

潛伏結核感染治療成本分析，以中臺灣兩縣市為例

潘宗承¹、張瓊文²、蔡韶慧²、林宛蓁³、鄭綉錦⁴、賴珮芳²、
林明誠²、柯靜芬^{2,5}、卓一嫻⁶、朱嘉曦⁷、魏嵩璽^{1,2*}

摘要

傳統的潛伏結核感染治療處方是每日服用 Isoniazid 300mg，持續 9 個月(9H)。近年新的潛伏結核感染治療處方是每週一次服用 Isoniazid 900mg 和 Rifapentine 900mg 共 3 個月(3HR)。目前仍無以臺灣醫療及公共衛生環境為背景，進行兩種治療方式的治療成本分析。

分別計算中部地區都會城市（臺中市）及偏鄉縣市（南投縣）潛伏結核感染治療成本。治療成本分析計算醫療成本、都治成本以及社會經濟成本。醫療成本包含就診費用及藥物費用，都治成本以縣市衛生局提供 2011 年到 2013 年實際執行經費計算。社會經濟成本以 2011 年到 2013 年各縣市平均工作所得及工作日數計算接受治療者因就醫造成的勞動力損失。

臺中市一名潛伏結核感染者若接受 9H 治療，其治療成本為 28,773.9 元；若接受 3HR 治療，治療成本為 12,282.9 元。使用 3HR 治療方式，每人可節省 16,491.0 元(57.3%)。南投縣一名潛伏結核感染者接受 9H 治療成本為 31,679.1 元；3HR 治療成本則為 12,195.9 元，一人可節省 19,483.2 元(61.5%)，南投縣的經費節省幅度較臺中市顯著。

在臺灣的公共衛生及醫療環境下，以潛伏結核感染都治（directly observe preventive therapy，以下稱 DOPT）進行潛伏結核感染治療，3HR 相較於 9H 的總體治療成本低。3HR 節省治療成本的幅度在偏鄉縣市較都會區高，主要為減少相對應的 DOPT 成本。未來若採行 3HR，可以優先於偏鄉縣市地區進行。

關鍵字：成本分析、潛伏結核感染、Rifapentine

¹ 中國醫藥大學公共衛生學系

² 疾病管制署中區管制中心

³ 臺中市政府衛生局疾病管制科

⁴ 南投縣政府衛生局疾病管制科

⁵ 慈濟大學公共衛生學系

⁶ 中山醫學大學公共衛生學系

⁷ 美國威廉大學生物學系

通訊作者：魏嵩璽^{1,2*}

E-mail : epediat@gmail.com

投稿日期：2014 年 9 月 26 日

接受日期：2015 年 7 月 22 日

DOI : 10.6524/EB.20160322.32(6).001

前言

結核病為一全球性的重要公共衛生議題，2013 年全球約 900 萬的新發生活動性結核病，約 150 萬人死於結核病。這些結核病個案有 56% 出現在東南亞及西太平洋地區[1]。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)說明，結核病為飛沫傳染疾病，若不加以治療與控制，活動性結核病病人一年約可傳染 10 至 15 人[2]。潛伏結核感染(latent tuberculosis infection)雖不具臨床上的症狀且不具傳染力，但有潛伏結核感染者一生約有 5% 至 10% 的機率發展成為具感染性之活動性結核病[3-4]。據世界衛生組織紀錄，目前全球約三分之一人口為潛伏結核感染者[5]，而在美國與其他結核病低盛行率國家主要結核病患者皆由原潛伏結核感染患者發病而來[4]，由此可見對於潛伏結核感染患者之治療與控制相當重要。

目前臺灣對於潛伏結核感染者的標準治療方法為 9 個月，每日服用 300mg 的 Isoniazid (以下稱為 9H) [6]。但隨著使用的頻率增加，其限制也日漸被人注意[7]。主要限制包含 Isoniazid 藥物產生肝毒性副作用的可能性值得關注；此外，許多潛伏結核感染病人因長達 9 個月之治療時間而無法順利完成治療，增加抗藥性結核病出現的可能性[7-8]。全球的學者已提出一些其它藥物組合進行潛伏結核感染治療[4]。近年治療潛伏結核感染出現另一療法為每週一次服用 900mg Isoniazid 與 900mg Rifapentine，持續 3 個月[6] (以下稱為 3HR)。這種潛伏結核感染的治療方式，已經由不同的試驗顯示其安全性和有效性可與 9H 相比擬[4, 8-11]。因此，美國已於 2011 年將 3HR 納入潛伏結核感染的建議治療處方之一[12]。

9H 的潛伏結核感染治療在多數國家都是由接受治療者自行服用，臺灣目前治療潛伏結核感染的方式為 9H 並搭配潛伏結核感染都治 (directly observe preventive therapy, 以下簡稱 DOPT)，由關懷員每日送藥。臺灣高品質的潛伏結核感染治療方案可以讓接受治療者得到最好的照顧，但關懷員的人力成本對於公共衛生是一筆不小的負荷。部分偏鄉縣市，為了執行 DOPT，關懷員每天長途奔波，至為辛勞，也更墊高了 DOPT 的費用。至今還未有以臺灣醫療環境為背景，分析二種治療方法成本的分析，因此，本研究擬以中部地區都會區的縣市與偏鄉縣市以 DOPT 進行潛伏結核感染治療的成本，對此二種治療方法進行初步分析。

材料與方法

本研究的潛伏結核感染的治療成本分析主要計算三部分，分別為潛伏結核感染醫療成本、潛伏結核感染都治成本以及潛伏結核感染社會經濟成本。所有的成本分析都以新臺幣計算，若原始成本以美元計算，則以本文撰寫時美元兌臺幣的匯率約 1:30.0，轉換為新臺幣計算。以下分述之：

一、潛伏結核感染醫療成本

醫療成本的計算公式：醫療成本=藥費+就診費用

Isoniazid 藥價費用由衛生福利部中央健康保險署取得[13]；Rifapentine 藥價由 TB online 網站取得[14]。9H 以使用 Isoniazid 藥物每日 300mg，持續 270 天

進行計算，3HR 以使用 900 mg 的 Isoniazid 和 900mg 的 Rifampentine 治療，每周 1 次持續 12 次計算。就診費用以全民健康保險的給付標準為基礎計算，分為掛號費，診察費，部分負擔及藥事服務費。所有費率不計算兒科加成或是山地離島地區加成，診察費及藥事服務費以最小合理門診量的給付標準計算，藥事服務費點數以處方給藥 28 天為計算基礎。診察費及藥事服務費以「處方交付特約藥局調劑」為假設的情況計算，所有的點數與新臺幣兌換比例以 1:1 換算。因潛伏結核感染治療可能於醫學中心、區域醫院、地區醫院或基層院所（如衛生所）進行，本研究的門診費用以上述四個層級的費用加總平均計算。就診費用以中央健康保險署的資料為依據[13]。9H 的診察費以每月 1 次門診，共 9 次門診計算，3HR 則以每月 1 次門診，共 3 次門診計算。

二、潛伏結核感染都治成本

本研究中，都治成本分別以都會區及偏鄉縣市都治實際花費為計算的基礎，以臺中市代表都會區，並以南投縣代表偏鄉縣市。因縣市衛生局之結核病患的結核病都治（directly observe therapy，以下簡稱 DOT）及潛伏結核感染的潛伏結核感染都治(DOPT)都是一併進行，兩者的業務費用無法區分，所以都治費用及總人次的計算是包含兩者的總費用及總人次為基礎，假設 DOT 及 DOPT 的單次成本是一樣的。

DOPT 成本的計算公式：單次都治成本 = 總都治費用/總都治天數

我們向臺中市政府及南投縣政府衛生局取得臺灣結核病人直接觀察治療執行計畫在 2011 年到 2013 年的收支明細，作為費用計算的依據。我們自疾病管制署（以下簡稱疾管署）的中央傳染病通報系統取得研究期間（2011 年到 2013 年），結核病患及接受潛伏結核感染治療者的 DOT 及 DOPT 天數，其天數的計算期間為 2011 年 1 月 1 日到 2013 年 12 月 31 日，DOPT 的天數若超過 270 天，以 270 天計算。9H 治療方式，以 270 天的 5/7 計算 DOPT 日數，3HR 則以 12 次計算 DOPT 日數。

三、潛伏結核感染社會經濟成本

我們以接受潛伏結核感染治療者，因就醫減少的勞動力損失作為社會經濟成本。結核病患每次看診以半日計算，社會經濟成本為結核病患每次因看診而損失之半日收入。我們以行政院主計總處地方統計推展中心所進行的家庭收支抽樣調查，取得臺中市與南投縣在 2011–2013 年之所得收入者的平均所得[15]。這個調查定義所得收入者為家庭內成員年收入達 114,000.0 元以上者，若家庭內各成員均無職業且個別年收入未達 114,000.0 元，則以經濟戶長為所得收入者。所得收入的項目包含受僱人員報酬，產業主所得，財產所得，自用住宅設算租金收入，經常移轉收入，雜項收入等。理論上因就醫而損失之半日收入應排除非工作之收入，因此，我們只納入「受僱人員報酬+產業主所得」為所得收入者的平均工作所得，所有人的平均工作所得的計算是以所得收入者的平均工作所得×該縣市勞動參與率×(1-該縣市失業率)計算，

我們依此公式分別計算 2011–2013 年的所有人年平均工作所得後，再加總平均以取得三年的所有人年平均工作所得。勞動參與率及失業率參考行政院主計總處的縣市別資料[16]。以每年平均工作日數 280 天計算日平均薪資。

結果

一、潛伏結核感染醫療成本

由中央健康保險署取得藥價資料 INH 100mg 為 0.2 元；Rifapentine 150 mg 由 TB online 網站取得每顆藥價為 3.63 美元，以臺幣 109.0 元計算[14]。各層級醫療院所就診費用（表一）所示，臺中市及南投縣的掛號費上限為 150.0 元，但一般醫療院所多收取 100.0 元為掛號費。因此，掛號費皆設定為 100.0 元。各層級院所的就診費用平均為 601.3 元。9H 治療總計需看診 9 次，3HR 治療需看診 3 次。故一位潛伏結核病患以 9H 治療平均需花費 5,573.7 元；若以 3HR 治療平均需花費 9,673.5 元。

表一、潛伏結核感染就診費用（單位：新臺幣元）

	掛號費	診察費	部分負擔	藥事服務費	總計
醫學中心	100.0	228.0 ¹	360.0	69.0 ⁴	757.0
區域醫院	100.0	228.0 ¹	240.0	69.0 ⁴	637.0
地區醫院	100.0	228.0 ²	80.0	64.0 ⁵	472.0
基層院所	100.0	320.0 ³	50.0	69.0 ⁶	539.0

¹ 診療項目代碼 00154A

⁴ 診療項目代碼 05209A

² 診療項目代碼 00101B

⁵ 診療項目代碼 05229B

³ 診療項目代碼 00109C

⁶ 診療項目代碼 05210B

二、潛伏結核感染都治成本

由臺中市及南投縣衛生局提供之臺灣結核病直接觀察治療執行計畫取得，2011 年至 2013 年臺中市都治關懷員費用加總，不計算公衛驗痰費，營養費及抗結核藥物注射費用，臺中市為 78,313,373.0 元，南投縣為 38,269,315.0 元（表二）。

由疾管署資料庫，臺中市加入 DOTS 與 DOPT 總天數 1,118,925 天；南投縣為 452,895 天。實際都治日數請參照（表二）。單次都治成本=總都治費用/總都治天數，故臺中市單次都治成本為 98.0 元，南投縣為 118.3 元。

以 9H 治療方式，在臺中市及南投縣的都治成本分別為：

臺中市： $98.0 \times 270 \times (5/7) = 18,900.0$ （新臺幣元）

南投縣： $118.3 \times 270 \times (5/7) = 22,815.0$ （新臺幣元）

而以 3HR 的治療方式，在臺中市及南投縣的都治成本則為：

臺中市： $98.0 \times 12 = 1,176.0$ （新臺幣元）

南投縣： $118.3 \times 12 = 1,419.6$ （新臺幣元）

表二、臺中市及南投縣單次都治成本，2011-2013 年

	臺中市 (新臺幣元)	南投縣 (新臺幣元)
總都治費用	78,313,373.0	38,269,315.0
薪資	57,893,605.0	25,443,222.0
勞工退休金	3,543,792.0	1,567,391.0
勞保費	3,406,217.0	1,584,306.0
健保費	3,057,907.0	1,369,791.0
年終獎金	7,048,852.0	3,048,239.0
加班費	1,234,469.0	154,677.0
其它保險費	163,170.0	129,954.0
健康檢查費	32,112.0	0
交通費	172,402.0	4,846,795.0
個案到點交通費	1,078,550.0	0
其它	682,297.0	124,940.0
總都治天數¹	799,232.1	323,496.5
DOTS²		
人數	4,637.0	1,568.0
加入都治天數	715,800.0	271,458.0
實際都治天數 ⁴	511,285.7	193,898.6
DOPT³		
人數	2,323.0	1,009.0
加入都治天數	403,125.0	181,437.0
實際都治天數 ⁴	287,946.4	129,597.9
單次都治成本⁵	98.0	118.3

¹DOTS 實際都治天數+DOPT 實際都治天數

²DOTS: Directly Observed Treatment, Short Course

³DOPT: Directly Observed Prevent Treatment

⁴依據疾管署所公布之結核病診治指引第五版，都治關懷員每週需執行至少 5 日(含)以上之直接觀察治療(DOT)[17]。因此實際 DOT 與 DOPT 天數以總 DOT 與 DOPT 天數的 5/7 計算。

⁵單次都治成本=總都治費用/總都治天數

三、潛伏結核感染社會經濟成本

由行政院主計總處地方統計推展中心家庭收支科取得，臺中市 2011 年至 2013 年失業率分別為 4.4%、4.2%、4.1%，勞動參與率分別為 59.4%、59.7%、59.5%，所得收入者的年平均工作所得分別為 480,749 元、470,454 元、456,805 元。計算後得知所有人的年平均工作所得為 267,573.2 元。南投縣 2011 年至 2013 年失業率分別為 4.6%、4.4%、4.3%，勞動參與率分別為 58.7%、59.7%、60.0%，所得收入者的年平均收入分別為 357,262 元、359,870 元、369,487 元，計算後得知所有人的年平均工作所得為 205,871.6 元。病患每次看診以半日計算，故臺中市病患每次看診所損失平均半日收入為 477.8 元，南投縣為 367.6 元。

以 9H 治療方式，臺中市民及南投市民的社會經濟損失分別為：

臺中市： $477.8 \times 9 = 4,300.2$ (新臺幣元)

南投縣： $367.6 \times 9 = 3,308.4$ (新臺幣元)

而以 3HR 的治療方式，臺中市民及南投市民的社會經濟損失則分別為：

臺中市： $477.8 \times 3 = 1,433.4$ (新臺幣元)

南投縣： $367.6 \times 3 = 1,102.8$ (新臺幣元)

四、9H 治療與 3HR 總治療成本比較

以臺中市來計算，若一潛伏結核病患接受 9H 治療，其治療成本為 28,773.9 元；若接受 3HR 治療，治療成本為 12,282.9 元，使用 3HR 治療方式，每人可節省 16,491.0 元(57.3%) (表三)。2011 年至 2013 年臺中共 2,323 人接受潛伏結核感染治療，若全部改由 3HR 療法進行治療約可節省 38,308,593.0 元。

南投縣一潛伏結核感染者接受 9H 治療成本為 31,679.1 元；3HR 治療成本則為 12,195.9 元，一人可節省 19,483.2 元(61.5%)，南投縣的經費節省幅度較臺中市顯著。2011 年至 2013 年南投縣共 1,009 人接受潛伏結核感染治療，若全部接受 3HR 治療，約可節省 19,658,548.8 元。

表三、臺中市治療成本總表

	9H (新臺幣元)		3HR (新臺幣元)	
	臺中市	南投縣	臺中市	南投縣
總治療成本	28,773.9	31,679.1	12,282.9	12,195.9
醫療成本	5,573.7	5,573.7	9,673.5	9,673.5
都治成本	18,900.0	22,815.0	1,176.0	1,419.6
社會經濟成本	4,300.2	3,308.4	1,433.4	1,102.8

討論

我們的報告說明了在臺灣的公共衛生及醫療環境下，以 DOPT 進行潛伏結核感染治療，3HR 相較於 9H 的總體治療成本低。先前的研究結果對於 3HR 及 9H 的總體治療成本的結論尚未有定論[6, 18]，然大部分治療成本分析的研究對於 9H 治療是以自行服藥計算成本，因此少了都治的費用，造成部分研究發現 3HR 治療成本高於 9H 治療。本研究依臺灣目前的現況，以 DOPT 進行潛伏結核感染治療。雖 3HR 中 Rifampentine 藥費較高，但因減少都治次數、就醫次數與因就醫造成之經濟損失，總治療成本較 9H 治療低。

由本研究可以看到南投縣以 9H 治療方式治療每一潛伏結核感染的治療成本高於臺中市，改以 3HR 治療方式後，治療成本反較臺中市低，南投縣所減少的治療成本較臺中市顯著。這些成本的差異主要原因是南投縣的單次都治費用高於臺中市。我們推測這可能是因為南投地處偏鄉，交通不便，關懷員進行 DOT 或 DOPT 時，每一案所需的交通時間及成本更高，因此增加了總體治療成本。若使用 3HR 治療將可減少都治次數，使總 DOPT 成本降低較都會區顯著。先前研究結果顯示，潛伏結核感染進一步發展為活動性結核病之累積發生率，3HR 與 9H 沒有顯著差異[8-11]。Sterling 等人的大型試驗發現潛伏結核感染治療者 33 個月內罹患肺結核的發生率在 9H 中為 0.43%，在 3HR 治療中則為 0.19%，3HR 可較 9H 治療方式預防更多未來的結核病患，特別是在結核病高發生率地區[8]。本研究中的南投縣結核病發生率較全國平均為高，以 3HR 治療潛伏結核感染的效益將更明顯[19]。我們

的報告說明在偏鄉或結核病高發生率地區更適合且優先進行 3HR 治療。

本研究有一些限制，本研究未納入檢驗費用，如抽血、肝功能檢驗等，但這些檢驗項目及頻率在兩者可能是相近的，對成本分析的影響有限；本研究未分析後續發病成本，先前的研究亦說明 3HR 的完成率較 9H 高，可以更進一步減少未來結核病發病可能性[7, 8]。考量未來發病的成本，3HR 治療的總體成本將更較 9H 為低；本研究未分析處理藥物副作用的成本及經濟損失，依先前的研究顯示，3HR 的治療出現嚴重副作用的機率是低的[8, 11–12, 20]，因此若將副作用方面成本計算在內，3HR 之成本相較於 9H 治療可能更低[8]。實務上 DOTS 送藥地點可能與 DOPT 地點相同，減少 DOPT 的成本，此減少的成本未計算在內。我們以行政院主計總處家庭收支抽樣調查的結果評估所有人的年平均工作所得，這個調查與真實的情況可能仍有誤差，如即使家庭成員都無所得，仍以經濟戶長的所得列入計算，或是受訪對象的所得主要來源為財產或其它非關工作的所得，且高於最低年收入額者，仍列入年平均工作所得的計算對象。我們以所有人的平均工作所得計算接受潛伏結核感染治療者的社會經濟成本可能產生偏誤。目前潛伏結核感染的治療族群為兒童及 1986 年以後出生的青年及少年為大宗，如果接受治療者是這個族群或失業、老年族群，我們可能會高估其社會經濟面的損失。另一方面，雖然兒童就診可能不會有直接的社會經濟損失，但兒童看診時需由家長陪同，本研究計算的收入損失應可部分反映家長的社會經濟損失。目前潛伏結核感染接受治療者多為兒童或年輕族群，雖然部分國家已提供 3HR 作為兒童潛伏結核感染的治療處方，且已有相關的文獻討論 3HR 使用於兒童及青少年族群的報告，3HR 使用於兒童族群的安全性及有效性尚未有一致結論[12, 21–22]。我們的研究以代表都會區的臺中市及代表偏鄉的南投縣進行分析，因為年齡等族群人口特性及結核病發生率等差異，所得的結果不一定適用於所有的臺灣縣市。我們的研究未計入潛伏結核感染者對兩種不同治療的治療意願，亦未計入未完成治療者的治療成本及發病的風險成本，過去的研究發現不論成人或是兒童、青少年，3HR 完成治療的比率高於 9H[8, 11, 22]。若計算未完成治療者的治療成本及發病風險成本，9H 的治療成本可能會更高。若當地接受潛伏結核感染者的年齡層較高或有較高的慢性或酒精性肝炎比例，則以 9H 治療引發肝炎等副作用的醫療成本將較高。但我們的研究資料不含臺中市和南投市加入潛伏結核感染治療者的年齡及潛在疾病特性，因此無法分析這個部分。

結論

我們的報告說明了在臺灣的公共衛生及醫療環境下，以 DOPT 進行潛伏結核感染治療，3HR 相較於 9H 的總體治療成本低，是未來潛伏結核感染治療可以考慮採行的政策。3HR 節省治療成本的幅度在偏鄉縣市較都會區高，主要為減少相對應的 DOPT 成本。未來若採行 3HR，可以優先於偏鄉縣市地區進行。

參考文獻

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. France: World Health Organization; 2015.
2. World Health Organization. Tuberculosis. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
3. Hartman-Adams H, Clark K, Juckett G. Update on latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician*. 2014; 89: 889–96.
4. Norton BL, Holland DP. Current management options for latent tuberculosis: a review. *Infect Drug Resist*. 2012; 5: 163–73.
5. Leung CC, Rieder HL, Lange C, et al. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J*. 2011; 37: 690–711.
6. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, et al. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculosis infection in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 1531–7.
7. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010; 15: 603–22.
8. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2155–66.
9. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 419–28.
10. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 922–6.
11. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011; 365: 11–20.
12. CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 1650–3.
13. 中央健康保險署：醫療服務給付項目及支付標準查詢。取自：http://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?menu=20&menu_id=710&webdata_id=3633&WD_ID=900。
14. Global Tuberculosis Community Advisory Board. TB online. Available at <http://www.tbonline.info/>.
15. 行政院主計總處地方統計推展中心：台灣地區家庭收支調查。取自：<http://win.dgbas.gov.tw/fies/quick100.asp>。
16. 行政院主計總處：就業失業統計資料查詢系統。取自：<http://www.dgbas.gov.tw/ct.asp?xItem=32985&CtNode=4943&mp=1>。

17. 陸坤泰, 王振源, 王貴鳳等: 結核病診治指引。台北: 衛生福利部疾病管制署, 2013。
18. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, et al. Potential economic viability of two proposed rifapentine-based regimens for treatment of latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2011; 6: e22276.
19. 衛生福利部疾病管制署: 台灣結核病防治年報。台北: 衛生福利部疾病管制署, 2014。
20. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, et al. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 1055–60.
21. Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26: 106–13.
22. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, 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; 169: 247–55.