計畫編號: MOHW-107-CDC-C-114-000104

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱:潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析:從臨床、生物指標、基因到藥動分析

年度/全程研究報告

執行機構:台灣呼吸健康促進協會

主持人:蘇維鈞

子計畫主持人:蘇維鈞、馮嘉毅、林恕民、李欣蓉、樹金忠

協同主持人:林智斌、潘聖衛、林淑文、李志元、陳崇裕

研究人員:李隆貴、何玫樺

執行期間: 2018 年 01 月 01 日至 2018 年 12 月 31 日

目 錄

子計畫一	1
一、計畫摘要	1
1. 中文摘要	4
2. 英文摘要	5
二、本文	7
1、前言	7
2、方法	12
3、執行過程以及成果	155
	26
	30
	政策應用之具體建議31
	32
, of American	
于計畫二	34
一、摘要	35
1. 中文摘要	35
2. 英文摘要	36
二、本文	38
1. 前言:包括研究問題之背景	景與現況、研究目的等
2. 材料與方法	41
3. 結果。	42
4. 討論。	42
5. 結論與建議。	43
6. 重要研究成果及具體建議	。43

7. 參考文獻:	44
8. 圖、表	46
二、附錄	52
子計畫三	53
一、計畫摘要	
1. 中文摘要	
2. 英文摘要	
二、本文	58
1、前言	58
2、方法	58
3、執行過程以及成果	59
4、討論	60
5、結論與建議	60
6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議	60
7、參考文獻	60
子計畫四	62
一、計畫摘要	63
1. 中文摘要	63
2. 英文摘要	64
二、本文	66
1、前言	65
2、方法	70
3、執行過程以及成果	75
4、計論	81

	5、結論與建議	83
	6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議	83
	7、參考文獻	84
三、	、附錄	86
	附件一、倫委會持續審查通過函	86
	附件二、2018 亞太胸腔醫學年會口頭報告接受函	90

子計畫一

一、計畫摘要

1.中文摘要

研究目的:由於近年來政府與醫界的共同努力,台灣每年結核病的發生率逐年的下降,除了繼續加強活動性結核的診斷與治療外,潛伏結核感染的診斷與治療,很可能是讓結核病發生率繼續下降的契機。台灣疾病管制署自 105 年起針對結核病接觸者全面推行全人口的潛伏結核感染檢測與預防性治療,同時提供兩種不同的潛伏結核感染預防性治療處方: 3HP與9H,但這兩種處方廣泛施行的服藥順從性與安全性,尤其是在高齡族群可能產生的肝功能異常或是過敏反應,目前仍缺乏足夠的臨床資料佐證。

研究方法:針對 LTBI 而需要接受預防性治療的受試者進行多中心的收案,收集接受治療期間的副作用發生情形與種類,完成治療狀況,並與臨床因子和副作用的發生作分析。

主要發現:本研究目前共收案 220 位 LTBI 受試者,其中 142 位接受 3HP 處方, 78 位接受 9H 處方,目前共有 102 位治療完畢,有 33 位中斷治療。3HP 處方病人與 9H 處方病人發生 Grade 1 以上副作用的比例分別是 59.2% (84/142)與 34.6% (27/78), 3HP 與 9H 處方的病人的發生 Grade 2 以上副作用比例分別為 20.4% (29/142) 與 10.3% (8/78)。與發生任何副作用相關的臨床因子包括年龄≥ 50 歲 (HR 2.59, 95% CI 1.33-5.06),BMI ≤23 (HR 1.87, 95% CI 1.87-7.99),使用 3HP 處方(HR 2.33, 95% CI 1.05-5.17)。使用 9H 處方的病人治療中斷率會顯著高於 3HP 處方病人 (p=0.010)。

結論及建議:本研究發現 3HP 處方與 9H 處方相比,雖然有一半以上的病人會出現程度不一的副作用,但真正嚴重到影響病人日常生活的 grade 2 以上副作用在 3HP 處方與 9H 處方沒有顯著的差異。3HP 處方雖然比 9H 處方更容易發生任何副作用,但 3HP 處方比 9H 處方有顯著較低的治療中斷率。

關鍵詞:潛伏性結核病、Rifapentine、isoniazid、副作用、治療中斷

2. 英文摘要

Rationale: The safety issues and serious adverse drug reaction (ADR) associated with latent tuberculosis infection (LTBI) preventive treatment regimens are of great concern to both physicians and patients, because LTBI itself is not a disease state. Serious adverse effects, which may even fatal, has a great negative impact on both providers and persons receiving the treatment. Currently two LTBI treatment regimens area available in Taiwan, including 3HP regimen and 9H regiment. However, the treatment adherence and ADRs associated with these two regiment in whole population LTBI treatment strategy remain unclear. The hepatotoxicity and allergic reaction are of especially concern in elderly population.

Methods: Subjects who had LTBI and received the preventive treatment were prospectively recruited from 8 centers in Taiwan. The ADRs during LTBI treatment and rate of treatment interruption were recorded. The prevalence of ADRs and clinical factors associated with ADRs were analyzed.

Results: During the 1st year study period, a total of 220 LTBI cases were prospectively enrolled, including 142 cases with 3HP regimen and 78 cases with 9H regimen. The occurrence of ≥ grade 1 ADRs in patients under 3HP and 9H regimen were 59.2% (84/142) and 34.6% (27/78) respectively. The occurrence of ≥ grade 2 ADRs in patients under 3HP and 9H regimen were 20.4% (29/142) and10.3% (8/78) respectively. Clinical factors associated with any ADRs were age ≥ 50 years old (HR 2.59, 95% CI 1.33-5.06), BMI ≤ 23 (HR 1.87, 95% CI 1.87-7.99), and under 3HP regimen (HR 2.33, 95% CI 1.05-5.17). The treatment interruption rate in 9H regimen was significantly higher than those with 3HP regimen (p=0.010).

Conclusion: In this Taiwan multi-center study, LTBI patients under 3HP regimens were more likely to develop ≥ grade 1 ADRs. However, there was no significant difference in ≥ grade 2 ADRs between LTBI cases treated with 3HP or 9H regimen. Patients treated with 3HP regimen had significantly lower treatment interruption rate.

Key words: <u>latent tuberculosis infection, rifapentine, isoniazid, adverse drugs reaction, treatment interruption</u>

二、本文

1、前言:

結核在台灣的重要性以及潛伏結核感染治療在目前結核防治的角色

到目前為止,結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一,目前全球有將近三分之一的人口-約為 20 億人-曾有過肺結核的感染。根據世界衛生組織(WHO)最新的資料,在 2016 年,全球有 1 千零 40 萬人發生活動性結核病病,另外有將近一百三十萬人死於結核病(1)。在台灣地區,雖然醫療水準與公共衛生持續的進步,台灣仍然是結核病的流行地區,自從 2006 年台灣地區推行『十年減半計畫』以來,台灣地區結核病的盛行率已經由 2008 年的每十萬人口 62 人下降到 2016 年的每十萬人口 43.0 人 (2),儘管如此,台灣通報的新診斷結核病個案在 2016 年仍有 10,208 人,顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。想要成功的控制結核病,就必須要能夠防止結核菌的傳播,除了早期診斷並有效治療活動性肺結核之外,診斷並治療潛伏性結核病(latent tuberculosis)也是世界衛生組織(World Health Organization,WHO)積極推動的另一個終結結核(End TB strategy)的重要策略 (3),期望將復發成活動性結核"前"的接觸者或高危族群,在潛伏性結核感染的階段就治療,防止後續的發作(reactivation)。

潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時,約有 30%的接觸者會被感染,在所有被感染的病人中,約有 5%的病人會在感染的當下立刻發病,成為原發性的結核病,而剩下 95%的感染者,則成為潛伏結核感染(latnet TB infection, LTBI)的病人,終生大約有 10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路,除了與當初接觸時的細菌量有關外,每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色[4]。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在內芽腫組織(granulation tissue)內,此時人體處在潛伏感染的狀況,不會立即發病,但肉芽腫內的結核菌並未被消滅,而是處在

休眠(dormant)的狀態,在往後的某個時間若身體的免疫功能下降,原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織,發生擴散導致發病,但理論上90%的潛伏感染患者,其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之,潛伏結核感染是一種免疫學的狀態,病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶,呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素,其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性,其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國 ATS/CDC (4)和 WHO (3)的建議,活動性結核病發病的高風險族群,包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部 X 光有陳舊性肺結核病灶 (如上肺葉纖維化結節性病灶)、矽肺症、以及使用 TNF-α抑制藥物患者等,完成治療的潛伏結核感染者,可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約 90%以上 (5)。

需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者,潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇,目前的主流是使用 Isoniazid (兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg,最高劑量 300mg)治療持續 9個月(9H),除此之外,還有高劑量 Rifapentine(900mg)與 Isoniazid(900mg)兩種藥物合用的"速克伏"處方使用 3個月。速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次,治療 12 周,所以一個完整的治療只需要 12 個劑量, 相較傳統的 Isoniazid 9個月需要 270 個劑量,不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多,病人接受治療的服藥順從性困難也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外,另外一個差別是在副作用發生的機會。

在決定是否治療和治療處方之前還需考慮可能的藥物副作用,在預防性治療處方(速克伏療程 [三個月每周一次的高劑量 Rifapentine 和 Isoniazid 治療]、或

是九個月每天一次的 Isoniazid 治療),嚴重副作用仍有常 3-4%的發生率 (6),這類嚴重的副作用仍是臨床醫師與民眾最擔心的,因為潛伏結核感染本身不是"疾病狀態",一旦發生嚴重副作用,甚至需住院或致命,對雙方都是很大的衝擊! 這樣嚴重的副作用,不論是 isoniazid 導致的嚴重肝炎,或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷,目前都是缺乏很好的預測模型,來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要,過去治療的經驗(包括了美國以及台灣),對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱 LTBI 感染者,是缺乏大規模的調查而有可能有一定的風險的,因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種族、多重用藥和多重共病症 (co-morbidity) 的潛伏結核感染的接受治療者,發生的機會更高,而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此,在推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下,發展並驗證對其嚴重副作用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

不同臨床特性與潛伏結核感染治療引起的嚴重副作用之相關性

潛伏結核感染的預防性治療所導致的嚴重副作用,尤其是在高齡族群、有病毒性肝炎或是有慢性肝病的病患,使用預防性治療發生藥物性肝炎的可能性較高,另外,在使用與rifapentine有交互作用的長期藥物病人,如嚴重高血壓或精神控制藥物,可能會因速克伏處方,而造成原來的慢性疾患難以控制而停藥或有併發症,另外過敏以及感冒類似症狀,也可能達到嚴重程度,但目前對於其背後機轉和因子並不清楚。

使用 Isoniazid 9 個月的治療處方最值得注意的副作用是肝功能異常。根據 美國在 1970 年代所進行的大規模研究 (7),在將近 14,000 位接受 Isoniazid 治療的病人中,有 174 位(1.3%)發生藥物相關肝功能異常,當中有 8 位病人死亡, 與藥物性肝炎相關的危險子主要是**年龄(>35 歲)**與飲酒,其中小於 20 歲的病人 沒有人發生藥物性肝炎。Isoniazid 另外一個較常見的副作用為週邊神經病變, 但在沒有特殊疾病的健康人,發生率<0.2%,其他更罕見的副作用還包括貧血、 白血球低下與癲癇等。根據新近的一個跨國多中心隨機分配研究(6),發表在新 英格蘭雜誌,從 2001 至 2008 年收案了將近 8000 個病人,使用 3HP 處方的病人 比起 9H 處方的病人,發生肝功能異常的機會顯著較低(0.4% vs. 2.7%, p<0.001),但研究也發現,速克伏的處方,會有較高的機會發生如血壓下降、蕁 麻疹、類流感症狀等過敏反應(3.8% vs. 0.5%,p<0.001),整體而言,因為副 作用而導致停藥的比例是速克伏高於 9H 處方(4.9% vs. 3.7%,p=0.009),但所 有原因導致用藥中斷的比例則是速克伏處方低於 9H (17.9% vs. 31.%,p<0.001)。 雖然這是非常大型的跨國多中心前瞻性研究,但還是有幾個問題值得我們注意, 首先是所有參與研究的國家中並沒有亞洲國家,亞洲人的收案數很有限,僅約 12~13%,華人的比例則未知,此研究也沒有針對亞洲人特別做次族群分析。其次, 收案病人的平均年齡為 35~36 歲,顯示大多數受試者為年輕病人,這兩種處方在 年齡相對較大的族群是否同樣安全,仍有待進一步研究。

由以上可知,針對潛伏結核感染的高危險族群進行潛伏結核感染是目前結核病防治的趨勢,而使用 3HP 的治療處方相較於 9H 的治療處方,有較短的治療時間與較高的治療完成率,同時有相近的活動性結核病預防率。但在**高齡、具不同共病症的 LTBI 感染者**,兩種處方的安全性與嚴重副作用的預測因子為何,目前的資料並不多。

台灣疾病管制署已經在 105 年正式全面推動全人口的潛伏結核感染預防性治療 政策,鼓勵被診斷為潛伏結核感染的結核病接觸者接受預防性治療,同時提供速 克伏與 9H 兩種處方選擇,但是在台灣地區病人,關於安全性的資料其實相對不 足,這在高齡、具共病症或使用多重藥物的一些特殊的族群,更是重要的議題, 值得我們研究分析,調查研究 目的: 評估接受治療者的年齡、性別、種族、共病症、原來已使用藥物不同, 對使用不同潛伏結核感染治療處方後發生肝功能異常與過敏反應等嚴重副作 用的影響,並分析相關的臨床預測因子,以及後續可供調整的建議。

2、方法

- 一、研究型式: 本研究為前瞻性觀察性研究。
- 二、研究地點:台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、花蓮慈濟醫院、台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院、台中榮民醫院、義大醫院等八家醫院,以前瞻性方式收案潛伏結核感染個案。

三、收案之納入條件與排除條件如下:

納入條件

- 1. 活動性結核病接觸者 (主要) 或
- 2. 計畫接受生物製劑治療者 或
- 3. 計畫或已接受器官移植者 且
- 4. 丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且
- 5. 同意接受潛伏結核感染治療

排除條件

- 1. 小於 20 歲
- 2. 孕婦
- 3. 胸部 X 光有疑似活動性結核病灶

四、 研究方法:

1. 所有收案的患者,都將接受胸部 X 光檢查以排除活動性結核病,胸部 X 光表現由各醫院的負責醫師判讀,所有收案的患者在參加研究前都將簽署受試者同意書。所有個案也將依照疾管局建議在開始治療前檢測肝功能(AST, ALT, total bilirubin)、腎功能 (BUN, Cr)、病毒性肝炎指標(HBsAg, Anti-HCV)與血球檢查(WBC, Hb, Plt, DC)等。

2. 潛伏結核感染檢測

本研究所收入的結核病感染者,將被定義為丙型干擾素釋放檢測 (Interferon Gamma Releasing Assay, IGRA)檢測陽性,IGRA 使用的試劑為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)。

3. 潛伏結核感染治療

關於潛伏結核感染的治療,經負責醫師說明治療處方的目的與可能副作用後,潛伏結核感染個案原則上由個案自行選擇接受 3HP 或是 9H 的治療處方,但若指標個案為 INH 抗藥則為 4R 處方,若為指標個案 Rifampicin 抗藥則為 9H 處方。選擇 3HP 治療處方的個案,將依疾病管制署規定接受 12 周、每周一次的 Rifapentine (>50kg:900mg, 32.1-50kg: 750mg)與 Isoniazid (15mg/kg,最大劑量 900mg)的合併治療,總共12次劑量,個案同時須按照疾管署要求接受潛伏結核感染都治計畫 (DOPT);選擇 9H 治療處方的個案,將依依疾病管制署規定接受 9 個月,每天一次 Isoniazid (5mg/kg,最大劑量 300mg)的單方治療,總治療過程共計 270 次劑量。

對於確定診斷潛伏結核感染但不願意接受治療的個案,我們也將詢問並分析個案不願意接受治療的原因。

潛伏結核感染個案若為結核病接觸者,我們將鼓勵病人盡量加入潛伏結核感染都治計畫(DOPT),若潛伏結核感染個案為計畫接受生物製劑治療者或計畫接受或已接受器官移植者,我們也已經與台北市、新北市、桃園市、雲林縣、高雄市、花蓮縣各衛生局的都治窗口聯繫病人納都事宜,如篩檢後陽性個案由計畫助理至系統協助開案,並通知合作區域衛生局協助篩檢後都治服務等,也都得到正面的回應。讓我們在進行研究的同時,也可以藉此提升LTBI個案照顧的品質。

4. 副作用評估

在治療期間,所有個案不論是使用 3HP 或是 9H 處方,在開始用藥後第二周、 第四周、第八周以及之後至少每兩月一次追蹤全血球數量與肝功能指數,直到治療 結束。肝炎的定義為肝功能指數(AST, ALT) 大於正常值 5 倍 (無肝炎症狀) 或 3 倍 (有肝炎症狀),或是總膽紅素 (total bilirubin) 大於 3mg/dL。若是個案治療前肝功能 基礎值大於正常值 2 倍,則肝炎定義修改為肝功能指數大於治療前 2 倍。若是肝功能出現異常,由診治醫師根據醫療常規決定是否暫停用藥或是永久停藥。

除了肝炎副作用之外,我們也將追蹤個案治療過程中出現的其他副作用,包括 Flu-like syndrome、過敏反應、頭暈、疲倦、肌肉酸痛、腸胃道不適、皮疹、神經 功能異常、精神狀態異常等症狀,由診治醫師決定同時記錄個案因為副作用而用藥 中斷或是停藥的比例。

5. 研究項目

- 1). 本研究將探討結核病接觸者接受兩種不同潛伏結核感染治療處方後 (速克 伏 vs. 9H) 服藥順從性與藥物副作用的差異。
- 2). 比較的項目包括: 服藥中斷率、副作用發生率、和嚴重副作用發生率和表現。
- 3). 記錄的臨床因子,包括了年齡、性別、種族、肝炎病毒帶原、生物製劑使用、 器官移植、腎臟功能、肝機能不全等共病症。
- 4). 記錄的病人的用藥,包括一大類為也會對肝有副作用的藥物、一大類是會與 isoniazid或rifapentine有藥物間交互作用的藥物。

6. 統計分析

臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 或 Fisher's test 檢定分析,連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析,使用 Logistic regression model。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

3、執行過程以及成果

設立

本計畫的子計畫一,目標為調查 LTBI 感染病人接受 9 個月 isoniazid 或 3 個月速克伏處方治療者,發生副作用的情形,病人臨床特徵,如年齡、身高體重質數、性別、共病症等與副作用發生的相關性,不同種類副作用發生的頻率,好發的時間,以及副作用對病人治療完成率的影響。

本研究進行的方式,是在全國 8 家合作醫院,包括台大醫院、台北榮總、長庚醫院、高雄榮總、臺大雲林分院、義大醫院、台中榮總與花蓮慈濟醫院,招募Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)陽性者 (意指代表潛伏結核感染[Latent tuberculosis infection, LTBI]),經醫師評估適合 LTBI 治療,並經解釋同意後開始進行 LTBI 治療的病人,收案後追蹤並評估副作用的情形。此研究案在各醫院的人體試驗委員會通過後,開始執行。

線上資料平台建立

在計畫通過後,本研究透過台灣胸腔暨重症醫學會的協助,使用 REDCap 系統,建立跨院多中心的線上資料輸入平台,所有合作醫院的合作醫師都可以隨 時了解各醫院的收案進度,為確保病人的隱私保護,所有輸入的病人資料都不包 含可供辨識的相關資料,如生日、姓名、身分證字號等,都不會出現在平台上, 平台功能除了可直接輸出資料以供分析外,也可主動提醒臨床助理病人預計回診 追蹤的相關事宜。

受試者招募成果

本計劃在實施前有跟各縣市衛生局進行溝通,請各縣市衛生局協助轉介病人。 自 2018 年 1 月開始,依照各醫院通過 IRB 審查的進度,陸續開始在門診進行潛 在受試者說明及招募,徵詢潛在受試者意願,有意願者則進一步邀請到 LTBI 門 診諮詢,同意者簽署試驗同意書後接受相關研究流程安排。目前,在8家合作醫院,已共計有220位受試者加入本研究之子計畫一項,在所有的病人中接受治療的原因中有141位是活動性結核病接觸者,32位是接受生物製劑前篩檢LTBI陽性,35位是器官移植前篩檢LTBI陽性,12位是慢性腎衰竭篩檢LTBI陽性或其他原因,目前以已收案的受試者接受的處方來看,在所有的220收案病人中,有142位使用3HP療程;有78位接受9H療程。潛伏結核感染的接觸者中有85%接受3HP速克伏處方,15%病人接受9H處方,會選擇9H處方的病人主要是因為無法配合DOPT政策而選擇9H處方。

病人的基本資料

目前已經收案的 220 位病人中,平均年齡是 55.7±17.7 歲,男性約占一半,共有 118 位(53.6%),女性 102 (46.4%)位,病人的相關臨床資料與接受治療的處方如表一,病人的平均 BMI 為 24.7,57 位 (25.9%)有抽菸史,有一位曾經有肺結核的治療病史,37 位(16.8%) 有糖尿病,10 位(4.5%)有惡性腫瘤,30 位(13.6%)有慢性腎衰竭,35 位(15.9%)有自體免疫疾病,17位(7.7%)有器官移植病史,21(9.5%)位有使用免疫抑制藥物,23 位(10.5%)有病毒性肝炎。在 141 位活動性結核病接觸者中,121 位選擇 3HP處方,20 位選擇 9H 處方,非結核病接觸者的病人則大多數是使用 9H 處方。與接受 3HP 處方的病人相比,接受 9H 處方的病人年齡較輕,男性比例略低,BMI 較低,合併自體免疫疾病、器官移植與使用免疫抑制藥物的比例則較高。而在抽血檢驗部分,使用 3HP 處方與使用 9H 處方的病人血中的白蛋白與肝功能指數沒有顯著差異。

表一、接受潛伏結核感染病人的臨床特色比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
	_	ЗНР	9H	
Case number	220	142	78	

Mean age (SD)	55.7 (17.7)	57.4 (18.2)	52.5 (16.3)	0.044
Male	118 (53.6%)	81 (57%)	37 (47.4%)	0.172
Mean BMI (SD)	24.7 (4.3)	25.1 (4.3)	23.7 (4.1)	0.035
Smoking history	57 (25.9%)	39 (27.5%)	18 (23.1%)	0.477
Alcohol consumption	9 (4.1%)	7 (4.9%)	2 (2.6%)	0.497
Indication of LTBI				< 0.001
treatment				
Active TB contact	141 (64.1%)	121 (85.2%)	20 (25.6%)	
Biological agents	32 (14.5%)	8 (5.6%)	24 (30.8%)	
Organ transplant	35 (15.9%)	6 (4.2%)	29 (37.2%)	
Others	12 (5.5%)	7 (4.9%)	5 (6.4%)	
Previous TB treatment	1 (0.5%)	0	1 (1.3%)	0.355
Comorbidities				
Diabetes	37 (16.8%)	24 (16.9%)	13 (16.7%)	0.964
Malignancies	10 (4.5%)	9 (6.3%)	1 (1.3%)	0.102
COPD	0	0	0	-
Renal failure	30 (13.6%)	16 (11.3%)	14 (17.9%)	0.167
Autoimmune diseases	35 (15.9%)	10 (7%)	25 (32.1%)	< 0.001
Immuno-suppressant	21 (9.5%)	2 (1.4%)	19 (24.4%)	< 0.001
Organ transplant	17 (7.7%)	0	17 (21.8%)	< 0.001
Hepatitis	23 (10.5%)	14 (9.9%)	9 (11.5%)	0.697
Laboratory study				
Albumin	4.3 (1.4)	4.4 (1.5)	4.1 (0.7)	0.270
AST	23 (10.9)	23 (10.4)	23 (11.9)	0.789
ALT	22 (14.4)	23 (15.7)	21 (11.2)	0.353
T.Bil	0.55 (0.52)	0.56 (0.53)	0.54 (0.50)	0.792

副作用發生的情形

本研究收案的病人在接受治療後的第二周、第四周與第八周會固定回診接受抽血檢查與副作用追蹤,並記錄發生副作用的時間。在全部 220 位病人中有 111 位 (50.5%)病人發生 Grade 1 以上的副作用,3HP 處方病人與 9H 處方病人發生 Grade 1 以上副作用的比例分別是 59.2% (84/142)與 34.6% (27/78),3HP 發生 副作用的機會顯著較高。發生副作用的種類與比例如表二,整體而言,發生比例 最高的副作用是暈眩:40 位 (18.2%),疲倦其次:36 位(16.4%),接下來是皮疹/

癢: 23 位(10.5%)與發燒 19 位(8.6%),其他的副作用皆小於 10%。3HP處方副作用的前三名分別是: 暈眩、疲倦、與皮疹/癢、腸胃不適、發燒,9H處方副作用的前三名分別是: 暈眩、疲倦、皮疹/癢。其中 3HP處方病人發生腸胃不適與發燒的比例顯著高於 9H處方病人,其他的副作用在兩種處方的病人沒有太大的差異。

在抽血相關的檢驗部分,共有 24 位(10.9%)病人發生肝功能異常,但其中接近 8 成: 19 位,都小於 3 倍上升,只有一位病人在治療第 8 周時出現 AST/ALT 大於 5 倍的上升。不過在 3HP 與 9H 兩組病人發生肝功能異常的比例是類似的。此外,僅有 7 人(3.2%)病人出現新發生的骨髓抑制相關的副作用(白血球下降),不過這 7 人都是接受 3HP 處方的病人。在所有的病人中,有 2 位出現新發生的嗜伊紅性血球的增加(eosinophil >500),在 3HP 處方與 9H 處方各一人。

表二、接受潛伏結核感染病人的所有副作用比較

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	9Н	
Case number	220	142	78	
Any adverse reaction	111 (50.5%)	84 (59.2%)	27 (34.6%)	< 0.001
Clinical symptoms				
GI upset	12 (5.5%)	9 (6.3%)	3 (3.8%)	0.436
Nausea/vomiting	18 (8.2%)	18 (12.7%)	0	0.001
Anorexia	11 (5%)	9 (6.3%)	2 (2.6%)	0.219
Skin rash/itching	23 (10.5%)	18 (12.7%)	5 (6.4%)	0.146
Fatigue	36 (16.4%)	28 (19.7%)	8 (10.3%)	0.070
Dizziness	40 (18.2%)	31 (21.8%)	9 (11.5%)	0.058
Fever	19 (8.6%)	18 (12.7%)	1 (1.3%)	0.004
Myalgia/arthralgia	16 (7.3%)	12 (8.5%)	4 (5.1%)	0.364
Finger numbness	2 (0.9%)	2 (1.4%)	0	0.540
Laboratory test				
Elevated liver enzyme				
Any	24 (10.9%)	14 (9.9%)	10 (12.8%)	0.500
1X~3X	19 (8.6%)	12 (8.4%)	8 (10.2%)	
3X~5X	4 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (2.6%)	

>5X	1(0.5%)	1 (0.7%)	0	
Jaundice	6 (2.7%)	5 (3.5%)	1 (1.3%)	0.427
Leukopenia	7 (3.2%)	7 (4.9%)	0	0.053
Anemia	0	0	0	
Thrombocytopenia	0	0	0	
Eosinophilia	2 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	1.000

我們也針對 Grade 2 以上副作用的部分作分析,在 220 位收案的病人中,有 37 位 (16.8%)發生 grade 2 以上副作用,3HP 與 9H 處方的病人的發生比例分別為 20.4% (29/142) 與 10.3% (8/78),雖然 3HP 組的 grade 2 以上副作用較高,但兩組處方間沒有統計學上顯著差異(p=0.054)。如表三所示,在 3HP 組最常見的 grade 2 以上副作用是暈眩(8.5%),在 9H 組最常見的 grade 2 以上副作用是暈眩與疲倦(5.1%)。3HP 組與 9H 組在 grade 2 以上副作用中差異較大的項目是發燒,3HP 組為 4.9%,9H 組為 0,但一樣沒有統計學上顯著的差異。在肝炎部分,3HP 組為 1.4%,9H 組為 3.8%,是唯一一項 9H 高於 3HP 的 grade 2 副作用,但一樣沒有統計學上顯著的差異。

表三、接受潛伏結核感染病人的 grade 2 以上副作用比較

	Overall	Treatment	P value	
		3НР	9H	•
Case number	220	142	78	
Any grade 2 adverse	37 (16.8%)	29 (20.4%)	8 (10.3%)	0.054
reaction				
Clinical symptoms				
GI upset	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	1.000
Nausea/vomiting	6 (2.7%)	6 (4.2%)	0	0.092
Anorexia	5 (2.3%)	4 (2.8%)	1 (1.3%)	0.658
Skin rash/itching	2 (0.9%)	2 (1.4%)	0	0.540
Fatigue	14 (6.4%)	10 (7%)	4 (5.1%)	0.775
Dizziness	16 (7.3%)	12 (8.5%)	4 (5.1%)	0.364
Headache	6 (2.7%)	5 (3.5%)	1 (1.3%)	0.427
Fever	7 (3.2%)	7 (4.9%)	0	0.053
Myalgia/arthralgia	6 (2.7%)	5 (3.5%)	1 (1.3%)	0.427
Finger numbness	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	1.000

Diarrhea	0	0	1 (1.3%)	0.355
Hepatotoxicity	5 (2.3%)	2 (1.4%)	3 (3.8%)	0.349

在副作用發生時間的部分,我們可以發現不論是使用 3HP 或是 9H 的病人, grade1 以上副作用發生的時間大多在前 2~3 周(圖一),且以第二周最多,但還是有一定比例的病人在第一次使用藥物的時候就發生副作用,此外與 3HP 處方不同的是,9H 處方的病人有一部分的副作用是發生在第 8 周之後,這部分較多是藥物性肝炎的部分。而在 grade 2 以上副作用的部分, 3HP 處方與 9H 處方也都是在前 2~3 周發生,並且以第二周為多,我們一樣可以發現在 9H 處方中有一些病人的 grade 2 以上副作用發生在第 8 周之後。



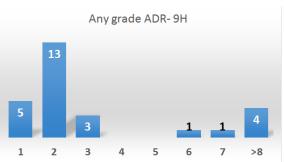






Figure 1. 潛伏結核感染病人發生 grade 1 與 grade 2 以上副作用的時間

在 Kaplan-Meier 分析的部分,如圖二所示,不論是在任何副作用或是 grade 2

以上副作用,3HP與9H的曲線都從第二周或第三周左右拉開,不過只有在任何 副作用的部分有統計學上顯著的差異。

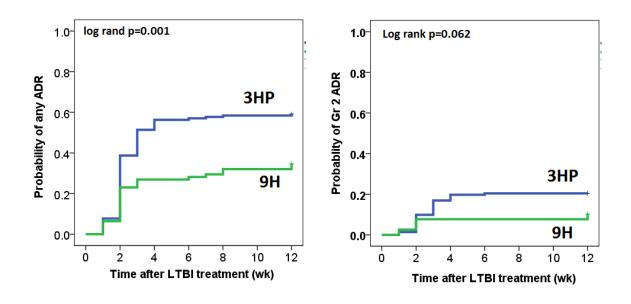


Figure 2. 潛伏結核感染病人發生 grade 1 與 grade 2 以上副作用的 Kaplan-Meier 分析

發生副作用病人的臨床特性

我們接下來分析接受 LTBI 治療病人有無發生副作用的臨床特色差異。如表四所示,在任何副作用的部分,我們發現與沒有副作用的病人相比,發生任何副作用的病人年齡較大(p=0.044),使用免疫抑制劑的比例較低(p=0.019),合併器官移植較少(p=0.005),白蛋白濃度較低(p=0.023),最後就是使用 3HP 處方的比例較高(p<0.001),女性的比例有較高的趨勢,BMI 則有較低的趨勢,但兩者都沒有統計學上顯著的差異(p=0.134)。

表四、有無發生任何副作用的臨床因子分析

	Overall	Any ADR		P value
	_	Yes	No	
Case number	220	111	109	
Mean age (SD)	55.7 (17.7)	58.0 (16.7)	53.2 (18.3)	0.044
Male	118 (53.6%)	54 (48.6%)	64 (58.7%)	0.134

Mean BMI (SD)	24.7 (4.3)	24.1 (4.0)	25.3 (4.5)	0.072
Smoking history	57 (25.9%)	30 (27%)	27 (24.8%)	0.703
Alcohol consumption	9 (4.1%)	4 (3.6%)	5 (4.6%)	0.713
Indication of LTBI				0.074
treatment				
Active TB contact	141 (64.1%)	78 (70.3%)	63 (57.8%)	
Biological agents	32 (14.5%)	15 (13.5%)	17 (15.6%)	
Organ transplant	35 (15.9%)	13 (11.7)	22 (20.2%)	
Others	12 (5.5%)	5 (4.5%)	7 (6.5%)	
Comorbidities				
Diabetes	37 (16.8%)	20 (18%)	17 (15.6%)	0.631
Malignancies	10 (4.5%)	5 (4.5%)	5 (4.6%)	0.977
Renal failure	30 (13.6%)	18 (16.2%)	12 (11%)	0.260
Autoimmune diseases	35 (15.9%)	16 (14.4%)	19 (17.4%)	0.541
Immuno-suppressant	61 (27.7%)	23 (20.7%)	38 (34.9%)	0.019
Organ transplant	17 (7.7%)	3 (2.7%)	14 (12.8%)	0.005
Hepatitis	23 (10.5%)	11 (9.9%)	12 (11%)	0.790
Laboratory study				
Albumin	4.3 (1.4)	4.0 (0.6)	4.6 (1.8)	0.023
AST	23 (10.9)	23 (10.3)	23 (11.5)	0.962
ALT	22 (14.4)	22 (14.5)	23 (14.3)	0.545
T.Bil	0.55 (0.52)	0.57 (0.52)	0.53 (0.53)	0.636
LTBI regimen				< 0.001
3НР	142 (64.5%)	84 (75.7%)	58 (53.2%)	
9H	78 (35.5%)	27 (24.3%)	51 (46.8%)	

我們進一步比較有發生 grade 2 以上副作用的病人的臨床特性。若是與沒有副作用或是副作用為 grade 1 的病人相比,發生 grade 2 以上副作用的病人女性的比例較高 (p=0.013),BMI 較低 (p=0.042),合併腎衰竭的比例較高(p=0.038),合併自體免疫疾病的比例較低(p=0.034),使用免疫抑制藥物的比例則較低 (p=0.019)雖然有趨勢顯示使用 3HP 處方的比例較高,但沒有統計學上顯著的差異。年齡與白蛋白的部分也沒有顯著差異。

表五、有無發生 grade 2 以上副作用的臨床因子分析

	Overall	Grade 2 ADR		P value
	_	Yes	No	
Case number	220	37	183	
Mean age (SD)	55.7 (17.7)	58.5 (15.7)	55.1 (18)	0.241
Male	118 (53.6%)	13 (35.1%)	105 (57.4%)	0.013
Mean BMI (SD)	24.7 (4.3)	23.5 (3.6)	249.9 (4.4)	0.042
Smoking history	57 (25.9%)	11 (29.7%)	46 (25.1%)	0.561
Alcohol consumption	9 (4.1%)	3 (8.1%)	6 (3.3%)	0.176
Indication of LTBI				0.371
treatment				
Active TB contact	141 (64.1%)	26 (70.3%)	115 (62.8%)	
Biological agents	32 (14.5%)	2 (5.4%)	30 (16.4%)	
Organ transplant	35 (15.9%)	7 (18.9)	28 (15.3%)	
Others	12 (5.5%)	2 (5.4%)	10 (5.5%)	
Comorbidities				
Diabetes	37 (16.8%)	9 (24.3%)	28 (15.3%)	0.181
Malignancies	10 (4.5%)	3 (8.1%)	7 (3.8%)	0.378
Renal failure	30 (13.6%)	9 (24.3%)	21 (11.5%)	0.038
Autoimmune diseases	35 (15.9%)	5 (13.5%)	56 (30.6%)	0.034
Immuno-suppressant	61 (27.7%)	23 (20.7%)	38 (34.9%)	0.019
Organ transplant	17 (7.7%)	2 (5.4%)	15 (8.2%)	0.744
Hepatitis	23 (10.5%)	5 (13.5%)	18 (9.8%)	0.555
Laboratory study				
Albumin	4.3 (1.4)	4.1 (0.6)	4.4 (1.5)	0.321
AST	23 (10.9)	22 (7.5)	23 (11.4)	0.314
ALT	22 (14.4)	21 (9.2)	23 (14.3)	0.545
T.Bil	0.55 (0.52)	0.50 (0.51)	0.57 (0.52)	0.495
LTBI regimen				0.054
3HP	142 (64.5%)	29 (78.4%)	113 (61.7%)	
9H	78 (35.5%)	8 (21.6%)	70 (38.3%)	

與副作用發生相關的臨床獨立因子分析

我們使用多變數分析來探討與副作用發生相關的臨床獨立因子,如表六所示,與 發生任何副作用相關的臨床因子包括年齡≥50歲 (HR 2.59, 95% CI 1.33-5.06), BMI ≤23 (HR 1.87, 95% CI 1.87-7.99),使用 3HP 處方(HR 2.33, 95% CI 1.05-5.17)。

表六、有無發生任何副作用的多變項分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age \geq 50 years old	2.04 (1.16-3.60)	0.013	2.59 (1.33-5.06)	0.005
BMI \leq 23	2.40 (1.29-4.47)	0.006	3.87 (1.87-7.99)	< 0.001
3HP regimen	2.74 (1.54-4.86)	0.001	2.33 (1.05-5.17)	0.037
Immunosuppressant	0.61 (1.12-3.74)	0.057	1.04 (0.42-2.57)	0.941
Organ transplant	1.14 (0.05-0.68)	0.362	0.27 (0.06-1.26)	0.095
albumin	0.75 (0.14-0.93)	0.030	0.89 (0.17-1.62)	0.627

若是探討與 grade 2 以上副作用相關的臨床因子,則可以發現相關的獨立臨床因子包括女性 (HR 2.25, 95% CI 1.01-5.01)、BMI≤ 23 (HR 3.73, 95% CI 1.69-8.21)、慢性腎衰竭 (HR 2.88, 95% CI 1.07-7.80)。

表七、有無發生 grade 2 以上副作用的多變項分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	
Female	2.48 (1.19-5.19)	0.015	2.25 (1.01-5.01)	0.047	
$BMI \le 23$	3.56 (1.69-7.53)	0.001	3.73 (1.69-8.21)	0.001	
3HP regimen	2.24 (0.97-5.19)	0.058	1.80 (0.62-5.17)	0.278	
Renal failure	2.48 (1.03-5.96)	0.043	2.88 (1.07-7.80)	0.037	
Immunosuppressant	0.76 (0.45-0.89)	0.041	1.76 (0.42-7.34)	0.436	

治療結果

目前收案的 220 位病人中,有 102 人完成治療,有 85 人目前仍持續治療中,有 33 人治療中斷,使用 3HP 處方的病人中有 15 人(10.6%)治療中斷,使用 9H 處 方的病人中有 18 人(23.1%)治療中斷,治療中斷的比例在 9H 組顯著高於 3HP 組。在停止治療的原因中,使用 3HP 處方停藥的 15 位病人中,12 人(80%)是因

為副作用而停藥,1人(6.7%)是病人拒絕,2人(13.3%)是因為其他原因,而在使用 9H 處方停藥的 18 位病人中,有7人(38.9%)因為副作用而停藥,11人(61.1%)是病人拒絕。

表八、病人目前治療情形

	Overall	Treatment Regimen		P value
		3HP	9H	
Current treatment status				0.010
On-going treatment	85 (38.6%)	52 (36.6%)	33 (42.3%)	
Completed treatment	102 (46.4%)	75 (52.8%)	27 (34.6%)	
Treatment interrupted	33 (15%)	15 (10.6%)	18 (23.1%)	
Causes of treatment				
interruption				
ADR	19 (57.6%)	12 (80%)	7 (38.9%)	
Patient refuse	12 (36.4%)	1 (6.7%)	11 (61.1%)	
Other	2 (6%)	2 (13.3%)		

4、討論

本研究為多中心的前瞻性觀察性研究,探討潛伏結核感染病人接受 3HP 處方與 9H 處方後的副作用與治療完成情形,我們發現有一半以上的病人會有程度不一的副作用,但 grade 2 以上的副作用僅約 16%, 3HP 處方的副作用確實多於 9H 處方,但在 grade 2 以上副作用的部分兩種處方沒有顯著差異。不論 3HP 處方 還是 9H 處方,主要的副作用都以暈眩為多。與副作用相關臨床因子包括高齡、女性、低 BMI 以及腎衰竭等,3HP 處方與較多的 grade 1 以上副作用有關,但不是 grade 2 以上副作用的獨立相關因子。使用 3HP 處方的病人有較低的治療中段率,3HP 處方造成治療中斷的主要原因是副作用,而造成 9H 處方治療中斷的主要原因是病人拒絕治療。

本研究收案的病人,使用 3HP 處方與 9H 處方兩組病人有不小的臨床差異,這與本研究收案的族群有關,由於目前 3HP 處方主要仍使用於活動性結核病接觸者,因此本研究收案的 9H 組病人主要是包括使用生物製劑前篩檢或是器官移植前篩檢病人,這也造成兩組病人臨床特色的差異,使用 9H 組的病人年齡較輕、BMI 較低、有較多的共病症,血中的白蛋白濃度也較低,這些都可能會對本研究所探討的副作用發生情形與治療中斷情形產生影響。

本研究最重要的研究目標是探討副作用發生的情形,我們發現發生任何副作用的比例超過50%,而在3HP組的病人又更高,這樣的比例高於國外的報告(6,8-10),美國一個包含3288位LTBI病人的研究顯示整體的副作用比例約為35.7%(10),另外一個台灣新近的研究則報告3HP處方的副作用比例為49.2%(11),不同研究間的差異除了可能使用的副作用評估量表不完全相同外,也有可能與不同人種的特性有關,另外一個需要注意的原因則是年齡的差異,過去幾篇探討3HP或9H處方副作用與效果的研究所收案的病人,平均年齡約為30~35歲,而本研究收案病人的平均年齡為55.7歲,3HP組病人的平均年齡更是高達58

歲,這樣的年齡差距也很可能會是造成病人副作用比例差異的原因,值得我們注意。由於進行全人口都治之後,高齡族群的潛伏結核感染病人將會是我們無法迴避的族群,這個族群接受治療之後的安全性,自然也就更值得我們的重視。在我們的研究中,雖然整體的副作用比例高達 50%以上,但若是只探究 grade 2 以上副作用的比例,則僅約 16.8%,顯示只有不到 1/3 的副作用會嚴重到影響病人的日常生活,其他 2/3 以上的副作用雖然造成病人的不適,但並不影響病人的日常生活與工作。這樣的比例,與過去的研究相比也是接近的。

在我們觀察到的副作用中,不論是 3HP 處方還是 9H 處方,最常見的副作用都是暈眩與疲倦,這與其他的研究略有不同,前述美國的研究最常見的副作用是噁心,其次是疲倦,而新近的台灣地區研究中最常見的副作用是疲倦,其次是發燒,造成這樣的差異除了除了種族的因素外,我們還是認為與年齡應該有一定的相關性。因為高齡族群本身容易合併心血管與腦血管問題,因此可能對暈眩的副作用更為敏感,這也是我們治療高齡族群 LTBI 病人所需要注意的。此外,3HP處方與 9H 處方的副作用比例大致是相近的,較大的差異為腸胃道不適與發燒,3HP處方的病人有顯著較高的腸胃道不適與發燒的情形,這可能與 Rifapentine的藥物特性有關,造成較多的嚴重類流感症狀,我們的發現也跟新近的台灣地區研究是接近的。

過去的研究顯示,3HP處方與9H處方相比最大的好處是有比較少的肝功能 異常副作用,而在我們的研究中,9H處方出現 AST/ALT 升高的比例確實是略高 於 3HP處方,但是並沒有太大的差距,而在膽紅素上升的部分,整體發生的比 例很低,但是卻是 3HP處方會多於 9H處方。但若是觀察 grade 2 以上肝功能 異常,也就是 AST/ALT 指數上升超過 3 倍的個案,則兩種處方發生的機會都不 高,分別是 3HP處方 1.4%, 9H處方 3.8%

,仍是 9H 處方會高於 3HP 處方。但是整體而言,我們的研究結果顯示,3HP 處方在相對高齡的族群,在肝功能副作用的部分,仍然算是一個安全的處方。

過去的研究顯示,副作用發生的時間大多是用藥後的第二周到第三周,我們觀察到的結果也是類似的情形,不論是使用 3HP 的處方,或是使用 9H 的處方,副作用發生的時間也大多是在第二個劑量或第二周的時間,第三周次之,但我們也發現有大約 15%的病人在使用第一個劑量(第一周)就出現讓人不適的副作用,值得我們注意。而在 grade 2 以上副作用的部分,發生的時間跟任何副作用是類似的,都是在第二周到第三周的時候發生比例最高。但我們也發現,使用 9H 處方的病人,有一部分的副作用是在第八周後才出現,這個部份是跟 3HP 處方在第五周後不太會再出現新發生副作用不太一樣,而這些發生在治療中後期的副作用大多是肝功能異常的副作用,顯示使用 9H 處方的病人,即使是治療初期的肝功能都正常,仍然應該規則追蹤肝功能直到治療結束,以免忽略了治療中後期才出現的肝功能異常副作用。

在本研究中,我們也分析了與副作用發生相關的臨床因子,在所有副作用的部分,我們發現年齡>50歲,BMI ≤23,使用 3HP regimen 是與所有副作用發生相關的獨立危險因子,比較特殊的發現是在單變項分析中,使用免疫抑制藥物與白蛋白較高的病人比較不會發生副作用,這個部分之前的研究並沒有報告,雖然在多變項分析中,這兩個因素不再顯著,但仍值得觀察在收案病人逐漸增加後,是否會出現有意義的差距。而在 grade 2 以上副作用的部分,重要的臨床因子包括女性,BMI≤ 23 與合併腎衰竭,3HP 處方並不是與 grade 2 以上副作用相關的臨床因子,而腎衰竭會增加 grade 2 以上副作用的部分是否與藥物代謝後的血中濃度高低有相關,也值得我們後續做更進一步的分析研究。

因為本研究仍在持續進行中,目前收案的病人中約有將近一半的病人完成治療,有約 40%的病人仍在治療中,值得注意的是,使用 9H 處方而治療中斷的病人明顯高於使用 3HP 處方的病人,若進一步探討停止治療的原因,3HP 處方的病人大多是因為副作用的出現而中斷治療,而 9H 處方的病人則大多是病人本身拒絕治療,顯示 3HP 處方的病人在沒有嚴重副作用的情形下,大多可以完成完

整的治療。而 9H 處方在缺乏 DOPT 管理與極長的治療時間下,即使沒有出現副作用,病人仍有較高的機會放棄完整的治療。

5、結論與建議

- 1) 本多中心前瞻性觀察性研究,追蹤LTBI個案接受治療的副作用發生情形。可以發現所有病人發生任何副作用的發生率約為 50.5%,而 Grade 2 以上的副作用則為 16.8%。
- 2) 3HP 處方病人發生任何副作用的發生率高於 9H 處方,而 Grade 2 以上的 副作用則在 3HP 處方與 9H 處方間沒有顯著差異。
- 3) 3HP 處方與 9H 處方病人最常見的副作用都是暈眩,其次是疲倦,大部分的副作用發生在開始用藥後的第二周到第三周。
- 4) 與任何副作用相關的獨立臨床因子為年齡 ≥ 50 歲,BMI ≤23,使用 3HP 處方。與 Grade 2 以上副作用相關的獨立臨床因子為女性,BMI≤ 23 與合 併腎衰竭。
- 5) 3HP 處方病人與 9H 處方病人相比有顯著較低的治療中斷率。
- 6) 我們第二年的計畫希望能收集足夠的血中藥物濃度與生物標記相關資料, 我們將合併病人的臨床資料與實驗室資料進行病人的副作用風險分析,希 望能提供做為未來 LTBI 預防性投藥的治療前風險評估參考。也會嘗試針 對不同族群的潛伏結核感染個案,如生物製劑患者或器官移植患者,進行 後續分析。

6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

本研究針對接受 LTBI 治療的兩種不同治療處方受試者進行副作用觀察以及追蹤,發現超過一半的病人會發生程度不一的副作用,但只有約 1/3 的病人的副作用會影響到日常生活 (≥ grade 2)。年齡 ≥ 50 歲,BMI ≤23,使用 3HP 處方與合併腎衰竭是臨床上與副作用相關的臨床因子。接受 3HP 處方的病人有顯著較低的治療中斷率。我們的結果顯示使用 3HP 的病人雖然可能有較高的副作用,但臨床上真正嚴重的副作用比例並不高,而 3HP 處方有顯著較低的治療中斷率,因此整理來說 3HP 處方應該還是 LTBI 病人可以優先考慮的治療處方。對於合併多種副作用危險因子的個案,或是接受 3HP 治療後發生副作用無法適應的臨床病人,應可以考慮積極改用 9H 處方來完成治療,但這一部份還需要收集更多的臨床資料來加以證實,也可以作為未來設計治療流程的參考。

7、參考文獻

- 1. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
- 2. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2017. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2017.
- 3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandevelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-1576.
- 4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-51.
- 5. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-1170.
- 6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Jr., Chaisson RE, Team TBTCPTS. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-2166.
- 7. Kopanoff DE, Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
- 8. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME, Tuberculosis Trials C. 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: 527-535.
- 9. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 53-59.
- 10. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, Wang SH, Stewart B, Griffin P, Hunt G, Shah N, Marco A, Patil N, Mukasa L, Moro RN, Jereb J, Mase S, Chorba T, Bamrah-Morris S, Ho CS. High Rate of Treatment Completion in Program Settings With 12-Dose Weekly Isoniazid and Rifapentine for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1085-1093.
- 11. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, Ruan SY, Wang JY, Wang JT. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)* 2018; 111: 121-126.

計畫編號: MOHW-107-CDC-C-114-000104 子計畫二

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱:潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析:

從臨床、生物指標、基因到藥動分析(子計畫二)

年度/全程研究報告

執行機構:台灣呼吸健康促進協會

計畫主持人:子計畫主持人 林恕民

研究人員:林口長庚胸腔內科

執行期間: 2018年1月1日至2018年12月31日

本研究報告僅供參考,不代表本署意見,如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

摘要

中文摘要

背景

方法

進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素,其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性,其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。而對於發生副作用風險的預測並沒有很好的預測。

這個研究為前瞻性,多中心的研究。檢驗病人血液中的生物指標(用 ELISA的方式),並且將生物指標用來預測病人是否產生副作用。測量其準確 性。

結果

本計劃目前收案 122 人,其中有 18 個病人有較為嚴重的副作用(AE group),且因此停藥,為(14.7%)。AE group 的年紀比較大 (66.3±12.2 vs 52.2±15.6, P=0.04),男性比例較少 (38.9% vs 60.1%),AE group 中有慢性腎功能不全的比例亦較高 (35.7% vs 10.3%, P=0.03)。在副作用方面 (Table 2),並沒有死亡的個案。不管是 Grade 1, grade2, grade 3 or grade 4 的副作用,AE group 都顯著的比較高。尤其是發燒(42.9% vs 7.7%),皮疹 (42.8% vs 9.0%),噁心(50.0% vs 11.5%),沒胃口(21.4% vs 5.1%)。吃藥前的 HMGB1檢測,可以發現在 AE group,HMGB1 有顯著的較高(865.0±160.0 vs 759.0±174.3, P=0.02),吃藥前的 S100A8 和 S100A9 兩組並沒有差異。HMGB1的 ROC AUC 為 0.697。

結論

HMGB1 或許可以用來預測病人是否產生副作用。

關鍵字 潛伏結核感染 副作用 生物指標

Abstract

Background

One of the major issues of treating latent tuberculosis (TB) is the possibility of transformation into active TB. Another issue is the risk of adverse side effect. However, there is no adequate method to predict the adverse side effect.

Methods

This is a prospective; multi-centers study to measure the biomarker from subject's blood to predict the adverse side effect. Elisa was used to measure biomarker.

Results

122 subjects took 3HP were enrolled in this study. Eighteen of them had significant adverse side effects and discontinued 3HP. (AE group) The age was significant higher in AE group (66.3±12.2 vs 52.2±15.6, P=0.04), and the male was fewer (38.9 vs. 60.1%). In addition, the proportion of chronic renal insufficiency was significant higher in AE group (35.7% vs 10.3%, P=0.03). The mortality rate in both groups is zero. Adverse side effects including grade 1, grade 2, grade 3, grade 4 were significant higher in AE group such as fever (42.9% vs 7.7%), skin rash (42.8% vs 9.0%), nausea (50.0% vs 11.5%) and poor appetite (21.4% vs 5.1%) • The baseline HMGB1 is significant higher in AE group (865.0±160.0 vs 759.0±174.3, P=0.02). However, Both S100A8 and S100A9 were no significant difference between two groups. The AUC of HMGB1 to predict adverse side effect is 0.697.

Conclusion

HMGB1 may be used to predict adverse side effect in latent TB

subjects who taking 3 HP.

Keyword: latent TB, side effect, biomarker

本文

(1)前言:

當人體接觸到結核菌時,約有30%的接觸者會被感染,在所有被感染的病人中,約有5%的病人會在感染的當下立刻發病,成為原發性的結核病,而剩下95%的感染者,則成為潛伏結核感染(latent TB infection, LTBI)的病人,終生大約有10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路,除了與當初接觸時的細菌量有關外,每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織(granulation tissue)內,此時人體處在潛伏感染的狀況,不會立即發病,但內芽腫內的結核菌並未被消滅,而是處在休眠(dormant)的狀態,在往後的某個時間若身體的免疫功能下降,原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織,發生擴散導致發病,但理論上90%的潛伏感染患者,其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之,潛伏結核感染是一種免疫學的狀態,病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶,呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素,其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性,其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國ATS/CDC 和WHO的建議[1, 2],活動性結核病發病的高風險族群,包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部X 光有陳舊性肺結核病灶(如上肺葉纖維化結節性病灶)、矽肺症、以及使用TNF- α抑制藥物患者等,完成治療的潛伏結核感染者,可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約90%以上[3]。需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染節檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者,潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇,目前的主流是使用Isoniazid(兒童10mg/kg 成人

5mg/kg, 最高劑量300mg)治療持續9 個月(9H), 除此之外, 還有高劑量 Rifapentine(900mg)與Isoniazid(900mg)兩種藥物合用的"速克伏"處方使用 3 個月,速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次,治療12 周,所以一個完 整的治療只需要12 個劑量, 相較傳統的Isoniazid 9 個月需要270 個劑量, 不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多,病人接受治療的服藥順 從性也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外,另 外一個差別是在副作用發生的機會。但在決定是否治療和治療處方之前還需考 慮可能的藥物副作用,在預防性治療處方(速克伏療程「三個月每周一次的高 劑量 Rifapentine 和Isoniazid 治療 \ 、或是九個月每天一次的Isoniazid 治 療),嚴重副作用仍有常3 - 4%的發生率[4],這類嚴重的副作用仍是臨床醫師 與民眾最擔心的,因為潛伏結核感染本身不是"疾病狀態",一旦發生嚴重副 作用,甚至需住院或致命,對雙方都是很大的衝擊! 這樣嚴重的副作用,不論 是isoniazid 導致的嚴重肝炎,或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷,目前都 是缺乏很好的預測模型,來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條 款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要,過去治療的經驗(包括了美國以及台 灣),對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱LTBI 感染者,是缺乏大規模的 調查而有可能有一定的風險的,因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種 族、多重用藥和多重共病症(co-morbidity)的潛伏結核感染的接受治療者, 發生的機會更高,而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此,在 推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下,發展並驗證對其嚴重副作 用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

在執行潛伏結核感染的預防性治療前,高風險 (如>35 歲)或有疑慮的潛伏結核 患者都會接受肝腎功能以及血球計數的篩檢,若肝指數和腎功能正常,過敏相 關的嗜伊紅性白血球皆正常,即可進行治療。然而,其它的血中的發炎以及免 疫物質,如C reactive protein、TREM-1 等,卻少被發現與治療後的肝炎或 過敏與類流感有相關性。在治療當中,目前能監控的,目前仍是肝炎相關的轉

胺酶酵素,包括了alanine transaminase (ALT)與aspartate transaminase (AST) 在有肝炎症狀時小於正常值上限的3 倍,而無症狀時是小於5 倍,而發 燒、過敏、頭暈、噁心、嘔吐、喘等等,皆無相當客觀的評估,皆依賴症狀評 量表作分級 [9],對病人的輕微症狀是否會惡化,目前並無好的預測工具,臨 床醫師皆是報著觀察的心態,縮短回診的時間,以免延遲發現嚴重副作用而不 知。這樣的醫療行為,對醫師來說是很危險的。因此,研發可能的預測因子, 幫忙醫師面對在治療潛伏結核感染時的副作用後續變化預測,是相當重要的。 例如,面對病人接受"速克伏"治療時,病人在第一劑之下已有發燒一天,嘔 吐二次的經驗下,面對病人回診時的疑問,除了給予退燒藥和止吐藥之外,只 能說再觀察,如果等到變嚴重時再停藥,相信民眾是會相當擔心的。這個時 候,如果有適當的biomarker 可輔佐判斷,醫療雙方都會比放心。 在生物指標當中,TREM-1(triggering receptor expressed on myeloid cells) 是表現在嗜中性顆粒細胞和巨噬細胞/單核細胞上,含有跨膜糖蛋白區 域的受體[10],可以觸發和擴大炎症反應[5],在肺部過敏性發炎上會有對比 程度上的相互對應[6],並對B 肝的發炎上有預後的參考性[7],其他生物指標 物,如interferon-γ、procalcitonin ,C-reactive protein,HMGB1, S100A8,S100A9是臨床較具可近性,可作常規檢驗的生物指標,也已被證明在 感染、敗血症期間增加[8,9]。因此推測,在病人在發生藥物引起的嚴重副作 用時或之前,這些發炎或免疫指標,可能會上升而可供檢測作為醫療的判斷參 考。

(2)材料與方法

受試者招募成果

由北榮,臺大,林口長庚,高榮等多個醫學中心同時收案。

納入標準

- 1. 活動性結核病接觸者(主要)或
- 2. 計畫接受生物製劑治療者 或
- 3. 計畫接受器官移植者 且
- 4. 丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且
- 5. 接受潛伏結核感染治療

排除條件

- 1. 小於20 歲
- 2. 孕婦
- 3. 胸部 X 光有疑似活動性結核病灶
- 4. 有isoniazid 或rifampicin 抗藥

a. 常規:

治療前:CBC/DC, BUN/Cre, T-bil, ALT, AST, CXR

治療後追蹤 2/4/8 周、8 周後每二月、GrII 以上 AE 時,抽 CBC/DC, BUN/Cre, T-bil, ALT, AST

考慮以 grade 3 副作用作為主動停藥的依據

b. 研究檢體

各中心將血清離心,冰在攝氏-80 度的冰箱,之後集中到林口長庚,累積一定數量後再測 HMGB1, S100A8, S100A9

(3)結果

子計劃二收錄122個病人(Table 1),這122個病人皆使用3HP,並且有同意抽血以供研究。在這122個病人中,有18個病人有較為嚴重的副作用(AE group),且因此停藥,為(14.7%)。AE group的年紀比較大(66.3±12.2 vs 52.2±15.6,P=0.04)。此外AE group中男性比例較少(38.9% vs 60.1%)。AE group中有慢性腎功能不全的比例亦較高(38.9% vs 10.3%)。

在副作用方面 (Table 2),並沒有死亡的個案。不管是 Grade 1, grade2, grade 3 or grade 4 的副作用, AE group 都顯著的比較高。尤其是發燒(38.9% vs 6.7%),皮疹 (33.3% vs 6.7%),噁心(38.9% vs 8.7%),沒胃口(27.7% vs 3.8%)。

在這些病人中,我們先去一部份的檢體出來試驗。首先是吃藥前的 HMGB1,可以發現在 AE group,HMGB1 有顯著的較高(865.0±160.0 vs 759.0±174.3, P=0.02)。但是吃藥前的 S100A8 和 S100A9 兩組並沒有差異。(Figure 1-3) 另外一個我們所關心的是是否在急性發作的時候 HMGB1, S100A8, S100A9 會上昇(Figure 4-6)。可以看到 HMGB1 三個病人都有上昇,是一個趨勢。S100A8 和 S100A9 都是兩個上昇,一個下降。這可能需要更多的 data 來評估相對的,在 Non-AE group,不管是 HMGB1, S100A8, S100A9 都沒有向上的趨勢。(Figure 7-9)

但是 HMGB1 的 ROC curve 並不漂亮,AUC 0.697 (Figure 10),所以可能要再發展其他的模式,試圖找出比較好的預測方式。

(4)討論

這是一個前瞻性,多中心的研究。檢驗病人血液中的生物指標(用 ELISA 的方式),並且將生物指標用來預測病人是否產生副作用。測量其準確性。目前共收錄 92 個病人,15.2%病人有較為嚴重的副作用(AE group),且因此停藥。生物指標 HMGB1 在 AE group 中明顯較高。也許 HMGB1 可以用來預測病人是否產生副作用。

在這個研究中,15.2%病人有較為嚴重的副作用。這與其他研究報告相似。

Sterling et al 在 NEJM 2011 所發表的論文中[4],14.7%病人有較為嚴重的副作用。不過在我們的研究中噁心,胃口不佳,疲倦,皮疹的比例比較高。不過這也許與我們的病人慢性腎功能不佳的比例較高有關(CRF 14%)。在 Lin et al 在 2018 發表在 J Microbiology, immunology and infection 中[10],ESRD 病人有副作用的比例為 69.2%。噁心,胃口不佳,疲倦常常與 TNF- α 有關[11]。而 TNF- α 會借由 NF- ∞ 這一條 pathway 進一步造成 TNF- α ,HMGB1,S100A8,S100A9 大量釋放,而進入惡性循環[12-15]。在我們的研究中,發現在 AE group,Baseline HMGB1 有顯著的較高(865.0±160.0 vs 759.0±174.3,P=0.02)。但是 Baseline S100A8 和 S100A9 兩組並沒有差異。因此 HMGB1 或許可以用來預測是否產生副作用。然而 HMGB1 在兩周後上昇的幅度或許可以用來預測病人是否產生副作用。目前還沒有足夠的證據,有待更多的病人加入研究。

(5)結論與建議。

HMGB1 或許可以用來預測病人是否產生副作用。

(6)重要研究成果及具體建議。

HMGB1或許可以用來預測病人是否產生副作用。然而 HMGB1, S100A8, S100A9在兩周後上昇的幅度或許可以用來預測病人是否產生副作用。目前還沒有足夠的證據,有待更多的病人加入研究。

(7)參考文獻:

- 1 Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandevelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M: Management of latent mycobacterium tuberculosis infection: Who guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J 2015; 46:1563-1576.
- 2 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA: Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-1613.
- 3 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A: Predictive value of a whole blood ifn-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164-1170.
- 4 Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Jr., Chaisson RE, Team TBTCPTS: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155-2166.
- 5 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M: Cutting edge: Inflammatory responses can be triggered by trem-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164:4991-4995.
- Bucova M, Suchankova M, Dzurilla M, Vrlik M, Novosadova H, Tedlova E, Urban S, Hornakova E, Seligova M, Durmanova V, Penz P, Javor J, Paulovicova E: Inflammatory marker strem-1 reflects the clinical stage and respiratory tract obstruction in allergic asthma bronchiale patients and correlates with number of neutrophils. *Mediators Inflamm*

- 2012; 2012:628754.
- 7 Liao R, Sun TW, Yi Y, Wu H, Li YW, Wang JX, Zhou J, Shi YH, Cheng YF, Qiu SJ, Fan J: Expression of trem-1 in hepatic stellate cells and prognostic value in hepatitis b-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103:984-992.
- 8 Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT: Role of c-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24:337-342.
- 9 Ugajin M, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Eifuku T, Nakamura H, Suda T, Hayakawa H, Chida K: Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2011; 37:371-375.
- 10 Lin SY, Tu HP, Lu PL, Chen TC, Wang WH, Chong IW, Chen YH: Metformin is associated with a lower risk of active tuberculosis in patients with type 2 diabetes. *Respirology* 2018; 23:1063-1073.
- 11 Hermann GE, Rogers RC: Tnfalpha: A trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist* 2008; 14:53-67.
- 12 Hayden MS, Ghosh S: Regulation of nf-kappab by tnf family cytokines. *Semin Immunol* 2014; 26:253-266.
- 13 Rai V, Agrawal DK: The role of damage—and pathogen—associated molecular patterns in inflammation—mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol* 2017; 95:1245-1253.
- 14 Maru Y, Tomita T, Deguchi A, Ieguchi K, Takita M, Tsukahara F, Takemura K, Kitao A, Gusovsky F: Drug targeting based on a new concept-targeting against tlr4 as an example. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15:83-87.
- 15 Li M, Guo L, Wang H, Wang T, Shen Y, Liao Z, Wen F, Chen L: Rageligands axis: A new 'driving force' for cigarette smoke-induced airway inflammation in copd? *Respirology* 2015; 20:998-999.

(8)圖、表。 **Table 1.** Patient characteristics

Characteristics	AE	Non- AE	Total	
	n=18	n=104	n=122	
Age	66.3±12.2 *	52.2±15.6	53.8±16.3	
Male, n (%)	7 (38.9) *	63 (60.1)	70 (57.4)	
BH, cm	157.5±12.8	166.9±9.1	164.7±10.5	
BW, Kgw	62.8±14.3	72.8±16.5	71.3±15.2	
Current Smoker, n (%)	5 (27.8)	35 (33.7)	40 (32.8)	
Drinking, n (%)	0 (0)	7 (6.7)	7 (5.7)	
Vaccination, n (%)	13 (92.9)	61 (78.2)	74 (80.4)	
TB history, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Gastrectomy, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
DM, n (%)	4 (22.2)	17(16.3)	21 (17.2)	
CRF, n (%)	7 (38.9) *	10 (10.3)	17 (13.9)	
Asthma, n (%)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.8)	
COPD, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bronchiectasis, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HIV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
LC, n (%)	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.8)	
HBV, n (%)	0 (0)	2 (1.9)	2 (1.6)	
HCV, n (%)	1 (5.6)	2 (1.9)	3 (2.5)	
Malignancy, n (%)	0 (0)	6 (5.8)	6 (4.9)	
Organ transplant, n (%)	0(0)	0 (0)	0 (0)	
Autoimmune disease, n (%)	0(0)	9 (8.7)	9 (6.6)	
Albumin	4.2±4.3	4.5±1.8	4.5±1.6	
AST	18.5±5.8	22.5±11.9	21.9±11.3	

ALT	16±5.8	25.4±17.3	23.9±16.2
Bil-t	0.6±0.3	0.6±0.3	0.6±0.3
WBC	5734.7±3604.3	4275.9±3373.2	4504.4±3382.9
Eosinophil	2.6±1.7	2.6±1.9	2.6±1.9
Platelet	115159.2±14275.6	76882.5±11493.3	82836.6±11825.6

^{*} P<0.05

Table 2. Adverse Effects

	AE n=18	Non-AE n=104	Total N=122
Death, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)
Severity of adverse events, n (%)	18(100) *	42 (40.3)	60(49.2)
Grade 1 or 2	15 (83.3) *	40 (38.5)	55(45.1)
Grade 3	1 (5.5) *	1(1.0)	2(1.6)
Grade 4	2 (11.2) *	1(1.0)	3(2.5)
Attribution, n (%)			
Hepatotoxicity	0(0)	0(0)	0(0)
Skin rash	6(33.3) *	7(6.7)	13(10.7)
Hypersensitivity	0 (0)	0(0)	0(0)
GI upset	3(16.7) *	1(1.0)	4(3.3)
Nausea	7(38.9) *	9(8.7)	16(13.1)
Poor appetite	5(27.7) *	4(3.8)	9(7.3)
Dizziness	7(38.9) *	14(13.5)	21(17.2)
Headache	5(27.7) *	4(3.8)	9(7.3)
Fever	7(38.9) *	7(6.7)	14(11.5)
Muscle soreness	5(27.7) *	1(1.0)	6(4.9)

Limbs numbness	1 (5.5)	2(1.9)	3(2.5)
Diarrhea	0(0)	1(1.0)	1(0.8)
Hypotension	0(0)	0(0)	0(0)
Tachycardia	0(0)	2(2.0)	2(1.6)
Tachycardia	0(0)	2(2.0)	2(1.6)

^{*} P<0.05

Figure 1

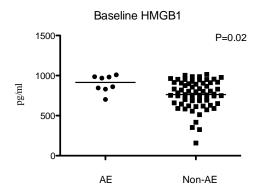


Figure 2

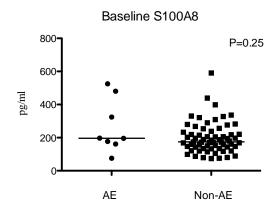


Figure 3

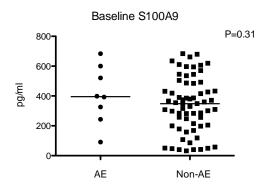


Figure 4

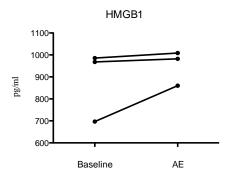


Figure 5

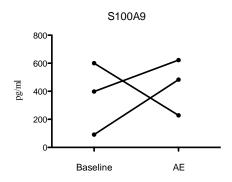


Figure 6

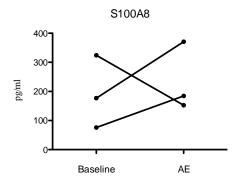


Figure 7

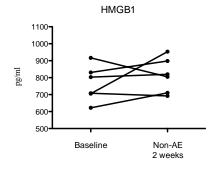


Figure 8

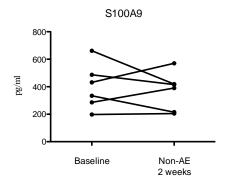


Figure 9

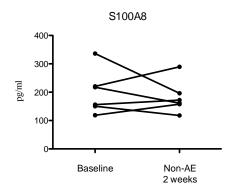
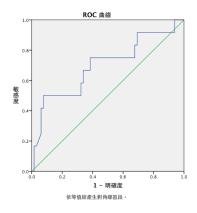


Figure 10



長庚醫療財團法人人體試驗倫理委員會 臨床試驗同意證明書

址:105台北市敦化北路199號

A: 03-3494549

聯絡人及電話: 丁一使(03)3196200#3709 電子郵件信稿: y jd ing@cgmh. org. tw

試驗名稱: 潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析; 從臨床、生物指標、基因到藥動分析

本院案號: 201800081B0

試驗期間: 2018年2月12日~2021年2月11日

本 火 核 准 執 行 期 間 : 2018年2月12日~2019年2月11日

主持人: 肺感染及免疫科 林恕民 學術組副教授級主治醫師

共同主持人:張博瑞,王才郁 執行機構: 林口長庚醫院

核准之計畫書版本: 1070102 version1

核准之同意書版本: 受試者同意書: 2018/02/09 Version 3: 剩餘檢體同意書 本案『研究個人或群體特質或行為,但不含造成個人或族群歧視之潛在可能者。

」,經本會判斷為簡易審查 通過日期:2018年2月12日

期中報告繳交頻率:一年繳交一次

※下次期中報告繳交載止日期:2019年2月11日,為免影響主持人執行研究之權

益,請於截止日前兩個月繳交報告(期中報告繳交頻率為三個月者,得於試驗到 期前一個月繳交報告),以利審查作業進行。若主持人未繳交或延遲繳交期中報 告,以致本會無法於核准執行期間到期前,核發下次試驗執行期間,所有的研究 活動必須停止,包括:對已參與受試者之介入或各項互動,除非本會認為受試者 繼續接受試驗介入或參與試驗顯有益於受試者安全或倫理上符合受試者最佳利益 之情形,亦不得再納入新個案,直到期中報告核准為止。

本委員會組織與運作皆遵守GCP規定

長庚醫療財團法人 人體試驗倫理委員會謝燦堂主席



47 民國 107 年 02 月 12 日 封面樣式

計畫編號: MOHW-107-CDC-C-114-000104 子計畫三

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱:潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預

測因子分析:從臨床、生物指標、基因到藥動分析

(子計畫三)

年度/全程研究報告

執行機構:台灣呼吸健康促進協會

計畫主持人:子計畫主持人 李欣蓉

研究人員:

執行期間: 107年1月1日至107年12月31日

本研究報告僅供參考,不代表本署意見,如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

中文摘要

研究目的:結核病為重要公共衛生問題,而潛伏性結核感染的治療為結核疫情控制的重要策略之一。然而潛伏性結核感染治療藥物,可以引發多種併發症,包括暈眩、倦怠、腸胃不適、皮疹、肝炎等等。本研究希望檢測尋找和副作用相關的 HLA 基因型,以期未來能提供為預測副作用產生的工具。

研究方法:邀請符合現行政策接受潛伏性結核感染治療之病人參加研究。抽全血,抽取 DNA 後,保留進行 HLA typing。於開始服用藥物的第二週、第四週、第八週和第 12 週進行追蹤副作用的觀察及抽血追蹤肝功能。

主要發現:總共97位有抽血以進行基因型檢查,共41女性,56位男性,平均年齡55.8±16.3歲。其中位62為接觸者,14位接受類固醇,12位為準移植患者,有10位有風濕免疫疾病。其中28位(28.9%)接受九個月 isoniazid (9H)治療,67位(69.1%)接受三個月 isoniazid+rifapentine(3HP)治療,2位(2.1%)接受4R。共有55位產生副作用(55/97,56.7%),其中46位接受3HP治療,9位接受9H治療。

共 55/97 (56.7%)有任一副作用產生。常見副作用包括暈眩(26, 26.8%)、 疲倦(20, 20.6%)、噁心(14, 14.4%)、發燒(14, 14.4%)、皮疹(11, 11.3%)或 癢(4, 4.1%)、腸胃不適(7, 7.2%)、食慾下降(6, 6.2%)、肌肉痠痛(6, 6.2%)、手腳麻(4, 4.1%)、肝炎(2, 2.1%)及腹瀉(1, 1.0%)。

綜合來看,和任一副作用有相關的基因型包括: HLA-A*0101、A*0301、A*2420、A*2901、A*3201、A*6801、B*5502、HLA-DRB1*0405。和肝炎及皮疹相關副作用的基因型包括: HLA-A*0101,、A*1102、A*3001、A*3103、HLA-B*1501、B*3501、B*5102、B*5604、HLA-DRB1*0404、DRB1*0406、DRB1*1302、DRB1*1405。

結論及建議事項:目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現,但數目仍少,有待驗證。HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係進行分析中。

關鍵字:潛伏性結核感染治療、副作用、基因型

英文摘要

Aim of the study: Tuberculosis (TB) is an important public health problem and treatment of latent TB infection is a corner strategy for control of TB. However, many adverse events are associated with the treatment regimens for latent TB infection, including dizziness, fatigue, gastrointestinal upset, skin rash, hepatitis etc. This study aims to investigate genotypes associated with various adverse events due to drugs used to treat latent TB infection, which may be used as a tool to predict adverse events (AE) prior to treatment.

Methods: Patients who have indications for latent TB treatment under current policy are invited to join the study. Whole blood is drawn, DNA extracted, and HLA typing was done. Patients are followed up at baseline, week 2, 4, 8 and 12 for adverse events and liver function, while under 3 months isoniazid-rifapentine treatment (3HP) and followed monthly after 8 weeks while under 9 months of isoniazid (9H) or 4 months of rifampin (4R) treatment.

Main findings: 97 patients were enrolled, 41 women, 56 men, average age 55.8± 16.3 years. 62 were TB contacts, 14 under steroids, 12 were candidates for transplantation and 10 had autoimmune diseases. 28 (28.9%) received 9H, 67 (69.1%) received 3HP and 2 (2.1%). AE occurred in 55/97 (56.7%), of which 46 were on 3HP and 9 on 9H. Over half (55/97, 56.7%) developed at least one AE. The most common AE include dizziness (26, 26.8%), fatigue (20, 20.6%), nausea (14, 14.4%), fever (14, 14.4%), rash (11, 11.3%) or pruritis (4, 4.1%),

gastrointestinal upset (7, 7.2%), anorexia (6, 6.2%), myalgia (6, 6.2%), limb numbers (4, 4.1%), hepatitis (2, 2.1%) and diarrhea (1, 1.0%).

Associated genotypes for any AE include: HLA-A*0101, A*0301, A*2420, A*2901, A*3201, A*6801, B*5502, HLA-DRB1*0405. Associated genotypes for hepatitis and skin rash include: HLA-A*0101, A*1102, A*3001, A*3103, HLA-B*1501, B*3501, B*5102, B*5604, HLA-DRB1*0404, DRB1*0406, DRB1*1302, DRB1*1405.

Conclusion and Suggestion: Several HLA-typing is associated with AE, but due to the small numbers, it is inconclusive. Most AEs were of mild severity, associations with severity needs to be further investigated.

Keywords: latent tuberculosis infection, adverse events, genotype

(一) 前言:

研究問題之背景與現況: 藥物副作用為潛伏性結核感染治療的重要障礙。近年研究顯示要物副作用(adverse drug reactions, ADR)和基因型有關聯¹。

其中好幾種藥物和 human leucocyte antigen (HLA) 基金的 specific alleles 有相關。例如抗愛滋病毒藥物 abacavir 所產生的 hypersensitivity syndrome 和 HLA-B*5701 有關,allopurinol hypersensitivty 和 HLA-B*5801 有關,抗甲狀腺藥物所產生的 agranulocytosis 和 HLA-B*3802 和 HLA-DRB1*0803 有關係,carbamazepine 所產生的 Steven-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)則和 HLA*1502 有關,flucloxacillin 所造成的肝炎和 HLA-B*5701 也有關係,。

研究目的: 潛伏性結核感染治療使用藥物包括 isoniazid、rifapentine、rifampin,可以產生皮疹、肝炎、及類流感症狀。本研究希望檢測尋找和副作用相關的 HLA 基因型,以期未來能提供為預測副作用產生的工具。

(二) 材料與方法

研究型式: 本研究為前瞻性觀察性研究。

研究地點:台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、花蓮慈濟醫院、 台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院等五家醫院,以前瞻性方式收案潛伏結核感 染個案。

收案之納入條件與排除條件如下:

納入條件

活動性結核病接觸者(主要)或

計畫接受生物製劑治療者 或

計畫接受器官移植者 且

丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且

同意接受潛伏結核感染治療

排除條件

小於 20 歲

孕婦

胸部X光有疑似活動性結核病灶

指標個案有 isoniazid 或 rifampicin 抗藥

(三). 子計畫三

已納入收案的受試者,分離個案治療前與發生副作用時的 DNA,並保存於冷凍櫃,並檢測受試者的 HLA typing 的基因型。

基因型分析法

使用含 potassium EDTA (ethylene diamine tetra-acetic acid)之真空試管 (BD, Franklin Lakes, NJ)抽取受試者約8 mL 血液檢體,經離心處理,收集上層血漿與分層界面的白血球、上清液與白血球置於2 mL 冷凍管中,保存於-800C 冰箱中。檢測時取出儲存於-80°C 冰箱中的白血球解凍,接著使用 QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, California, USA)萃取 DNA。萃取出的 DNA 以 NanoDrop®分光光度計 (spectrophotometer)定量,稀釋為標準濃度後,儲存於-80°C 冰箱中備用。The HLAssure SE SBT Kit (TBG biotechnology)利用核酸檢測方式,提供高解析度的 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1之型別鑑定結果。

分析個案的不同基因的基因型,與發生輕微副作用或是嚴重副作用的發生的 odds ratio,並分析預測能力。

綜合分析並驗證其預測之效能。

(三) 結果

總共155位病人收入研究,共60女性,95位男性,平均年齡54.4±17.5歲。其中位91為接觸者,22位接受類固醇,17位為準移植患者,有18位有風濕免疫疾病。其中45位(29.0%)接受九個月 isoniazid (9H)治療,108位(69.7%)接受三個月 isoniazid+rifapentine(3HP)治療,2位(1.3%)接受4R。共有76位產生副作用(76/155,49.0%),其中66位接受3HP治療,10位接受9H治療。

總共 97 位有抽血以進行基因型檢查,共 41 女性,56 位男性,平均年齡 55.8±16.3 歲。其中位 62 為接觸者,14 位接受類固醇,12 位為準移植患者,有 10 位有風濕免疫疾病。其中 28 位(28.9%)接受九個月 isoniazid (9H)治療,67 位(69.1%)接受三個月 isoniazid+rifapentine(3HP)治療,2 位 (2.1%)接受 4R。共有 55 位產生副作用(55/97, 56.7%),其中 46 位接受 3HP 治療,9 位接受 9H 治療。目前 41 位完成治療,2 位中斷治療。仍追蹤中病人情形為 0 週(2 位)、2 週(15 位)、4 週(12 位)、8 週(23 位)。

共 55/97 (56.7%)有任一副作用產生。常見副作用包括暈眩(26, 26.8%)、

疲倦(20, 20.6%)、噁心(14, 14.4%)、發燒(14, 14.4%)、皮疹(11, 11.3%)或癢(4, 4.1%)、腸胃不適(7, 7.2%)、食慾下降(6, 6.2%)、肌肉痠痛(6, 6.2%)、手腳麻(4, 4.1%)、肝炎(2, 2.1%)及腹瀉(1, 1.0%)。本研究產生嚴重肝炎副作用的有四位,僅兩位有檢測 HLA typing,產生皮疹有 14 位,僅有兩位為 grade 2,11 位參與基因檢測,僅有 1 位 grade2,其餘為 grade 1。

綜合來看,和任一副作用有相關的基因型包括: HLA-A*0101、A*0301、A*2420、A*2901、A*3201、A*6801、B*5502、HLA-DRB1*0405。和肝炎及皮疹相關副作用的基因型包括: HLA-A*0101,、A*1102、A*3001、A*3103、HLA-B*1501、B*3501、B*5102、B*5604、HLA-DRB1*0404、DRB1*0406、DRB1*1302、DRB1*1405。和類流感症狀相關基因型包括 HLA-A*2901、A*3201、B*2704、*5401*DRB1*0405、DRB1*1106、DRB1*1501、DRB1*1502、DRB1*1602。

(四) 討論:

臨床提供藥物治療面臨的最大問題之一就是藥物副作用。大約10%藥物副作用為免疫機制導致²,其中最顯著相關的為基因型為 HLA allele³。由於 HLA allele 的個人之間變異相當大,而研究中副作用產生的少,故要能夠達到統計上有顯著意義的統計功效相當低(low power)⁴。若要能有效的進行藥物基因研究,需要和大的基因型資料庫進行比對統計。目前有的資料庫包括 allele frequency net database⁵, ⑥ 可以提供參考比對。

本研究產生嚴重肝炎副作用的僅四位,而僅兩位有檢測 HLA typing,產生 皮疹有 11 位參與基因檢測,但絕大多數為輕度(Grade 1, 10 位),故難以分析 嚴重度和基因型的相關性。

(五) 結論與建議:

目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現,但數目仍少,有待驗證。HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係進行分析中。

(六) 重要研究成果及具體建議:

目前發現有些 HLA-typing 僅在有副作用者出現,但數目仍少,有待驗證。 HLA-typing 和不同副作用和嚴重度的關係,需要累積更多個案才能進行分析。

(七) 參考文獻:

1. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017;2017:3186328.

- 2. Chen CJ, Cheng CF, Lin HY, et al. A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(6):647-51.
- 3. Alfirevic A, Pirmohamed M. Drug-induced hypersensitivity reactions and pharmacogenomics: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010;11(4):497-9.
- 4. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res* 2015;43(Database issue):D784-8.
- 5. Allele frequency net database. http://www.allelefrequencies.net
 Accessed Nov 14, 2018.
- 6. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 2011;39(Database issue):D913-9.

計畫編號: MOHW-107-CDC-C-114-000104 子計畫四

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

子計畫名稱: 潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析: 從

臨床、生物指標、基因到藥動分析:

子計畫四: 潛伏結核感染治療時血中藥物濃度與嚴重副作用的相關性

年 度研 究 報 告

執行機構:台灣呼吸健康促進協會

子計畫主持人:樹金忠

協同主持人: 林淑文、李志元、陳崇裕

研究人員:何玫樺

執行期間: 2018 年 01 月 01 日至 2018 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考,不代表本署意見,如對媒體發布研究成果 應事先徵求本署同意

一、計畫摘要

1. 中文摘要

研究目的:因為潛伏結核感染本身不是"疾病狀態",在預防性治療中一旦發生嚴重副作用,對醫療雙方都是很大的衝擊!然而,對LTBI治療嚴重的副作用,這對台灣施行全年龄LTBI治療很重要,因對於在高齡族群和多重共病症(co-morbidity)的潛伏結核感染的治療接受者,其血中濃度可能會受到影響而不同,導致造成副作用,但目前仍缺乏很好的預測和監控。

研究方法:針對 LTBI 而需要接受預防性治療的受試者進行多中心的收案,檢測 其血中的藥物濃度,並與臨床因子(包括共病症)和副作用的發生作分析。

主要發現:此研究針對準備接受 LTBI 治療的受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控,發現使用 3HP 的 LTBI 受試者其發生任何副作用的發生率約為 35%,而 Grade 2 以上的副作用則為 19%。在血中濃物濃度的監測下,發現在餐後服用藥物、女性、年齡>40 歲和體重<55kg 等臨床因子會有較高的 RPT 濃度,女性和洗腎共病症則會與較高的 INH 濃度相關。在第二級或第二級以上的用藥副作用的發生,目前發現似乎與 INH 濃度較有關係,發生發燒副作用的受試者會有 RPT 和 INH 代謝速率較慢的情形。

結論及建議:在台灣多醫學中心共同收案,執行LTBI治療的副作用與血中藥物濃度監控分析,可以發現3HP處方,其血中RPT濃度會受到服用藥物與用餐關係、女性、年齡>40歲和體重<55kg等臨床因子會影響,而INH濃度會與女性和有洗腎相關。目前觀察grade 2以上的副作用與INH濃度較相關,而發燒副作用則與RPT和INH代謝速率相關。但此結論需要未來更大規模的治療資料,作為未來的指標參考。

關鍵詞:潛伏性結核病、Rifapentine、isoniazid、藥物動力學、血中濃度

2. 英文摘要

Rationale: The safety issues and serious adverse effects associated with latent tuberculosis infection (LTBI) preventive treatment regimens are of great concern to both physicians and patients, because LTBI itself is not a disease state. Serious adverse effects, which may even fatal, has a great negative impact on both providers and persons receiving the treatment. It is important for Taiwan where LTBI treatment is applied for all age. All clinical relevant factors such as old age and multiple comorbidity may influence drug level and lead adverse effects (AE). However, there are scarce study focusing on monitoring the drug level and discussing the factors influencing the level.

Methods: Subjects who had LTBI and received the preventive treatment were recruited to monitor the blood drug level in multicenters in Taiwan. The clinical factors and AE correlating with the drug level were analyzed.

Results: During the 1st year study period, 35% of subjects received 3HP preventive therapy for LTBI had any degree of AE and 19% had ≥ Grade 2 AE. Under blood drug level monitor, we found that taking pills right after meals, female gender, age > 40 years old, and body weight < 55 Kg were correlated with higher blood level of rifapentine than the corresponding groups. Female gender and those with chronic renal disease requiring dialysis had higher INH blood level. The subjects

with \geq Grade 2 AE had higher INH and its metabolite in blood at 6hr after taking the pills. Those with the adverse effect of fever had slower metabolism rate of rifapentine and isoniazid than the remaining participants without fever during the treatment.

Conclusion: In this Taiwan multi-center study, the rate of \geq Grade 2 AE during 3HP was 19%. Taking 3HP after meal, female gender, age >40 years old, and BW<55Kg will affect the rifapentine blood level whereas female and comorbidity of dialysis influence isoniazid blood level. At present, \geq Grade 2 AE by 3HP seems correlated INH blood level but the adverse effect of fever is associated with slow metabolism rate of rifapentine and isoniazid.

Key words: <u>latent tuberculosis infection, rifapentine, isoniazid,</u> pharmarcokinetics, blood drug <u>level</u>

二、本文

1、前言:

結核在台灣的重要性以及潛伏結核感染治療在目前結核防治的角色

到目前為止,結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一,目前全球有將近三分之一的人口-約為 20 億人-曾有過肺結核的感染。根據世界衛生組織(WHO)最新的資料,在 2016 年,全球有 1 千零 40 萬人發生活動性結核病病,另外有將近一百三十萬人死於結核病(1)。在台灣地區,雖然醫療水準與公共衛生持續的進步,台灣仍然是結核病的流行地區,自從 2006 年台灣地區推行『十年減半計畫』以來,台灣地區結核病的盛行率已經由 2008 年的每十萬人口 62 人下降到 2016 年的每十萬人口 43.0 人 (2),儘管如此,台灣通報的新診斷結核病個案在 2016 年仍有 10,208 人,顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。想要成功的控制結核病,就必須要能夠防止結核菌的傳播,除了早期診斷並有效治療活動性肺結核之外,診斷並治療潛伏性結核病(latent tuberculosis)也是世界衛生組織(World Health Organization,WHO)積極推動的另一個終結結核(End TB strategy)的重要策略 (3),期望將復發成活動性結核"前"的接觸者或高危族群,在潛伏性結核感染的階段就治療,防止後續的發作(reactivation)。

潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時,約有 30%的接觸者會被感染,在所有被感染的病人中,約有 5%的病人會在感染的當下立刻發病,成為原發性的結核病,而剩下 95%的感染者,則成為潛伏結核感染(latnet TB infection, LTBI)的病人,終生大約有 10%的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路,除了與當初接觸時的細菌量有關外,每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色[4]。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織(granulation tissue)內,此時人體處在潛伏感染的狀況,不會立即發病,但肉芽腫內的結核菌並未被消滅,而是處在休眠(dormant)的狀態,在往後的某個時間若身體的免疫功能下降,原本被侷限的

結核桿菌有可能突破肉芽腫組織,發生擴散導致發病,但理論上 90%的潛伏感染患者,其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之,潛伏結核感染是一種免疫學的狀態,病人在胸部的影像學檢查不應該出現肺結核的病灶,呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

潛伏結核感染之治療成效與副作用

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素,其一是病人由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性,其二是病人接受潛伏結核感染治療時可能發生副作用的風險。根據美國 ATS/CDC (4)和 WHO (3)的建議,活動性結核病發病的高風險族群,包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染與愛滋病患、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、胸部 X 光有陳舊性肺結核病灶 (如上肺葉纖維化結節性病灶)、矽肺症、以及使用 TNF-α抑制藥物患者等,完成治療的潛伏結核感染者,可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約 90%以上 (5)。

需特別注意。目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的抹片陽性結核病接觸者,潛伏結核感染預防性治療的藥物組合有多種選擇,目前的主流是使用 Isoniazid (兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg,最高劑量 300mg)治療持續 9個月(9H),除此之外,還有高劑量 Rifapentine(900mg)與 Isoniazid(900mg)兩種藥物合用的"速克伏"處方使用 3個月。速克伏處方的最大優勢是只需要一周一次,治療 12 周,所以一個完整的治療只需要 12 個劑量, 相較傳統的 Isoniazid 9個月需要 270 個劑量,不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多,病人接受治療的服藥順從性困難也會增加許多。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外,另外一個差別是在副作用發生的機會。

在決定是否治療和治療處方之前還需考慮可能的藥物副作用,在預防性治療處方(速克伏療程[三個月每周一次的高劑量 Rifapentine和 Isoniazid治療]、或是九個月每天一次的 Isoniazid 治療),嚴重副作用仍有常 3 - 4%的發生率

(6),這類嚴重的副作用仍是臨床醫師與民眾最擔心的,因為潛伏結核感染本身不是"疾病狀態",一旦發生嚴重副作用,甚至需住院或致命,對雙方都是很大的衝擊! 這樣嚴重的副作用,不論是 i soniazid 導致的嚴重肝炎,或是速克伏相關的過敏或是心臟負荷,目前都是缺乏很好的預測模型,來作治療前評估、治療中的監控或甚至排除治療的條款。這對台灣推動全年齡治療尤其重要,過去治療的經驗(包括了美國以及台灣),對年齡較大、有共病症等的較複雜虛弱 LTBI感染者,是缺乏大規模的調查而有可能有一定的風險的,因為嚴重副作用可能對於在高齡族群、不同種族、多重用藥和多重共病症(co-morbidity)的潛伏結核感染的接受治療者,發生的機會更高,而且接受治療者對嚴重副作用的承受能力也有限。因此,在推動全年齡接觸者潛伏結核感染預防性治療的當下,發展並驗證對其嚴重副作用的預測因子與模型是相當迫切需要的。

潛伏結核感染治療時血中藥物濃度與嚴重副作用的相關性

LTBI 傳統的治療,是以 9 個月每日服用一般劑量的 isoniazid (9H),雖然在一般族群只被報導有約 4% (6),但過去認為與藥物性肝炎相關的危險子主要是**年齡 (>35 歲)** (7),**即便是目前已建議全年齡治療**,大於 35 歲的潛伏結核感染接觸者仍被認為是高風險需要接受常規的肝腎功能檢驗。而年齡大的得到肝炎的原因,較多推論是在肝臟代謝酵素功能衰退而導致血中的藥物濃度增高,進一步使其毒性或副作用機會上升,但目前尚無進一步的在同樣代謝基因型下檢測不同年齡的代謝能力,這在推動年齡大或肝臟機能可能較差的 LTBI 治療時 (不論是9H 或是速克伏處方),是需要被驗證的,可作後續肝炎發生的預測。

另外,在 rifapentine 的使用,過去的臨床試驗研究(6, 8)和藥物動力學 (9)的報導大都集中在美國,而無台灣或亞洲本土的文獻可供參考,在過去台灣 的使用初步經驗,體重較輕但尚未達到指引中需要調整劑量的 LTBI 治療者(如 51Kg),同樣給予 900 mg 的 rifapentine 時,臨床上看到其副作用是較明顯的。 在台灣推動 3HP 全年齡治療的同時,研究其藥物動力學在不同共病症族群中觀察 到的情形,並作後續的劑量可能調整方向,是需要台灣本土的資料作校正的。

目的: 調查接受速克伏處方治療者,在年輕族群與高齡、腎功能不全、其它共病症,其血中濃度與嚴重副作用發生的相關性,以及後續可供調整的建議。

2、方法

五、研究型式:本研究為前瞻性觀察性研究。

六、研究地點:台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、花蓮慈濟醫院、台大醫院雲林分院、高雄榮民總醫院、台中榮民醫院、義大醫院等八家醫院,以前瞻性方式收案潛伏結核感染個案。

七、收案之納入條件與排除條件如下:

納入條件

- 6. 活動性結核病接觸者(主要)或
- 7. 計畫接受生物製劑治療者 或
- 8. 計畫或已接受器官移植者 且
- 9. 丙型干擾素釋放檢測 (IGRA)檢測陽性 且
- 10. 同意接受潛伏結核感染治療

排除條件

- 4. 小於 20 歲
- 5. 孕婦
- 6. 胸部 X 光有疑似活動性結核病灶

八、 研究方法:

7. 所有收案的患者,都將接受胸部 X 光檢查以排除活動性結核病,胸部 X 光表現由各醫院的負責醫師判讀,所有收案的患者在參加研究前都將簽署受試者同意書。所有個案也將依照疾管局建議在開始治療前檢測肝功能(AST, ALT, total bilirubin)、腎功能 (BUN, Cr)、病毒性肝炎指標(HBsAg, Anti-HCV)與血球檢查(WBC, Hb, Plt, DC)等。

8. 潛伏結核感染檢測

本研究所收入的結核病感染者,將被定義為丙型干擾素釋放檢測(Interferon Gamma Releasing Assay, IGRA)檢測陽性,IGRA 使用的試劑為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)。

9. 潛伏結核感染治療

關於潛伏結核感染的治療,經負責醫師說明治療處方的目的與可能副作用後,潛伏結核感染個案原則上由個案自行選擇接受 3HP 或是 9H 的治療處方,但若指標個案為 INH 抗藥則為 4R 處方,若為指標個案 Rifampicin 抗藥則為 9H 處方。選擇 3HP 治療處方的個案,將依疾病管制署規定接受 12 周、每周一次的 Rifapentine (>50kg:900mg, 32.1-50kg: 750mg)與 Isoniazid (15mg/kg,最大劑量 900mg)的合併治療,總共 12 次劑量,個案同時須按照疾管署要求接受潛伏結核感染都治計畫 (DOPT);選擇 9H 治療處方的個案,將依依疾病管制署規定接受 9 個月,每天一次 Isoniazid (5mg/kg,最大劑量 300mg)的單方治療,總治療過程共計 270 次劑量。

對於確定診斷潛伏結核感染但不願意接受治療的個案,我們也將詢問並分析個案不願意接受治療的原因。

潛伏結核感染個案若為結核病接觸者,我們將鼓勵病人盡量加入潛伏結核感染都治計畫(DOPT),若潛伏結核感染個案為計畫接受生物製劑治療者或計畫接受或已接受器官移植者,我們也已經與台北市、新北市、桃園市、雲林縣、高雄市、花蓮縣各衛生局的都治窗口聯繫病人納都事宜,如篩檢後陽性個案由計畫助理至系統協助開案,並通知合作區域衛生局協助篩檢後都治服務等,也都得到正面的回應。讓我們在進行研究的同時,也可以藉此提升LTBI個案照顧的品質。

10. 副作用評估

在治療期間,所有個案不論是使用 3HP 或是 9H 處方,在開始用藥後第二周、第四周、第八周以及之後至少每兩月一次追蹤全血球數量與肝功能指數,直到治療結束。肝炎的定義為肝功能指數(AST, ALT) 大於正常值 5 倍 (無肝炎症狀) 或 3 倍 (有肝炎症狀),或是總膽紅素 (total bilirubin) 大於 3mg/dL。若是個案治療前

肝功能基礎值大於正常值 2 倍,則肝炎定義修改為肝功能指數大於治療前 2 倍。若 是肝功能出現異常,由診治醫師根據醫療常規決定是否暫停用藥或是永久停藥。

除了肝炎副作用之外,我們也將追蹤個案治療過程中出現的其他副作用,包括Flu-like syndrome、過敏反應、頭暈、疲倦、肌肉酸痛、腸胃道不適、皮疹、神經功能異常、精神狀態異常等症狀,由診治醫師決定同時記錄個案因為副作用而用藥中斷或是停藥的比例。

11. 血中藥物濃度檢測

- 1). 分組:根據受試者的意願,作不同抽血點的分組。
 - A. 多點濃度組:在用藥穩定後,抽取服藥後多點的濃度,作藥物動力學分析,約招募10人,為同次用藥後接受抽取用藥後6小時與24小時的血液檢體,作藥物濃度檢測。
 - B. 單點濃度組:針對所有其它的受試者, 在用藥穩定後,抽取服藥後濃度單點藥物濃度(6小時或24小時),作臨床分析。
- 2). 在治療開始二週後, 多點組 會抽取服藥後6、24小的血液檢體(約8m1/次); 而 單點組 只抽取服藥後一個時間點(前後0.5小時以內)的血液檢體(約8m1)。
- 3). Rifapentine、25-deacetyl rifapentine和 soniazid、acetyl-isoniazid 血中濃度檢測。本研究將使用 mass spectrometry system 偵測藥物和其代謝物的血中濃度(簡述如下)。

The liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry system (LC-ESI/MS)

The LC conditions were performed using an Agilent 1290 UPLC system equipped with quaternary solvent pump, an auto-sampler, a sample reservoir, and a column oven. An Agilent ZORBAX Eclipse Plus

C18 2.1×100mm (1.8 μ m) column (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) was employed as the separation compounds. The mobile phase was composed of 5 mM ammonium acetate (solvent A), and 0.1% formic acid in 90% acetonitrile (solvent B) with a flow rate of 0.4 mL min-1. The linear gradient was used from 1% solvent B to 95% within the first 6 min. Isocratic elution with 95% solvent B was maintained for 6-7 min. The sample reservoir and the column oven were maintained at 4 °C and room temperature (25 °C), respectively. The injection volume was 5 μ L.

The mass spectrometric analysis was performed using an Agilent 6460 triple quadrupole system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). The positive electrospray ionization mode was utilized with the following parameters: dry gas temperature of 350 °C, dry gas flow rate of 11L min-1, nebulizer pressure of 50 psi, sheath gas temperature of 350 °C, sheath gas flow rate of 11L min-1, nozzle voltage of 0 V, capillary voltage of 3500 V. The data gathered for the transition pairs, and collision energy (CE) of the four target compounds and their four isotopes (isoniazid, acetyl-isoniazid, rifapentine, desacetyl-rifapentine, rifampicin and rifabutin) are listed in Table 1.

- 4). 整理了解 isoniazid 與 rifapentine 在台灣人代謝的相關藥物動力曲線。
- 5). 在副作用發生前或當下的藥物血中濃度,與發生輕微副作用或是嚴重副作 用的發生的相關性,並分析預測能力。

12. 統計分析

臨床資料之類別變項將以 Pearson's chi-square 或 Fisher's test 檢定分析,連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析,使用 Logistic regression model。所有的分析皆以 p value < 0.05 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

3、執行過程以及成果

1). 設立

本計畫(MOHW-107-CDC-C-114-000104 子計畫四)的子計畫四,目標為調查 LTBI 感染病人接受預防性治療者,在比較一般接受治療者 (general TB contact) 與高齡、腎功能不全、多共病症 (如肝病或移植者),其血中藥物濃度與嚴重副作用發生的相關性,以及後續可能可供調整的建議。

本研究進行的方式,是招募 Quanti-FERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)陽性者(意指代表潛伏結核感染 [Latent tuberculosis infection, LTBI]),經醫師評估適合 LTBI 治療,並經解釋同意後開始進行 LTBI 治療的病人,收案後追蹤並評估副作用的情形。此研究案在本醫院倫委會通過後 (台大醫院倫委會案號: 201709038RINB,附件一),開始執行。

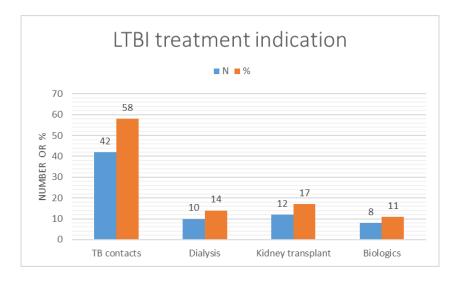
2). 受試者招募成果

於 2018 年 1 月開始進行潛在受試者說明及招募,徵詢潛在受試者意願,有意願者則進一步邀請到 LTBI 門診諮詢,同意者簽署試驗同意書後接受相關研究流程安排。目前已收案 72 人,目前以已收案的受試者接受的處方來看,包括了49 位 使用 3HP 療程; 和 21 位接受 9H 療程,和 2 位接受 4R 療程。

3). 目前篩檢的初步情形

已收案的受試者,依治療處方分為 3HP 組 (n=49)、9H 組 (n=21)與 4R 組 (2位),其年齡 (56.9 [SD: 16.5] vs. 51.1 [15.4] vs 40.5 [27.6] years, p=0.195 by One way ANOVA) 在三組是沒有差異的,而男性選擇 3HP 處方的有 24位(71%)、9位選擇 9H 處方 (27%) 和 4R 1(3%) (p=0.822 by Chi square test)。 其中治療 LTBI 的組別,包括了 42位是接觸者 (58%),腎衰竭接準備或已接受腎臟移植後受試者有 22位 (31%),有使用免疫製劑的共 8位 (11%) [其中 4 位是類風溼關節炎的病人](圖一)。

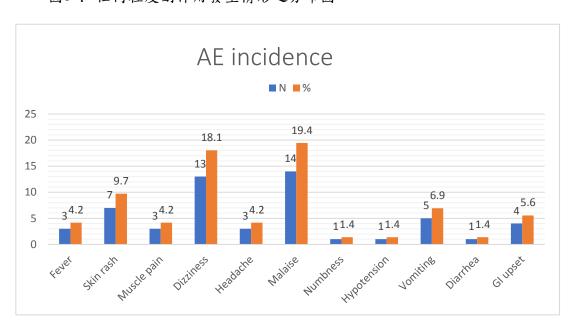
圖一. 接受 LTBI 治療的組別分布。



4). 目前副作用發生的情形

目前在治療後2周追蹤時,全部有收案藥物濃度的72位受試者,共有29位發生任何程度的副作用(40%)(分布如圖二),其中大於等於Grade2以上的有10位(14%)(圖三),大於等於Grade3以上的有4位(6%)。

圖二. 任何程度副作用發生情形之分布圖。



其中有 4 位因為 3HP 藥物>grade 2 副作用,第一位是因嚴重嘔吐影響進食,

且不願意接受調整到不同處方而中斷治療; 第二位是有低血壓的情形; 另外二位則是發燒、全身無力而影響生活功能,後面三位則是經解釋後並給予症狀治療後完成治療。

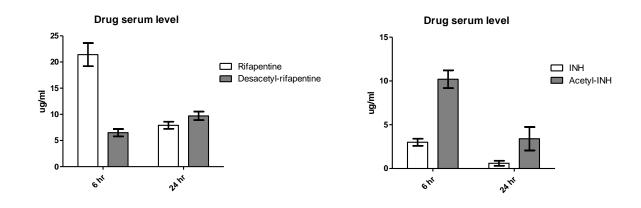
篩檢 3HP 病患的血中 Rifapentine 和 isoniazid 以及代謝物的情形

目前對於 72 位接受治療且有收案監測血液濃度的病人,其中有 32 人檢驗 其服藥後血液中 6 小時 rifapentine (RPT)以及代謝物 desacetyl-rifapentine (d-RPT) 的濃度; 17 人檢驗其服藥後血液中 24 小時 RPT 以及代謝物 d-RPT 的 濃度(圖三 A); 21 人接受 6 小時血中 isoniazid (INH) /acetyl-isoniazid (acetyl-INH) ,以及 18 人接受 24 小時血中 INH /acetyl-INH (圖三 B)。

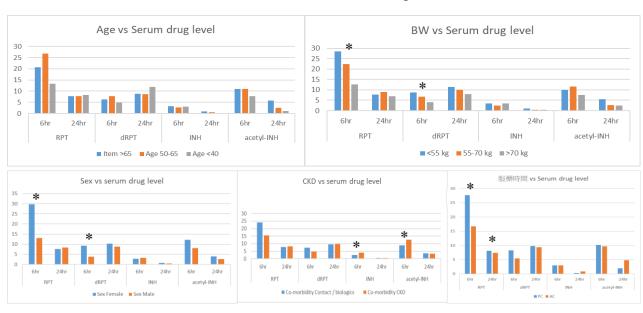
目前可對應過去的文獻,RP T的 peak 是約在 6 小時,而 dRPT 代謝物是在 24 小時左右才到 peak;另一方面,以 6 小時來看 INH 則已過了 peak,可能看到 相對濃度以及後續代謝速率的變化。

圖四. 服藥後的血液中(A) Rifapentine 以及代謝物 Desacetyl-rifapentine 和(B) isoniazid 和 acetyl-isoniazid 藥物濃度分布曲線

(A) (B)



5). 與Rifapentine和 isoniazid 血中濃度相關的臨床因子

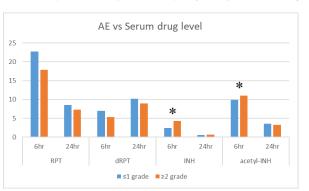


圖四、各臨床分組與血液中藥物濃度的變化。(*:p<0.05)

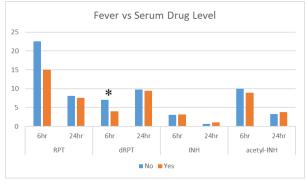
Abbreviation: BW, body weight; CKD, chronic kidney disease

6). AE 與 Rifapentine 和 isoniazid 血中濃度相關性

另外,對於有大於 Grade 1 的藥物副作用的受試者,其服藥後 RPT 藥物濃度似乎有較低的趨勢,但未達統計顯著意義,而 isoniazid 6 小時和 24 小時血中濃度是較無明顯副作用組 (≤ Grade 1 AE) 來得高的,而 24 小時 acety1-INH 在 CKD 組則是較低的; 針對發燒的副作用,似乎 RPT 在服藥後 6 跟 24 小時的血中濃度都較低,對於 malaise 副作用則與藥物濃度沒有直接的相關性,但目前個案數仍不足,需要後續的印證與討論。



圖五、副作用發生與藥物濃度的相關性。(*:p<0.05; AE, adverse effect)



7). 與Rifapentine 代謝速率相關因子

上述與 RPT 濃度相關的因子,與 RPT 有代謝速率可能有相關的因子,包括了女性較低 (0.047 vs 0.024 K/hr, p=0.073 by Mann-Whitney U test),而年齡、腎功能、體重似乎沒有相關性。而發燒的副作用與較慢的 RPT 代謝率有相關 (0.040 vs 0.006 K/hr, p=0.061)。

與 INH 濃度代謝速率可能有相關的因子,包括 CKD 洗腎會較低 (0.16 vs 0.07 K/hr, p=0.021),BW <55kg 較低 (0.18 vs 0.07 K/hr, p=0.023),發燒 副作用與較慢的 INH 代謝率也有相關(0.12 vs 0.03 K/hr, p=0.038)

8). 初步計畫的發表成果

目前初步的結果,已整理後投稿到 2018 年度的亞太胸腔醫學年會以及 2019 年的 APRC 亞太防療大會。

4、討論

此研究針對準備接受 LTBI 治療的潛在受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控,發現使用 3HP的 LTBI 受試者其發生任何副作用的發生率約為 35%,而 Grade 2 以上的副作用則為 19%。在血中濃物濃度的監測下,包括服用藥物的時間點、年齡、體重、性別、慢性腎衰竭皆會影響血中的藥物濃度。而前四者主要觀察到與 RPT 的藥物濃度有關,而後二者則發現與 INH 的藥物血中濃度有關;而第二級以上(含)的 AE 的發生,目前發現似乎與 INH 濃度較有關係。RPT 的代謝速率,目前發現女性與發生發燒副作用的受試者會有較慢的情形,而 INH 的代謝速率,性別、洗腎、體重與發燒副作用有相關性。

關於臨床影響 RPT 藥物濃度的因子,服藥時間對 RPT 吸收的影響,過去了解與食物一起服用,會增加 33%到 86% (9)。在本研究中,也發現類似的結果,在 PC 使用藥物的 24hr AUC 會比 AC 使用高 (394.4 vs 209.4, p=0.036),而且相差了 46%,顯示著治療者若有需要可改成空腹使用 3HP,可能減少 RPT 的相關副作用。另外,過去了解,女性是使用抗結核藥物時,發生副作用 (包括肝炎)的一個重要相關因子(10),而對於 RPT 來說,這個研究也印證了之前的研究(11),女性使用 RPT 體內的濃度會較男性高,但明確的原因 (包括基因層次)一直未被證實,需要後續的研究輔助。

在過去的研究中,年齡和體重並不會影響 RPT 的藥物動力曲線(11),但過去使用 weekly RPT 的經驗族群都偏年輕和正常體重,而在目前的研究中可能是有年齡大或是體重輕(<55kg),因而有顯示出年齡<40 歲的族群有可能其 Cmax of RPT 濃度較低,而體重<55kg 族群,24hr 的 RPT 和 dRPT 濃度都較正常體重或過重者來的較高,雖然目前的收案個數較少,但是因為目前治療 LTBI 的全年齡治療策略下,這個議題是值得我們後續的第二年計畫深入探討的。

慢性腎衰竭,目前的收案人數約10人,可以看到與RPT的影響並不至顯著, 而卻是與INH的濃度和代謝物較有顯著的相關性,造成24hr INH和代謝物是在 CKD 洗腎組中是較正常腎功能組有高的血中濃度,雖然INH本身是經肝代謝的藥 物,不過CKD 是會減少肝臟 Acetylation 的酵素功能(12, 13),進而減緩 INH 在 體內的代謝速率,增加其血中濃度。

而目前看目 AE 的情形,發生與 INH 較有顯著的關係,可能會與目前的收案中有 1/3 是 CKD 洗腎的病人,因為影響整體的結果,需要小心判讀。而 RPT 和 INH 的代謝速率,在有發燒副作用的病人是較緩慢的,這顯示出發燒這類似過敏性的副作用,可能與 INH 和 RPT 的代謝速率有關,可以用來當作監控。

本研究的限制主要在第一年的研究中是人數尚屬較少,各次分組或情形都屬較不易分析出統計結果,尚無法下肯定的結論;另外,在抽血的時間點,只有二個時間,對於整體的 AUC 是以估算的方式,可能會有偏差;第三是在抽血時間點統一採取 6 與 24 小時,對 INH 的 peak 濃度 (約 3 小時),沒有直接的觀察。

總結來說,在台灣多個醫學中心共同收案,執行LTBI治療的副作用與血中藥物濃度監控,可以發現 3HP的使用,在餐後服用藥物、女性、年齡>40歲和體重<55kg 等臨床因子會有較高的 RPT 濃度有關,而女性和有洗腎病史則會與較高的 INH 濃度相關。發生 grade 2以上的副作用目前整體與 INH 濃度相關,而發生發燒的副作用可能與 RPT和 INH的代謝較慢相關。

5、結論與建議

- 7) 在台灣多個醫學中心共同收案,執行 LTBI 治療的副作用監控,可以發現 3HP 的使用且有參加血中藥物濃度檢測的受試者,發生任何副作用的發生 率約為 35%,而 Grade 2以上的副作用則為 19%。
- 8) 在餐後服用藥物、女性、年齡>40 歲和體重<55kg 等臨床因子會有較高的 RPT 濃度有關。
- 9) 女性和洗腎病史則會與較高的 INH 濃度相關。
- 10)發生 grade 2以上的副作用目前整體與較高 INH 濃度相關。
- 11)發生發燒的副作用可能與 RPT 和 INH 的代謝速率較慢相關。

6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

此研究針對準備接受 LTBI 治療的潛在受試者進行副作用觀察以及血液藥物濃度的監控,發現使用 3HP 的 LTBI 受試者其發生任何副作用的發生率約為 35%,而 Grade 2以上的副作用則為 19%。在血中濃物濃度的監測下,包括服用藥物的時間點、年齡、體重、性別、慢性腎衰竭皆會影響血中的藥物濃度。而前四者主要觀察到與 RPT 的藥物濃度有關,而後二者則發現與 INH 的藥物血中濃度有關;而第二級以上(含) 的 AE 的發生,目前發現似乎與 INH 濃度較有關係。 RPT 和 INH 的代謝速率,目前發現發生發燒副作用的受試者會有較慢的情形。但此結論需要未來更大規模的治療資料,作為未來的指標參考。

7、參考文獻

- 1. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
- 2. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2017. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2017.
- 3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, A DG, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR, Jr., Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lonnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandevelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J 2015; 46: 1563-1576.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-51.
- 5. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-1170.
- 6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Jr., Chaisson RE, Team TBTCPTS. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-2166.

- 7. Kopanoff DE, Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
- 8. Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, Mosher A, Samuels M, Vernon A, Tuberculosis Trials Consortium CfDC, Prevention AG. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1526-1530.
- 9. Weiner M, Savic RM, Kenzie WR, Wing D, Peloquin CA, Engle M, Bliven E, Prihoda TJ, Gelfond JA, Scott NA, Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Burman WJ, Sterling TR, Villarino ME, Tuberculosis Trials Consortium PTBPG. Rifapentine Pharmacokinetics and Tolerability in Children and Adults Treated Once Weekly With Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3: 132-145.
- 10. Shu CC, Lee CH, Lee MC, Wang JY, Yu CJ, Lee LN. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 934-939.
- Weiner M, Bock N, Peloquin CA, Burman WJ, Khan A, Vernon A, Zhao Z, Weis S, Sterling TR, Hayden K, Goldberg S, Tuberculosis Trials C. Pharmacokinetics of rifapentine at 600, 900, and 1,200 mg during once-weekly tuberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1191-1197.
- 12. Nolin TD, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 898-903.
- 13. Kim YG, Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim S, Lee JS, Han JS, Cha YN. Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 612-620.

三、附錄

附件一、研究案倫委會持續審查通過函

國立臺灣大學醫學院附設醫院 函

地 址:臺北市中山南路7號

聯絡人: 陳依煜

電 話: 23123456 分機 63595

受文者:如行文單位

發文日期:中華民國106年10月25日 發文字號:校附醫倫字第1063705411號

速別:普通件

密等及解密條件或保密期限:

附件:無

主旨:有關台端所主持之「潛伏結核感染治療的安全性與嚴重副作用預測因子分析: 從臨床、生物指標、基因到藥動分析/Analyzing the safety and predicting the serious adverse effects in preventive treatment for latent tuberculosis infection: from clinical features, biomarkers, genetic background to pharmacokinetics」(本院案號:201709038RINB)純學術臨床試驗/研究案,符合簡易審查條件及研究倫理規範,通過本院B研究倫理委員會審查,同意核備,並提第99次會議報備追認,請查照。

說明:

- 一、本臨床試驗/研究核准之有效期限自發文日起1年,計畫主持人應於到期前3個月至6週向本會提出持續審查申請,本案需經持續審查,方可繼續執行,且於填報持續審查/結案報告前須先至研究倫理委員會PTMS系統登錄第一位個案收案時間。
- 二、本臨床試驗計畫若需變更、暫停執行、中途終止或結束時,主持人應向本會提出審查申請。計畫主持人並須依國內相關法令及本院規定通報嚴重不良反應事件及非預期問題。
- 三、本院研究倫理委員會同意之文件版本日期如下:

第1頁 共3頁

35

- (一) 臨床試驗/研究計畫書:2017/9/13。
- (二)中文摘要:2017/9/13。
- (三)受試者說明及同意書:2017/10/12。
- 四、本院研究倫理委員會的運作符合優良臨床試驗準則及政府 相關法律規章。
- 五、依據赫爾辛基宣言、世界衛生組織及International Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)的規定, 所有"臨床試驗案"應於公開網站登錄。且ICMJE規定,完 成登錄者才能發表研究結果。
 - (一)計畫主持人請於招募第一位受試者前,在本院研究倫理委員會Protocol Tracking and Management System (PTMS)系統首頁下載本計畫之Clinicaltrials.gov XML 檔案,並連結美國National Institutes of Health網站https://register.clinicaltrials.gov,使用本院專用帳號,進行上傳登錄。(登錄步驟指引請見本院研究倫理委員會行政中心網站>教育訓練>臨床試驗計畫案登錄;登錄所需時間約60分鐘。)
 - (二)本院已向美國National Institutes of Health(NIH) ClinicalTrials.gov網站申請本院專用帳號,供本院 計畫主持人(PI)登錄所主持之臨床試驗研究計畫,登 入網頁之帳號及密碼如下列:
 - 1 \ Organization : NTaiwanUH
 - 2 \ User Name : NTUH
 - 3 Password: 99NTUH99
- 六、計畫主持人及研究團隊應遵循之相關研究倫理規範,請參 閱研究倫理委員會網頁http://www.ntuh.gov.tw/RECO,並 遵照執行;臨床試驗執行期間,請確實依據「人體研究 法」、「研究用人體檢體採集與使用注意事項」之相關規 定辦理;並請計畫主持人保存所有文件備查。

THE REAL PROPERTY.

第2頁 共3頁

七、凡執行本院研究倫理委員會(REC)通過之臨床試驗或研究

八、前述提及之「嚴重不良事件及非預期問題通報須知」、 「臨床研究重要訊息通知單」、「台大醫院臨床試驗/研究 參與者須知」及「受試者知情同意過程記錄格式」表單請 至本院研究倫理委員會網頁下載,並請依計畫需要辦理應 辦事宜。

正本:內科部 樹金忠 主治醫師副本:研究倫理委員會行政中心



红

線

第3頁 共3頁

附件二、2018 亞太胸腔醫學年會口頭報告接受函

Dear Chin-Chung Shu,

On behalf of the Scientific Committee of the 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2018), we are pleased to inform you that your abstract entitled "The adherence and adverse effect of using preventive therapy for latent tuberculosis therapy among kidney transplant candidates" has been accepted for Oral PRESENTATION at APSR 2018. All the information you submitted will be published in the special supplement of high-ranking journal – *Respirology*, the official scientific journal of the APSR and APSR 2018 materials.

Reference Number: 0956

Abstract Title: The adherence and adverse effect of using preventive therapy for latent tuberculosis therapy among kidney transplant candidates

Presenting Author

First Name: Chin-Chung

- Last Name: Shu

CONFIRMATION OF ATTENDANCE AND REGISTRATION TO THE CONGRESS

To be presented in the APSR 2018 and be published in the Congress Proceedings, the presenting author of an accepted abstract is required to register for the Congress at the full rate and complete the payment before 15 August 2018 (GMT+8). For authors with multiple accepted papers, one registration is valid for up to 3 papers.

Please notify the Congress Abstract Submission Office immediately if any changes on the presenting authors. Details of your presentation schedule will be provided soon.

HOTEL ACCOMMODATION

Book your hotel as early as possible since availability may be limited in some hotels. For more information, please visit: https://www.apsr2018.com/Page/Index/43

INVITATION LETTER

Individual requesting invitation letter should reach the Congress Registration Office at register@apsr2018.com once complete online

registration and full payments. The invitation is intended to help potential participants obtain a visa but not imply any financial support nor offer a guarantee that the abstract will be accepted.

FURTHER INFORMATION

Visit <u>www.apsr2018.com</u> for further information regarding the Congress or contact us with any questions or concerns you might have.

We look forward to seeing you this November in Taipei! Yours sincerely,

Chong-Jen Yu

President, APSR 2018

Vice Superintendent, National Taiwan University Hospital

Inn-Wen Chong

Chair of Scientific Committee, APSR 2018

Professor of Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital

APSR 2018 Abstract Submission Office

c/o Elite Professional Conference Organizer

Letitia Chen

Tel: +886-2-2798-8329 ext. 30

Email: paper@apsr2018.com

Web: https://www.apsr2018.com/