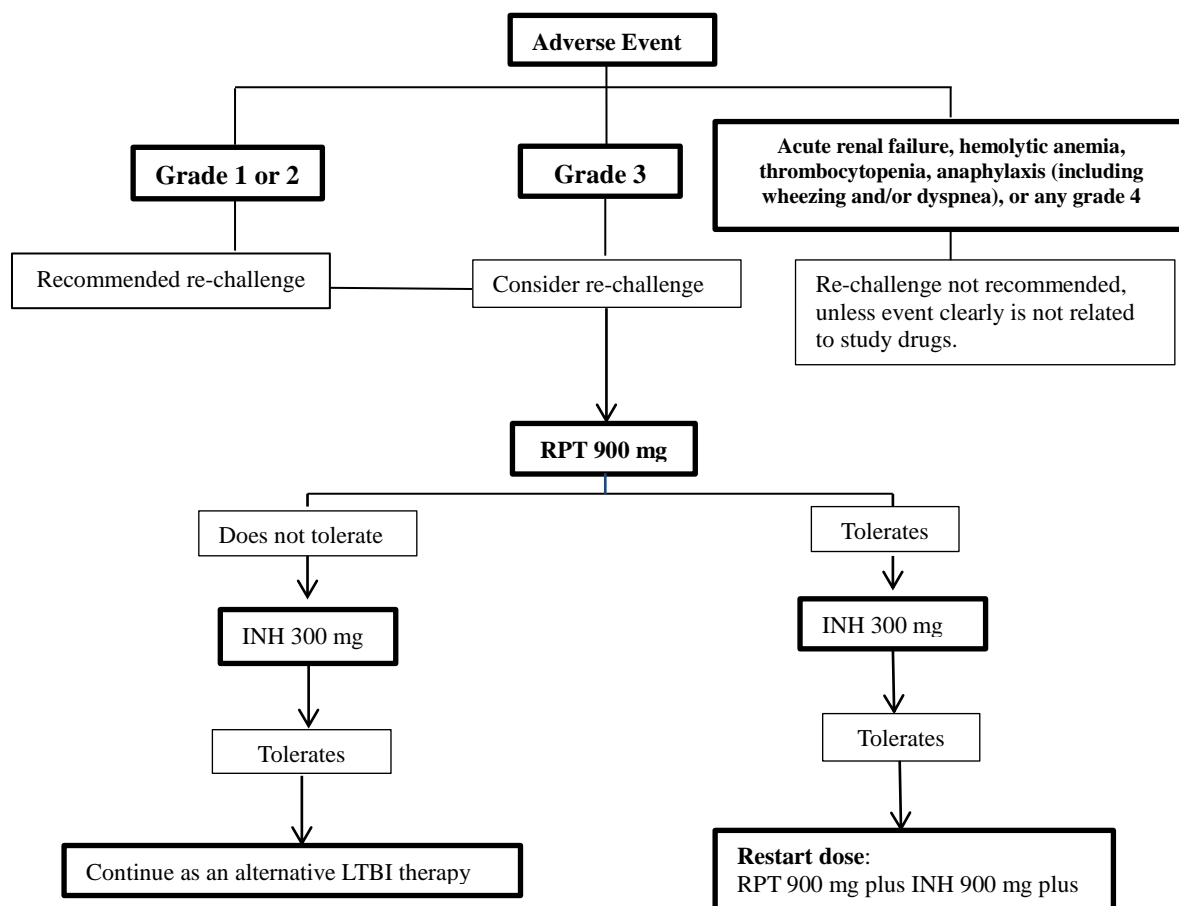
藥物分類	Examples of Drugs Within Class
Antiarrhythmics	Disopyramide, mexiletine, quinidine, tocainide
Antibiotics	Chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline; Fluoroquinolones (such as ciprofloxacin)
Oral Anticoagulants	Warfarin
Anticonvulsants	Phenytoin
Antimalarials	Quinine
Azole Antifungals	Fluconazole, itraconazole, ketoconazole
Antipsychotics	Haloperidol
Barbiturates	Phenobarbital
Benzodiazepines	Diazepam
Beta-Blockers	Propranolol
Calcium Channel Blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil
Cardiac Glycoside Preparations	Digoxin
Corticosteroids	Prednisone
Fibrates	Clofibrate
Oral Hypoglycemics	Sulfonylureas (e.g., glyburide, glipizide)
Hormonal Contraceptives/ Progestins	Ethinyl estradiol, levonorgestrel
Immunosuppressants	Cyclosporine, tacrolimus
Methylxanthines	Theophylline
Narcotic analgesics	Methadone
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors	Sildenafil
Thyroid preparations	Levothyroxine
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, nortriptyline

附件二：潛伏結核感染治療之肝功能監測流程

結核病診治指引第五版



附件三：Flow Chart for 3HP Re-challenge



參考文獻

1. WHO : Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Accessed: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/
2. US CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat Latent mycobacterium tuberculosis infection. MMWR / December 9, 2011 / Vol. 60 / No. 48
3. Sterling et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. NEJM 2011; 365: 2155-66. supplementary material accessed on: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1104875/suppl_file/nejmoa1104875_protocol.pdf
4. Sterling et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent

tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(4):527-35

5. 研究何種潛伏結核感染的治療較為安全且可達成 - 台灣的多中心隨機分派研究

究。 MOHW103-CDC-C-114-112301. Unpublished data.

6. Villarino et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar; 169(3):247-55.

7. Stennis et al. Treatment for tuberculosis infection with 3 Months of isoniazid and rifapentine in New York City health department clinics. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (1): 53-59

8. Blake et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(5):405-409.

9. Ho et al. Implementing shorter LTBI treatment regimens in low-incidence settings: lessons learned from 3HP post-marketing surveillance. *IJTLD* 2015; 19 (12) supplement 2. S53. Accessed:

http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf

10. Peloquin et al. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(4):521.