

結核病治療新知：短程治療簡介

李欣蓉^{1,2,3} 馮嘉毅^{2,4} 樹金忠⁵ 林恕民⁶

¹ 高雄榮民總醫院 內科部感染科

² 國立陽明交通大學 醫學院

³ 國立中山大學 醫學院

⁴ 台北榮民總醫院 胸腔部

⁵ 國立台灣大學附設醫院 內科部

⁶ 林口長庚紀念醫院 胸腔科

結核病是全球重要公共衛生問題，對人類造成嚴重的罹病率和死亡。短程治療藉由改善病人藥囑遵從率可提升結核病人的完成治療率，改善病人治療預後，進而降低結核病的發生率及死亡率。另外，因縮短治癒時間和減少結核菌傳播、合併多種有效藥物處方治療能降低抗藥性結核菌的產生、也可減少公共衛生與醫療照護系統的負荷及醫療支出。目前結核病的短期療程發展方式，包括：調整現有藥物種類劑量達到縮短治療療程的目的 (fluoroquinolones 或 rifamycins)，或是使用含有新藥的處方，例如 pretomanid、bedaquiline 以縮短處方。另一方式為 stratified medicine，也就是針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，例如無開洞、抗酸性染色為陰性、或兩個月痰液培養為陰性病人，縮短傳統六個月藥物處方到四個月。本文章回顧現今重要抗結核短程治療的文獻，包括：藥物敏感性結核病的 TBTC 31 / A5349 隨機分配臨床試驗、TRUNCATE-TB 策略性治療和多重藥物抗藥性結核病的 TB-PRACTECAL 和 ZeNiX-TB 研究，後兩者使用 BPaLM 或 BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid with/without moxifloxacin)。目前短程治療不論針對全敏感性結核或是多重抗藥性結核都有新的研究顯示可以縮短治療處方。短程抗結核藥物治療希望在維持療效的情況下能縮短療程，以達到改善病人預後，減少醫療支出和公共衛生體系的負荷，最終能達到結核病的控制和消除。(**感控雜誌 2024;34:97-104**)

關鍵詞：結核病、抗結核藥物、短程

民國 113 年 2 月 1 日受理
民國 113 年 4 月 3 日接受刊載

通訊作者：李欣蓉
通訊地址：高雄市左營區大中一路 386 號
通訊電話：07-3422121

DOI: 10.6526/ICJ.202404_34(2).0003

中華民國 113 年 4 月第三十四卷二期

前言

結核病是全球重要公共衛生問題，對人類造成嚴重的罹病率和死亡。根據世界衛生組織 (world health organization, WHO) 報告全球在 2022 年預估有 1060 萬人得到結核病，造成 130 萬人死亡。2022 年通報新診斷結核病的人數高達 750 萬人，此為 WHO 自 1995 年起開始全球監測結核病，歷年來最高罹病人數，也超過新冠疫情前 2019 年的 710 萬人。這緣由於新冠疫情導致結核病的診斷和治療延誤。直到新冠病毒疫情爆發前，結核病仍然是全球由單一感染性病原菌引起死亡第一名，超越愛滋病毒感染致死的人數。在新冠病毒疫情出現以後，結核病仍為全球單一病原菌造成全球死亡原因的第二名。抗藥性結核病亦是結核病控制的威脅。WHO 估計在 2022 年全球有大約 41 萬人得到多重抗藥性結核病或 rifampin 抗藥結核病 (MDR/RR-TB)。而且接受診斷並開始治療的人數僅達四成，為結核病控制的隱憂 [1]。

2015 年 WHO 提出控制結核病策略上思維的改變，對抗結核的策略從「停結核病」轉向「終結結核病」。要達成終結結核病的目標有 6 個主要策略，包括「加強研究和創新」，倡導要投資研究和創新，開發新的工具、診斷方法、藥物和疫苗，以提高結核病的預防、診斷和治療效果。另在 2022 年再度提出三大策略

包括：整合以病人為中心的照護和預防、大膽政策和支持體系、和加強研究和創新 [2]。其中強調達成對所有結核病人進行治療，包括抗藥性結核病，並提供足夠的病人支持。

標準結核病治療

藥物敏感的結核 (drug-susceptible tuberculosis, DSTB) 病人若接受標準的六個月的四個抗結核藥物處方 isoniazid(H); rifampin(R); ethambutol(E); pyrazinamide(Z)，過往成功率約為 85%。在 2022 年，治療成功率略有提升到 88%。對於患有多重抗藥性（定義為同時對 H 和 R 抗藥，MDR-TB）或 rifampin 抗藥性結核病 (RR-TB) 人，成功率則僅有 63% [1]。多重抗藥性結核病 (MDR-TB) 和廣泛藥物抗藥結核病 (XDR-TB) 的治療比起藥物敏感結核病 (DSTB) 更複雜且具有挑戰性。除了需使用第二線抗結核藥物之外，治療時間需要 18 至 24 個月或更長的時間以確保結核菌完全根除，降低復發風險。這些複雜且需要長期治療的處方往往因副作用和長期服藥耐受性導致治療中斷或失敗。

短程治療的優勢

發展短程治療處方是世界衛生組織提出根除結核病策略之一 [3]。短程治療處方藉由改善病人藥囑遵從率

可提升結核病人的完成治療率，改善病人治療預後，進而降低結核病的發生率及死亡率。另外，因縮短治癒時間和減少結核菌傳播、合併有效多種藥物處方治療能降低抗藥性結核菌的產生、也可減少公共衛生與醫療照護系統的負荷及醫療支出 [4,5]。據估計使用短療程處方來替代標準治療，每治療 100 位結核病人，將可避免 2-4 個失敗或復發案例，0.2-0.4 個死亡和 8-14 個或減少 6-11% 失能調整人年 (disability-adjusted life years, DALYs)[6]。過去研究顯示接受 3 個月或 4 個月的短程治療之治癒率可高達 85%，且若包含 fluoroquinolones 或 rifapentine 可能可以更高 [7-11]。在痰液染色陰性的肺結核個案，甚至兩個月的療程也可達到相似的治癒率 [11,12]。六個月標準治療可達到 95% 治癒率，顯示大部分的病人須接受過長治療來避免少數病人的復發 [13]。

目前針對結核病的短期療程發展方式大致有兩個方向 [14]，第一類方式是 durable regimen，調整現有藥物種類 (fluoroquinolones 或 rifamycins) 的劑量，增加藥物的劑量以達到縮短治療療程的目的 [7-10,15-17,18]，或是使用含有新藥的處方，如使用包含 pretomanid、bedaquiline 的處方，針對一般結核病人進行短程處方 [13]。第二類方式是 stratified medicine，也就是針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，如無開洞，抗酸性染色為陰性，或兩個月痰液培

養為陰性病人，使用傳統藥物的短程治療處方例如四個月來縮短療程 [19]。

藥物敏感結核病之短程治療處方

縮短治療的臨床試驗，針對低疾病嚴重度與低復發風險族群病人，包括無開洞的肺結核成人研究 (DMID01-009) 顯示四個月短程治療比起六個月標準治療 (包括 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide) 復發風險高四倍 (6.6% vs 1.5%, adjusted hazard ratio (aHR): 4.14, 95% 信賴區間 (CI): 1.17-14.63, $p = 0.03$)，此研究因此在收案 386 人時提早結束 [19]。兒童的 SHINE trial 則顯示在輕度肺結核，定義為痰液染色陰性、沒有開洞、且範圍僅影響一個肺葉，共收案 1204 位兒童，結果顯示四個月的短程治療在 72 週的評估並不亞於六個月的標準治療 [20]。

於 2014 年藉由調整現有藥物種類 (fluoroquinolones 和 rifamycins) 的劑量以縮短治療療程的研究，共發表三個大型研究。OFLOTUB 研究使用 gatifloxacin 取代 ethambutol，治療 4 個月 [9]，REMoxTB 研究使用 moxifloxacin 取代 ethambutol 或是 isoniazid，治療 4 個月 [7]，RIFAQUIN 研究使用 moxifloxacin 取代 isoniazid，並且在後兩個月使用 rifapentine 取代 rifampin，治療 4 個月 [8]，這三個研究皆發現，將 fluoroquinolone 加入

現有處方可以稍微提高兩個月的痰液陰轉率 (81-87%)，但是 12 個月到 24 個月的復發率卻會顯著的上升到超過 10%，顯示單純在處方中加入 fluoroquinolone 無法讓治療時間縮短為 4 個月。

於 2021-2023 年期間另有兩個重要研究發表。第一個為 TBTC 31 / A5349，是跨國多中心的前瞻性隨機分配研究 [10]。臨床試驗研究目的為確認短程 4 個月抗結核治療處方含有 rifapentine 是否與標準處方一樣有效。研究比較兩種含有 rifapentine 的處方和控制組 6 個月的標準處方治療 12 個月後的無結核病死亡率。評估處方包括以 rifapentine 取代 rifampin 的 4 個月處方 (RPT 組) 和以 rifapentine 取代 rifampin 再加上 moxifloxacin 取代 ethambutol 的 4 個月處方 (RPT-MOX 組)。值得注意的是本研究使用的 rifapentine 統一使用每日 1200mg rifapentine 劑量。研究設定為不劣性研究 (non-inferior) 的標準為 6.6% 的百分比差異。結果顯示四個月的 RPT-MOX 與六個月的標準組在主要研究目標是沒有統計學差異達到不劣性研究的條件。但 RPT 組的療效則未能達到不劣性研究的條件。在本團隊研究中，台灣的結核病人使用這種四個月含 RPT-MOX 處方發生副作用的比例與嚴重度跟傳統處方接近，但一旦發生副作用，則醫師有較高的比例會停藥。此外，使用此種處方的顆粒數偏多也增加病人對此

種處方的接受度。

另外 RIFASHORT 試驗評估兩種 4 個月處方使用大劑量 rifampin (1200mg 和 1800mg) 的療法，最近初步結果發表顯示雖然發生副作用的比例相當，但未能達到更快速更有效地殺死肺部結核桿菌 [21]。而在 2023 年發表的 TRUNCATE-TB 臨床試驗則以策略方式縮短治療療程 [13]。起始處方有四種短程療程，除了使用標準制療藥物 isoniazid, pyrazinamide 和 pyrazinamide 以外，選擇使用高劑量 rifampin (20 mg/kg) 與 linezolid、或 rifampin 和 clofazimine 合併使用，或以 rifapentine (1200mg) 加上 linezolid、或 rifapentine 加上 bedaquiline 合併治療的療效。在 rifapentine-linezolid 組，還以 levofloxacin 取代 ethambutol。在治療 8 週時可評估是否需要繼續五合一治療到 12 週。若產生副作用或到了 12 週再次評估仍需治療，則轉換到標準六個月治療。主要結果為在 96 週時發生死亡、持續使用抗結核藥物治療或仍然有活動性結核。結果顯示只有 bedaquiline-linezolid 組比起標準六個月治療達到 non-inferiority。

抗藥性結核的短程治療

最新 WHO 對於抗藥性結核治療處方建議，主要改變是新增和優先考慮一種新的全口服 6 個月的療程 [22]。對於患有 MDR/

RR-TB 的病人，該療程包括 bedaquiline (B)、pretomanid (Pa)、linezolid (L) 和 moxifloxacin (M)，被簡稱為 BPaLM。對於患有 pre-XDR-TB (定義為 MDR-TB 加上對 fluoroquinolones 抗藥) 的人，可以使用不含 moxifloxacin (BPAL) 的處方 [23]。這種新療程的短期、低成本、低藥丸負擔和高效性可更好地治療 MDR/RR-TB 或 pre-XDR-TB 病人，同時因為縮短療程也有助於讓公共衛生體系為更多人提供都治服務或其他照護或追蹤。此新建議的依據是來自隨機對照試驗的證據“TB-PRACTECAL”[24]。該試驗顯示，與以前的標準療程相比，使用 6 個月的 BPaLM 療程的治療成功率大幅提高 (89% vs 52%)，並且治療失敗、死亡和失聯的情況較低。第二項試驗名為 ZeNiX-TB，將 RR-TB 患者隨機分配到接受不同劑量安排的 bedaquiline、pretomanid 和每日不同劑量的 linezolid 療程 [23]。這項試驗以及 TB-PRACTECAL 的數據顯示，600mg 的 linezolid 能確保療效，但產生較少的不良事件。然而要注意的是 BPaLM/BPaL 療程的使用存在一些限制。由於對於 14 歲以下兒童的 pretomanid 的安全性缺乏實證，故目前的建議僅適用於 14 歲及以上的成人和青少年。另外對於愛滋病人因為研究中僅收納 CD4 計數高於 100 細胞/mm³ 的病人，若使用在低於 100 細胞/mm³ 的病人，仍需要

謹慎。Pretomanid 在懷孕和哺乳期間的安全性目前也不明確，所以對於懷孕和哺乳期婦女目前建議使用其他治療選擇。另外 BPaLM/BPaL 療程目前也不建議用使用在中樞神經系統、骨關節或彌散性結核病 (disseminated TB)。

結語

目前短程治療不論針對全敏感性結核或是多重抗藥性結核 (包括 MDR-TB, RR-TB, pre-XDR-TB, XDR-TB) 都有新的研究顯示可以縮短治療的處方。短程抗結核藥物治療不論是利用高效能原有抗結核藥物來進行劑量調整或組合改變 (例如 rifampin, rifapentine, moxifloxacin)，或是新的抗結核藥物 (例如 bedaquiline 或 pretomanid)，都是希望在維持療效的情況下能縮短療程，以期能達到改善病人預後，減少醫療支出和公共衛生體系的負荷，最終能達到結核病的控制和消除。

參考文獻

1. WHO (2023, Nov 7). Global tuberculosis report 2023. Available https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2023?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAibeuBhAAEiwAiXBoJFv-TxIxZ7KAvQXdSfd0GWd9H3cPAEHfIa6HxT9br0sIT7_WBaD4-BoCun4QAvD_BwE.
2. WHO (2022, December 16). Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update. Available <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>.

3. WHO (2015, December 2). Implementing the end TB strategy: the essentials. Available <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy>.
4. Gospodarevskaya E, Tulloch O, Bunga C, et al: Patient costs during tuberculosis treatment in Bangladesh and Tanzania: the potential of shorter regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:810-7.
5. Kendall EA, Shrestha S, Cohen T, et al: Priority-setting for novel drug regimens to treat tuberculosis: An epidemiologic model. *PLoS Med* 2017;14:e1002202.
6. Owens JP, Fofana MO, Dowdy DW: Cost-effectiveness of novel first-line treatment regimens for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:590-6.
7. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al: Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1577-87.
8. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al: High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1599-608.
9. Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al: A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588-98.
10. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al: Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021; 384:1705-18.
11. Gelband H: Regimens of less than six months for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1999:CD001362.
12. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3: 231-79.
13. Paton NI, Cousins C, Suresh C, et al: Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *N Engl J Med* 2023;388:873-87.
14. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB: Shortened tuberculosis treatment regimens: What is new? *J Bras Pneumol* 2020;46:e20200009.
15. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al: Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:331-8.
16. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al: Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:273-80.
17. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, et al: Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium. *J Infect Dis* 2012;206: 1030-40.
18. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al: High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2020;90: 105938.
19. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, et al: Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:558-63.
20. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al: Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med* 2022;386:911-22.
21. Jindani A, Atwine D, Grint D, et al: Four-month high-dose rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med Evid* 2023;2(9).
22. WHO (2024, Jan 31). New treatment for drug-resistant tuberculosis,2023. Available <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/featured-topics/new-treatment-tb>.
23. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al: Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387: 810-23.
24. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al: A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387:2331-43.

Update on Short-Course Treatment for Tuberculosis

Shin-Jung Lee^{1,2,3}, Jia-Yih Feng⁴, Chin-Chung Shu⁵, Shu-Min Lin⁶

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung;

²School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei;

³College of Medicine, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung;

⁴Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei;

⁵Department of Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei;

⁶Department of Thoracic Medicine, Department of Medicine,
Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan

Tuberculosis (TB) is a significant, global public health problem, causing high morbidity and mortality. Short-course therapy can improve treatment completion rates by enhancing treatment adherence, thereby improving patient treatment outcomes and subsequently reducing the incidence and mortality of TB. Additionally, highly effective combination therapy can reduce the emergence of drug-resistant TB, shorten time to cure, thereby reduce the transmission of TB, and alleviate the burden on public health systems and healthcare systems, as well as lowering healthcare expenditures.

Current approaches to the development of shortened TB regimens include either adjusting the dosage of existing drugs such as fluoroquinolones or rifamycins, or using prescriptions containing new drugs such as pretomanid or bedaquiline. Stratified medicine targets patients with low disease severity and low risk of relapse, such as those without cavitation, negative acid-fast staining, or negative sputum cultures at two months, to shorten the traditional six-month drug regimen to four months.

This article reviews current literature on short-course TB treatment, including the TBTC 31/A5349 randomized clinical trial for drug-susceptible TB, and the TRUNCATE-TB strategic treatment. For multidrug-resistant TB, the TB-

PRACTECAL study and ZeNiX-TB, using the BPaLM/BPaL regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid with/without moxifloxacin). Current research indicates that short-course therapy, whether for drug-sensitive or multidrug-resistant TB is effective. Short-course anti-TB drug therapy aims to shorten treatment duration while maintaining efficacy, with the goal of improving patient outcomes, reducing healthcare expenditures, and alleviating the burden on the public health system, ultimately leading to TB control and elimination.

Key words: Tuberculosis, anti-tuberculosis agents, short-course