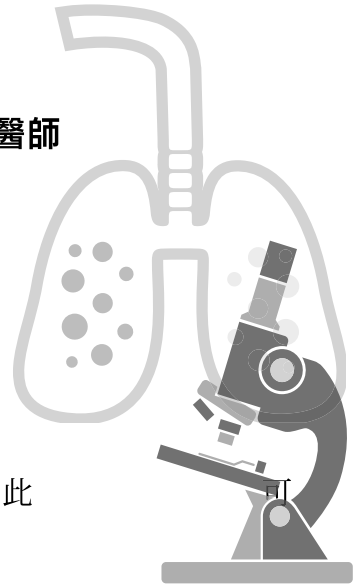


Rifapentine 用於活動性結核病治療的臨床研究

◎馮嘉毅／台北榮民總醫院胸腔部呼吸感染免疫科醫師

Rifapentine(RPT) 是一種屬於 rifamycin 類的抗生素，對結核分枝桿菌有高度的感受性，其作用機轉與大家熟悉的 Rifampin(RIF) 類似，都是藉由抑制結核菌的 RNA polymerase 來達到殺死結核菌的效果。但與 Rifampin 相比，Rifapentine 最小抑菌濃度較低，半衰期也較長 (14-15 小時 vs. 2-3 小時)，因此以一週給藥一次的方式用藥。



2011 年發表在 NEJM 的 PREVENT TB 研究，證實了三個月的 RPT + Isoniazid(INH) 處方 (3HP) 與九個月的 Isoniazid 處方 (9H) 相比，有類似的療效、較高的服藥順從性、與較低的肝毒性，台灣地區自 2016 年疾病管制署推行“潛伏結核全都治”的政策以來，3HP 的治療處方已經廣泛運用在台灣地區的潛伏結核感染治療，但是 Rifapentine 對於活動性結核病治療的角色，與臨床研究的療效證據如何，可能是大家相對比較不熟悉的，也是本文介紹的重點。

與 Rifampin 相比，有關 Rifapentine 用於活動性結核病治療的臨床研究相

對有限，治療的人數一般也較少。第一個比較大型的臨床研究是由 Tam 等人在 1998 年所發表在香港進行的研究，該研究收入 592 位新診斷培養陽性的肺結核病人，標準治療組與實驗組在前兩個月的加強期都是使用一周三次的 INH + RIF + Streptomycin (SM) + Pyrazinamide (PZA)，而在後四個月的持續期則是分成三組：

標準治療組

使用一周三次的 INH + RIF，實驗組 1 使用一周一次的 INH + RPT，實驗組 2 則是每三周給兩次的 INH+RPT (模擬服藥順從性不良的病人)，所有的病人追蹤五年觀察復發的情形。

研究結果顯示

標準治療組復發率是 4.1%，實驗組 1 的復發率是 8.9%，實驗組 2 的復發率是 10.4%，使用 Rifapentine 的實驗組的復發率顯著高於使用 Rifampin 的標準治療組 ($p=0.04$)，而且大部分復發發生在前六個月。

因為這個研究使用的 Rifapentine 劑量是 600 mg，因此作者認為 Rifapentine 的劑量不足可能是 Rifapentine 組有較高復發率的原因之一。

第二個使用 Rifapentine 治療活動性結核病的研究

由 Benator 等人在 2002 年所發表在美國與加拿大進行的研究，這個研究收入了 1004 位培養陽性的肺結核病人，這些受試者都是 HIV 陰性、且無結核菌抗藥性的病人，標準治療組與實驗組在兩個月的加強期都是使用一天一次 INH + RIF + PZA + EMB (或 SM) 處方，而在四個月的持續期，標準治療組是使用一周兩次的 INH + RIF，實驗組則是使用一周一次的 INH + RPT 處方，RPT 的劑量則是 600 mg，也是低於我們目前使用的一週一次 Rifapentine 劑量，所有的病人追蹤兩年觀察復發的情形。

研究的結果顯示

治療失敗 / 復發的比例在使用 Rifampin

的標準治療組是 5.6%，

而在使用 Rifapentine 的實驗組的治療

失敗復發率則

為 9.2%，實

驗組顯著高於

標準治療組

($p=0.04$)，但

是標準治療組

與實驗組兩組

病人合併開洞病

灶的比例不一致，

因此作者將合併開洞

病灶的病人排除後進行次分

析，次分析中標準治療組的治療失敗 /

復發率為 2.5%，而實驗組則 2.9%，

兩組無顯著差異 ($p=0.81$)，作者的結

論認為在 HIV 陰性且無開洞型病灶的

結核病人，在持續期使用一周兩次的

INH + RIF 與一周一次的 INH + RPT

的安全性與療效是類似的。

Dorman 等人在 2012 年發表的全球

多中心研究，收入了 531 個抹片

陽性的肺結核病人，在兩個月的加強

期治療中，標準治療組使用一周五天

的 INH + RIF + EMB + PZA，實驗

組則使用一周五天的 INH + RPT +

EMB + PZA，而在之後的持續期治療

則是使用同樣的處方。在這個研究中

Rifampin 與 Rifapentine 的劑量都是

10 mg/kg 的劑量。



研究結果顯示

標準治療組與實驗組的痰液培養陰轉比例都是類似的，沒有統計學上的差異，顯示在加強期使用 Rifapentine 10 mg/kg 並無法比標準處方更有效，此外這個研究也沒有持續追蹤比較病人的復發情形，難以評估兩種不同處方長期的療效。

由於考慮到前述幾個研究使用 600 mg 的劑量可能不足，後續有數個研究探討使用 600 mg 到 1200 mg 的 Rifapentine 的療效與安全性，顯示使用 900 mg 與 1200 mg 的 Rifapentine 不論是一天一次還是一周一次都有不錯的耐受性，因此後續的研究開始採用更高劑量的 Rifapentine 進行治療。

2014 年發表在 NEJM 的 RIFAQUIN trial 是一個由美國 CDC 主導，在非洲進行的多國多中心研究，實驗將病人分成三組，標準治療組前兩個月使用一天一次 INH + RIF + EMB + PZA，後四個月使用一天一次 INH + RIF，實驗組 1 是短期四個月的療程，前兩個月使用一天一次 Moxifloxacin (Mox) + RIF + EMB + PZA，後兩

個月使用一周兩次 Mox + RPT (900 mg)，實驗組 2 是六個月的治療，前兩個月一天一次 Mox + RIF + EMB + PZA，後四個月使用一周一次 Mox + RPT (1200 mg)。

研究目的是要看使用 Moxifloxacin 取代 Isoniazid 以及使用高劑量 Rifapentine 能否縮短肺結核的治療時間。

研究結果顯示

標準治療組與實驗組 2 (一周一次為期 6 個月) 有類似的治療結果，但是實驗組 1 (一周兩次，為期 4 個月) 有顯著較高的不良治療結果 (包括治療失敗、死亡、復發)，尤其是在復發的部分特別明顯，顯示在持續期使用高劑量的 Rifapentine 無法縮短治療時間。

但是這個研究中有 28% 的病人為 HIV 陽性，同時有 65% 病人有開洞病灶 (三組的比例類似)，因此整體來說屬於復發的高危險族群，可能因此不利於短期高劑量的 Rifapentine 治療。

Dorman 等人在 2015 年發表了另外一篇全球多中心隨機的第二期臨床研究，收入了 334 位包括歐洲、美洲、亞洲與非洲的痰液抹片陽性肺結核病人，比較在 8 周的加強期使用一天一次不同劑量 Rifapentine 處方的治療效果。

受試者分成四組，標準治療組在前八周的加強期使用一天一次的 INH + RIF + PZA + EMB，實驗組分成三組，加強期的處方分別在 INH + PZA + EMB 的治療外加上不同劑量一天一次的 Rifapentine，分別是 10 mg/kg, 15 mg/kg 或是 20 mg/kg，研究的主要目標是看服藥的安全性與痰液陰轉比例的差異。

研究結果顯示

在加強期結束時，使用 Rifapentine 的病人比 Rifampin 的病人普遍有較高的痰液陰轉率，使用 20 mg/kg Rifapentine 的病人陰轉率會顯著高於 Rifampin 病人，進一步的藥物動力學分析顯示血中 Rifapentine 濃度較高的病人會有較高的痰液陰轉率，因為副作用等原因而停藥的比例在四組病人沒有顯著差異，但是這個研究並沒有追蹤病人治療結束後發生復發的情形，因此無法分析使用這樣的處方長期的治療效果為何。

綜觀以上的研究顯示，對 HIV 陰性與沒有開洞性病灶的病人，在持續期使用一周一次的包含 Rifapentine 處方用以治療活動性結核病的療效，與一天一次 Rifampin 的處方應該是類似的，但若是使用一周一次的處方，則劑量至少應該是 900 mg 以上 (15 mg/kg) 較適當，而目前的資料顯示使用 Rifapentine 並沒有辦法幫我們縮短結核病治療的療程。

此外，目前對於如何使用 Rifapentine 治療活動性結核病是最好的方式仍沒有一致的共識，一天一次、一周兩次或一周一次的使用方式都是可以考慮的選項。雖然到目前為止，Rifapentine 並沒有被 WHO 或是美國 CDC 建議作為一線的結核病治療藥物，以後更多的研究，也許可以幫助我們釐清怎樣才是使用 Rifapentine 的最佳方式。

此外，我們在解讀有關肺結核治療的研究時也須注意，短期的痰陰轉的效果與長期減少復發的療效並不能畫上等號，有些處方也許可以增加短期的痰抹片或培養陰轉率，但這並不一定代表病人長期的復發率也較低，但由於結核病治療整體的復發率並不高，因此往往需要較多的病人數追蹤較長的時間才能看出差異，這也是結核病臨床藥物研究的困難之處，有待我們繼續的努力。

