

6 個月結核短程治療處方 BPaLM

衛生福利部 胸腔病院
簡順添 醫師

前言

多重抗藥性肺結核病（MDRTB）的傳統治療，可分為加強期及持續期，加強期須使用至少4-5種有效藥物，最好含針劑至少6個月或至痰培養陰轉4個月，之後持續期使用至少3-4種藥有效藥物，總療程須至培養陰轉約18個月（15-21個月）。因副作用多，治療時間長，一向完治率均不高，使用加強版都治（DOTS-PLUS），完治率可推至80%左右。治療結果不如預期，治療過程艱辛，究其原因在於治療時間過長，導致副作用增加，病人失落率和死亡率也跟著上升，所以全世界均在尋找新的治療處方。因新的抗結核藥物出現，如Bedaquiline、Delamanid、Pretomanid、Linezolid、Clofazimine，均呈現不錯的殺菌力和滅菌能力，加上針劑使用的不方便和高副作用考量，所以出現很多種全口服短程治療處方，其中以世界衛生組織最新推薦的BPaLM6個月處方，可能最為方便使用，台灣疾病管制署也大力推廣此處方。由於大家經驗仍是有限，所以整理一下世界衛生組織於2022年所推出的最新抗藥性結核治療指引，供大家參考。

WHO 建議 1.1

對於 MDRTB / RRTB 的治療，世界衛生組織建議使用6個月（26週）bedaquiline、pretomanid、linezolid（600 mg）和 moxifloxacin（BPaLM），而非9個月或18個月的治療處方。

由於 bedaquiline、pretomanid、linezolid 之抗藥性並不常見，故一開始即可使用 BPaLM 處方，之後再等

待 moxifloxacin 的抗藥結果，如果抗藥，則可改為 BPaL 處方6-9個月。原 Nix-TB 試驗，BPaL 是使用 Linezolid 1200mg QD，但在 ZeNix 試驗後，美國 CDC 已建議將 Linezolid 劑量從 1200mg QD 降為 600mg QD，所以如果之後發現是 moxifloxacin 抗藥，應可直接繼續 BPaL 處方，不用更改 Linezolid 劑量。

適用對象

為 MDR/RRTB，即使是 pre-XDR，即 fluoroquinolone 抗藥也是適用。對於一般肺外結核仍適用，但不建議使用中樞神經結核，骨結核和瀰漫性（粟粒性）結核。年齡須大於等於 14 歲。HIV 患者也可使用，且不需考量 CD4 值。對於 Bedaquiline、pretomanid、Linezolid 有抗藥疑慮者，則不建議使用，如使用該類藥物（含 delamanid）超過一個月且無法排除續發性抗藥可能者。適用對象中並未排除嚴重肺結核者，但排除嚴重肺外結核，應該是因為缺乏臨床試驗證據。對於懷孕和哺乳者不建議使用，因 pretomanid 對胎兒，嬰幼兒的安全性仍未知。使用 BPaLM 處方的女性，建議須避孕。若懷孕，則須中止 BPaLM 治療，改用其他處方。

由於 ZeNix 和 TB-PRACTECAL 排除某些族群病人，故這些人的安全性資料不足。如有心臟疾病者，如 QTcF 大於 450ms，曾有心因性暈厥，有嚴重心率不整者，有先天性 QT 延長，torsade de pointes (tdP) 或家族史，心博過慢，有心肌疾病者。非不能使用，但須小心使用。因 bedaquiline、moxifloxacin 會有 QT 延長的嚴重副作用，但造成死亡的機成仍是少見。肝硬化 Child-Pugh C 者，可能不適用。

Linezolid 副作用監測和是否能全程使用及中斷的處理方式，應該是 BPaLM 處方能否繼續或完成治療的關鍵。由於 Linezolid 有骨髓抑制和永久神經毒性的嚴重副作用，故治療中的病人須小心監測，尤其是原來血紅素小於 8g/dL 和血小板小於 75,000/mm³者。對於身體質量指數 BMI 小於 17kg/m²者，須小心監測副作用。基礎肝功能大於正常上限值 3 倍以上者，可能不適合 BPaLM 處方，因 bedaquiline 和 Pretomanid 都有肝功能異常的副作用。世界衛生組織此本指引也有提及。對於嚴重疾病而瀕死病人，可能採取保守療法和症狀治療。依胸腔病人治療經驗，勉強治療，可能加速這些瀕死病人死亡，實是醫者心中之痛。

藥物交互作用：

Efavirenz 會加速 bedaquiline、pretomanid 代謝，故有使用此類藥物的 HIV 病人須小心。Linezolid 有血清素症候群的危險，併用抗精神科有關血清素之藥物如 sertraline、fluoxetine 須小心。併用會造成 QT 延長的藥物須小心。CYP3A4 的抑制會造成 bedaquiline 濃度太高，增加 QT 延長風險，如 macrolide 和抗黴菌藥物。CYP3A4 的誘發劑會造成 bedaquiline 濃度不足，影響治療效果，如 rifampicin、phenytoin。若須使用 macrolide，建議使用 azithromycin，以減少藥物交互作用。

如果因副作用無法持續完整 BPaLM 處方，只好轉進到9個月的短程處方或傳統以個人為設計的18個月以上的長期處方。

處方組成及治療時間：

原則上 BPaL 和 BPaLM 的藥物都須全程使用。使用 BPaL 或 BPaLM 在4個月或6個月仍陽性，則須延長治療至9個月。儘量避免停用所有藥物超過7天，超過者須補足，6個月療程者須7個月補足，9個月療程須10個月補足。

治療處方及劑量：

BPaLM 的治療處方為 pretomanid 200mg QD，moxifloxacin 400 mg QD，不建議將 moxifloxacin 改成 levofloxacin，因無實驗證據。Bedaquiline 可採取兩種處方：1. Bedaquiline 400mg QD 14天，之後200mg 每週三次。2. 200mg QD 共8週，之後100mg QD。Linezolid 建議為600mg QD，如果可以則全程使用600mg，如果有副作用，則可降為300mg QD，或短暫停藥，但不建議長期停藥，建議600mg QD 最好至少能使用超過9週。BPaL 處方劑量與 BPaLM 相同。

治療時間：

雖然 BPaLM 的實驗設計是24週，但治療建議仍是6個月（26週）。如果 moxifloxacin 無法使用，則須延長至9

個月（39週），如果在第4個月或第6個月痰培養未陰轉，則延長治療至9個月，醫師也可根據臨床症狀的改善與否，決定是否延長至9個月。全部藥物中斷不可超過連續14天，總中斷日數不得超過28天，中斷日數須補足。否則即須換成其他處方。

對於 Linezolid 劑量與副作用處理：

最常停藥的原因是貧血和週邊神經炎。若有視神經炎，3級及4級週邊神經炎，則須停藥。貧血，血小板下，2級週邊神經炎可降低劑量至300mg QD，中間可暫停7-14天。嚴重貧血則須輸血或使用紅血球生成素。依 ZeNix 和 TB-PRACTECAL 試驗，90% 的治療者可完成大於75%的療程和預定劑量。依 Nix-TB 試驗統計600mg QD 和1200mg QD 造成嚴重週邊神經炎的機會是5%對19%，嚴重貧血是1%對15%

處方調整：

該如何調整處方，目前僅根據 NixTB，ZeNix，TB-PRACTECAL 來推論，WHO 有建立一個 BPaLM 的討論平台來累積臨床經驗。一般原則是 bedaquiline、Pretomanid 均無法停藥或調整劑量。Moxifloxacin 若無法使用，則改成 BPaL 處方。Linezolid 可調整劑量，但在治療的前9週最好須維持600mg QD，之後可改300mg QD。完

成治療前8週，可容許沒有 linezolid。如果違反上述條件，皆算 BPaLM 處方無法續用，須改處方。另符合下兩項，也是 BPaLM 處方失敗：停止所有藥物連續2週，或累計停藥4週以上。到底 Linezolid 可停止多久，指引中並無明示，可能是不宜超過6-8週。

BPaLM 的治療結果分析：如表一

BPaLM 處方主要來自於 TB-PRACTECAL 研究，其使用的 Linezolid 劑量與 Nix-TB 和 ZeNix 的 BPaL 處方不盡相同。納入的人數都很少，成功率均大於80%，高於傳統治療處方。復發率亦不高，大多小於5%。收案年齡中位數為 NixTB 35歲 (17-60)，ZeNix 36歲 (30-44)，TB-PRACTECAL 32-37歲 (15-72)，年齡偏年輕。Grade 3 以上的副作用佔 20-50%，仍是極高。

表一 BPaL/BPaLM 治療臨床試驗結果

試驗 (人數)	處方及治療時間	Linezolid 劑量與時間	治療成功率	副作用 >Grade3	復發率
NixTB (109)	BPaL 26週	1200mg QD 26週	90%	57%	1.8%
ZeNix (45)	BPaL 26週	1200mg QD 26週	93%	31%	0-4.4%
ZeNix (46)	BPaL 26週	1200mg QD 9周	89%	24%	4.3%
ZeNix (45)	BPaL 26週	600mg QD 26週	91%	20%	2-4%
ZeNix (45)	BPaL 26週	600mg QD 9周	84%	14%	2-4%
TB-PRACTECAL (60)	BPaL 24週	600mg QD 16週， 300mg 8週	77% (88%) *	22%	5-6%
TB-PRACTECAL (62)	BPaLM 24週	600mg QD 16週， 300mg 8週	89%	19.6%	0%
TB-PRACTECAL (64)	BPaLC 24週 **	600mg QD 16週， 300mg 8週	81%	32%	2%

*modified intension to treat 77% , per-protocol 88% ** BPaLC : C Clofazimine

結論與討論

BPaLM 處方比照 BPaL 治療對象，應可應用於 MDRTB、RRTB、pre-XDRTB，一線藥物無法使用的困難個案，美國 CDC 即如是建議。美國 CDC 建議 BPaL 在第8週治療反應不佳，即可延長至9個月 (39週)，筆者認為 BPaLM 應該也可採同樣策略，對於困難治療個案，應可給與 BPaLM/BPaL 處方。

此治療建議根據3個試驗，總人數約400多人，可能無法代表各種型式病人，尤其是多共病病人和心率不整病人，三個試驗大多排除心率不整病人，QTcF 大於450msec 和使用會使QTc 延長藥物的病人。收案年齡中位數約35歲，很少高於65歲。相較於台灣，多為高齡和多共病病人，是否能有好的結果，仍未可知。

BPaLM 處方的強度應是可信任，四種藥物均有接近INH的殺菌能力，和不錯的滅菌能力，重點還是在於副作用是否有辦法處理。另對於嚴重的病人，是否有同樣的效果，仍缺乏次族群分析，須累積更多經驗。如何選擇適當的病人，對臨床醫師仍是極大挑戰，但已是MDRTB治療的一大曙光。

參考資料

1. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2020;382(10):893–902.
2. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-23.
3. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2331-2343.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>. Accessed March 31, 2023.