

使用「速克伏」治療潛伏結核感染臨床建議

2018.8 修

一、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 2016 年 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。

二、「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}，有效性都不輸給傳統的 9H，故療

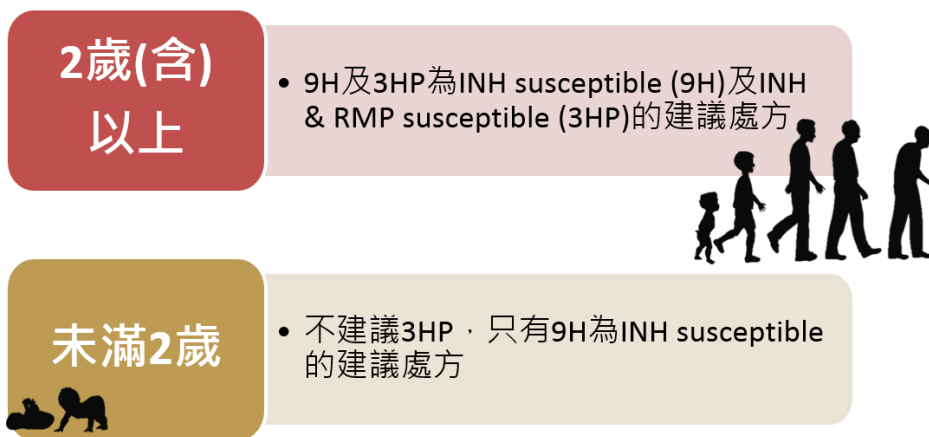
效是確定有效無虞的。最重要的是，由於治療期程較傳統處方短得多，僅需一週一次的服藥，且搭配都治關懷得以落實服藥的完整性，不論在國內或國外，治療完成率皆顯著上升⁴⁻⁶。在跨國的 PREVENT TB Trial 比較起 9H，治療完成率分別為 84% vs. 69%³，讓受惠民眾比例明顯提升。

三、使用建議

在臨床試驗已證實兒童使用速克伏的安全性及有效性⁷，另外愛滋感染者使用速克伏已累積更多經驗，過去擔心使用 proteases inhibitors 的感染者會因與 Rifapentine 交互作用而影響愛滋治療，但已有文獻發表使用 efavirenz 或 raltegravir 等抗病毒藥物治療時，沒有產生與速克伏的明顯藥物交互作用^{4,7-8}。故 2018 年美國 CDC 更新速克伏使用對象之建議⁹，將愛滋感染者由速克伏使用警示對象移除，並調整對於不同年齡層 3HP 的使用建議 (表 1)：建議使用年齡為 2 歲(含)以上；但未滿 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 (更新)

3HP短程處方不同年齡層使用建議



US CDC Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers




<http://www.cdc.gov/tb/publications/lbti>

Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm?s_cid=mm6725a5_w

此外有三類族群不適用「速克伏」(表 2)要特別提醒臨床醫師注意：孕婦^{9,10} (目前兩大臨床試驗已證實未對寶寶產生影響，但仍需更大量的經驗累積)、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： 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 (更新)

不適用3HP處方者 Ineligible Patients		
 孕婦 (或準備懷孕) 的婦女 Pregnant and those expecting to become pregnant during treatment	指標個案為INH 或RMP抗藥 Source case is INH or RMP resistant	 未滿2歲之兒童 < 2 years of age
 PRECAUTIONS 正在使用coumadin, methadone, phenytoin等藥物者，須考慮藥物交互作用可能產生之影響。		

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¹¹。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 (更新)

3HP短程處方建議劑量

Drug	Duration	Dose (≥ 2 year-old)	Frequency	Total doses
Isoniazid (INH) 300mg 3#	3 months	≥12 years old: 15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 2-11 years old: 25 mg/kg 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/lbti/>)
Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6725a5.htm?s_cid=mm6725a5_w)

四、副作用

不論 PREVENT TB Trial、台灣本土研究^{5,6,12}或全國速克伏副作用藥物安全監測結果皆顯示，3HP 的肝毒性明顯較低於 9H。在 PREVENT TB Trial 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%¹³。國內資料⁵顯示，常規監測肝炎的情況下，與藥物相關的肝炎發生比例，3HP 較 9H 來得低 (1.5% vs. 5.3%)。另依據全國監測資料¹²，使用 3HP 個案因為肝炎永久停藥的情況為 0.6%，相較過去 9H 監測資料¹⁴，<10 歲個案因為肝炎永久停藥的發生率為 1‰；20 歲達 1%；30 歲以上為 2-4%，亦可得知成人使用 3HP 會因藥物造成的肝炎而永久停藥之情

形明顯下降。

至於非因肝炎而導致永久停藥的其他副作用，依 PREVENT TB Trial 資料顯示¹³，約 3.5%的病人有全身性藥物反應，其中 63%為類似流感之症狀 (flu-like syndrome)，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；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)，上述各種不舒服若經過症狀治療與再確認，造成 3HP 和 9H 永久停藥之比率分別為 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。

國內資料⁵指出有 3.8%的病人有全身性藥物反應，其中 40.9%為 flu-like syndrome，10.6%為皮膚癢疹。另全國監測資料¹²顯示，9.5%使用者會因不良反應永久停藥；30-49 歲女性較男性更容易因為服用 3HP 產生之不良反應永久停藥；年紀越大者副作用越多。造成永久停藥之不良反應，以發燒(37%)、皮膚癢疹(23%)、頭暈(22%)及嘔吐(20%)為最常見，這些不良反應佔整體服藥民眾的比率分別為 3.5%、2.2%、2.1%及 1.9%。觀察 4,721 位 3HP 服用者，因為服藥產生嚴重不良反應而需要住院或到急診留觀超過 24 小時者佔 7%。其中一半的嚴重不良反應跟類流感症狀有關，18%與肝炎有關。

「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^{3,13}。

在將近 4000 人的 PREVENT TB Trial^{3,13}、300 多人在紐約市的經驗¹⁵，以及美

國 CDC 主導約 3500 人的上市後監測¹⁶，並沒有死亡或因嚴重副作用導致殘疾

的狀況發生。而國內監測資料¹²顯示，過敏反應導致永久停藥的機率約為 1.3%。

初期的症狀可能是類流感或疲勞不適，不舒服症狀的發作時間一次比一次快速

(可能一吃藥半小時內就發作)，造成永久停藥之不良反應可能在第三次至第十次

服藥後發生，以冒冷汗、喘及胸悶或腹痛為常見之臨床表現，患者至急診或住院

時有血壓偏低、心跳快的情形，部分病患會抱怨似乎要昏過去的感覺，經給予輸

液支持後症狀可獲得緩解，緩解時間從 6-48 小時不等。此類病患停藥後，未留

下長期後遺症亦無死亡情形，與國外經驗相仿。

在 PREVENT TB Trial 的報告中指出，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¹³，

另有系統性文獻回顧¹⁷估計發生率為 2%。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¹⁶。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，

因此建議同時服用 3HP 與上述藥物的個案，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。

五、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，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，**故用藥前適當的說明（可利用速克伏短程治療處方用藥須知¹⁸）**，搭配都治關懷，協助支持個案，對於完成治療是相當重要的。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: Acetaminophen) , 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 , 病人的意願最重要 , 當出現太嚴重的副作用 , 例如 : acute renal failure, hemolytic anemia, thrombocytopenia, anaphylaxis—包括 wheezing 或 dyspnea , re-challenge 可能就較不適合。Re-challenge 3HP 的間隔建議要相隔 24 小時以上 , 流程圖請參照附件 3¹³。

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。

六、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。

七、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·兩個劑量間的時間須大於 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)¹⁹。

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，但部分病人的 3HP 副作用是源自於 INH 而不只是 RPT，通常這種病人在提供 9H 一開始就會發生類似服用 3HP 時的不良反應。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。

八、其他注意事項

1. 使用「速克伏」者均應加入都治 (DOPT)，關懷員可以一般親眼目睹或視訊方式關懷個案服藥。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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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 等。對於 Azole 類抗黴菌藥物，中樞神經抑制

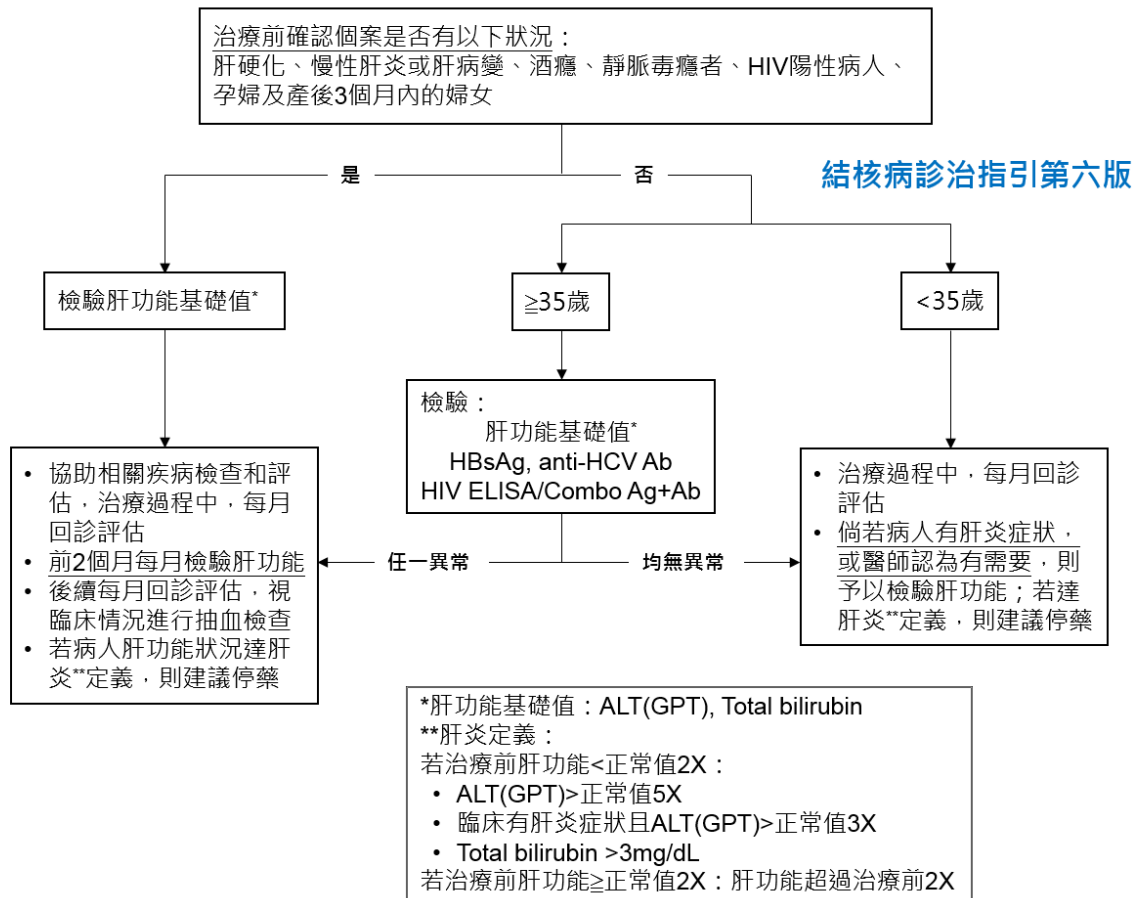
藥物或三環抗憂鬱劑，以及使用免疫抑制劑，如：cyclosporine、tacrolimus 等，也常有交互作用。在需要此類藥物的病人，需知會處方之臨床醫師，以利病人其他疾病的控制和生活品質 (附件一)。使用抗愛滋病毒藥物之 HIV 感染者，其藥物交互作用為可接受之程度，建議於醫師評估下可安心使用。

6. Rifapentine 已取得我國藥證，符合申請藥害救濟的範圍，服用「速克伏」後如產生符合申請藥害救濟之嚴重副作用，請依一般藥害救濟申請程序辦理。
-

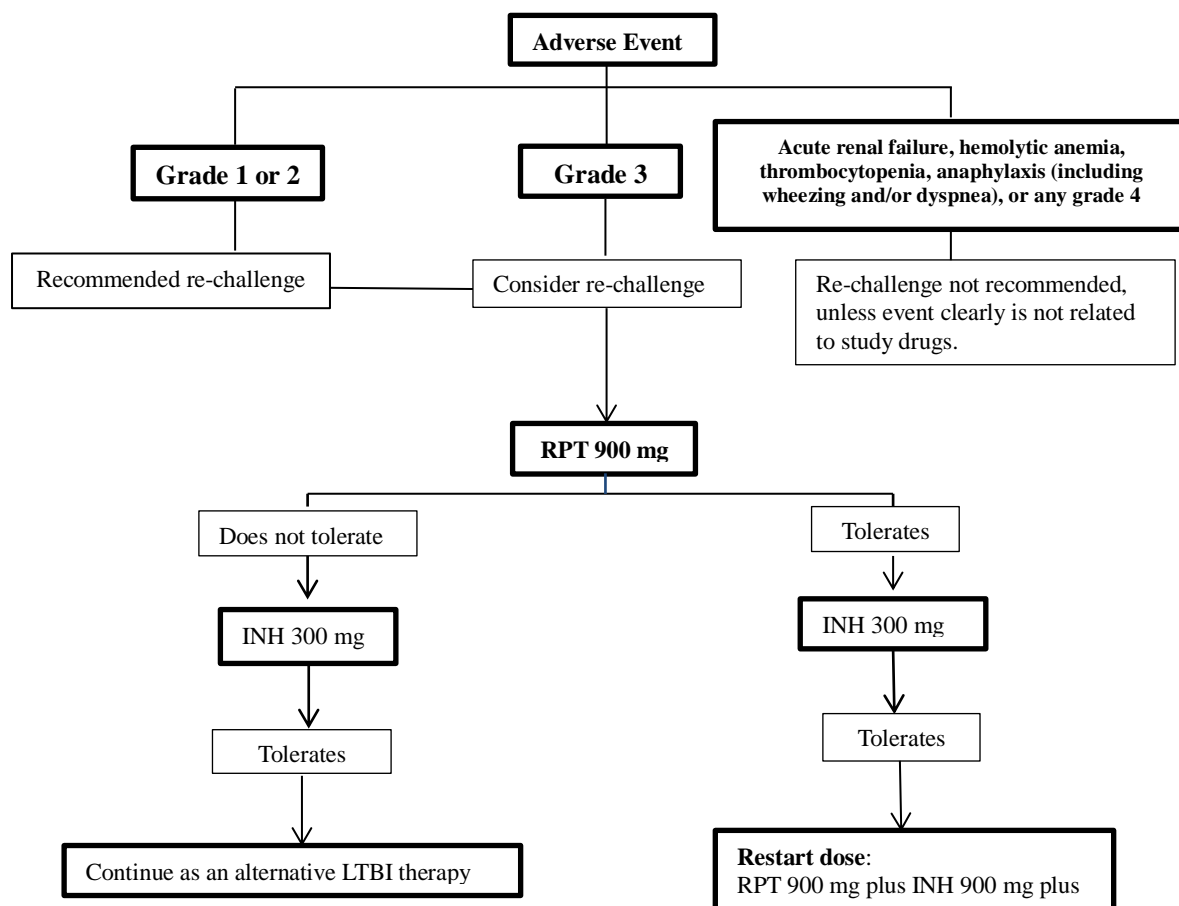
附件一：可能與 rifapentine 產生交互作用之藥物

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



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 TR, Scott NA, Miro JM, et al. Tuberculosis Trials Consortium; AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016;30:1607–15.
5. Sun HY, Huang YW, Huang WC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018 Jul;111:121-126.
6. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, et al. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4126.
7. 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.
8. Podany AT, Bao Y, Swindells S, et al.; AIDS Clinical Trials Group A5279 Study Team. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis* 2015;61:1322–7.
9. US CDC. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* / June 29, 2018 / Vol. 67 / No. 25
10. Moro RN, Scott NA, Vernon A, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):570-580.
11. Blake et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(5):405-409.
12. 速克伏全都治：副作用、介入成效及抗藥性產生評估。MOHW106-CDC-C-315-113122. Unpublished data.

13. 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
14. 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估。
MOHW104-CDC-C-315-000203. Unpublished data.
15. 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
16. Ho et al. Implementing shorter LTBI treatment regimens in low-incidence settings: lessons learned from 3HP post-marketing surveillance. *IJTL* 2015; 19(12) supplement 2. S53. Accessed:
http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf
17. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018. Epub June 11, 2018.
18. 速克伏短程治療處方用藥須知。網址：
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=89B930C89C1C71CF&nowtreeid=F1D017CE6DFFBF55&tid=1DCECA3C62171B35>
19. Peloquin et al. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(4):521.