

最新的抗結核藥物——Pretomanid

中華民國防癆協會常務理事
花蓮慈濟醫學中心 李仁智醫師

繼2012年美國FDA核准Bedaquiline為新的抗結核藥物後，在2019年美國FDA又核准了另一個新藥——Pretomanid (Pa) (圖一)，但必須和Bedaquiline與Linezolid合用，治療多重抗藥性結核病(MDR-TB)。此三種藥物合用簡稱為BPaL處方，可以將MDR-TB的治療療程縮短為六個月(一般要9-18個月)。

Conradie 等人在2020年3月於新英格蘭醫學雜誌發表了Nix-TB研究^[1]，2014-2019年在南非進行，是第三期單組的開放性試驗。研究劑量為：Bedaquiline前兩週每天一次400毫克；然後每週三次，每次200毫克，持續24週。Pretomanid每天服用200毫克，持續26週。Linezolid每天一次，每次1,200毫克，持續26週。此研究的治療成功率高達90%，收案的109位病人，只有11位患者治療成果不良(7位死亡、1位退出、1位失落、2位復發)。

Bedaquiline可以抑制分枝桿菌ATP synthase(三磷酸腺苷合酶)。Linezolid可以抑制細菌的蛋白質合成。Pretomanid屬於Nitroimidazo-Oxazine，可以抑制mycolic acids(分

枝菌酸)的合成，因而阻止分枝桿菌細胞壁的產生。這三種藥物的作用機轉都不相同，三者合用可預期效果良好。此研究的最大缺點是Linezolid的周邊神經病變(Peripheral neuropathy)(出現機率81%)和骨髓抑制(Myelosuppression)(出現機率48%)。

為了改善BPaL的缺點，Conradie等人又進行了ZeNix研究，在2022年9月發表於新英格蘭醫學雜誌^[2]。ZeNix研究中，Bedaquiline和Pretomanid的劑量不變，只降低了Linezolid的劑量。將病人分成四組，第一組維持每天1,200毫克的Linezolid持續26週；第二組改為每天1,200毫克的Linezolid只服用9週；第三組將Linezolid劑量降為每天600毫克，持續26週；第四組則將Linezolid劑量降為每天600毫克，只服用9週。

結果這四組的治療成功率分別為：93%、89%、91%和84%(表一)。周邊神經病變的盛行率分別為：38%、24%、24%和13%(表二)。骨髓抑制副作用的盛行率分別為：22%、15%、2%和7%(表三)。該研究的結論認為

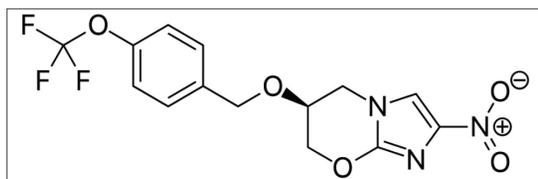
Linezolid 的劑量可以降低到每天 600 毫克，持續 26 週，這樣可以確保高的治療成功率 (91%)，並且明顯減少了藥物副作用。

Nyang'wa 等人在 2022 年 12 月在新英格蘭醫學雜誌發表了另一篇研究^[3]。他們將病人分成四組，第一組採用標準的 9 到 20 個月的長期處方；第二組採用 BPaLM 24 週的短期處方，增加了 Moxifloxacin (每天 400 毫克)；第三組採用 BPaLC 24 週的短期處方，增加了 Clofazimine (每天 100 毫克)；第四組採用 24 週的 BPaL 的短期處方。第二、三、四組的 Linezolid 劑量再度降低為前 16 週每天使用 600 毫克，接下來的 8 週每天僅使用 300 毫克。

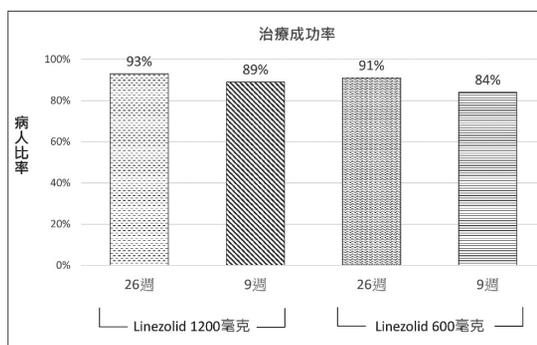
第一組 (長期標準處方) 的治療失敗率為 48% (32/66) (表四)，肝功能異常盛行率為 11% (8/73)，QT 延長 (QT prolongation) 盛行率為 14% (10/73) (表五)；第二組的治療失敗率為 11% (7/62)，肝功能異常盛行率為 4% (3/72)，QT 延長的盛行率為 1% (1/72)；第三組的治療失敗率為 19% (12/64)，肝功能異常盛行率為 4% (3/72)，QT 延長的盛行率為 4% (3/72)；第四組的治療失敗率為 23% (14/60)，肝功能異常盛行率為 3% (2/69)，並無發生 QT 延長的副作用。

此研究的結論認為，24 週的 BPaLM 和 BPaLC 的治療失敗率偏低，副作用盛行率也偏低，很值得使用於多重抗藥性結核病的治療上面。

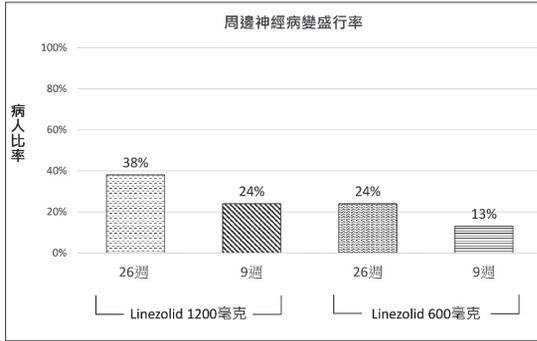
由於此兩種新藥 (Bedaquiline 和 Pretomanid) 的問世，多重抗藥性結核病的治療期間可以縮短到六個月。另外，它們和其他藥物 (例如 Moxifloxacin、Clofazimine、Linezolid) 的組合效果良好。最近也有人研究另外四種藥物的組合 (Bedaquiline、Pretomanid、Moxifloxacin 和 Pyrazinamide，簡稱 B Pa MZ 處方)，此研究稱為 SimpliciTB 研究^[4]。初步結果 (治療兩個月後的痰陰轉率) 良好，但是整體的研究尚未完成，我們期待它也有良好的治療效果。



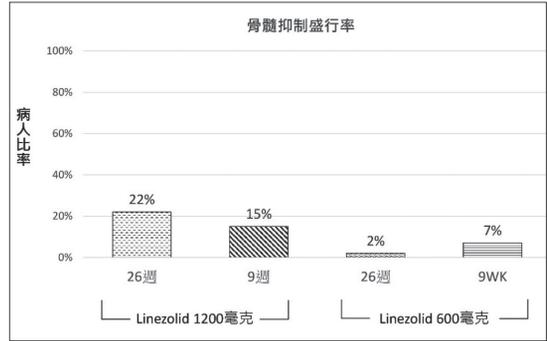
▲ 圖一、Pretomanid 的化學結構。



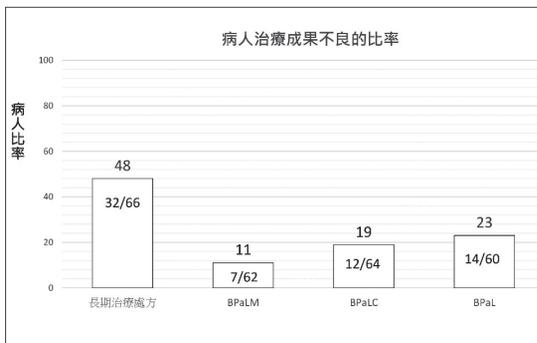
▲ 表一、ZeNix 研究的治療成功率。



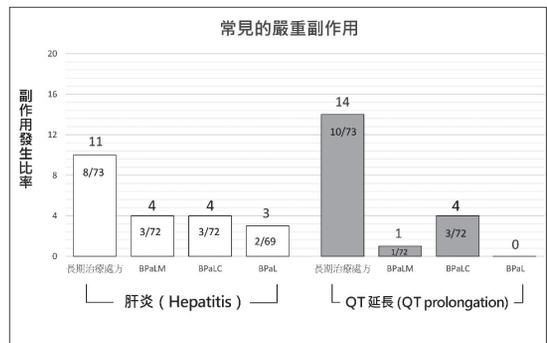
▲ 表二、ZeNix 研究的副作用（周邊神經病變）。



▲ 表三、ZeNix 研究的副作用（骨髓抑制）。



▲ 表四、TB-PRATECAL 研究病人治療的成果不良比率（失敗率）。



▲ 表五、TB-PRATECAL 研究病人常見的嚴重副作用（肝炎、QT延長）。

參考文獻

1. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382:893–902.
2. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387:810–823.
3. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387:2331–2343.
4. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, et al. Bedaquiline, Moxifloxacin, Pretomanid, and Pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:1048–1058.