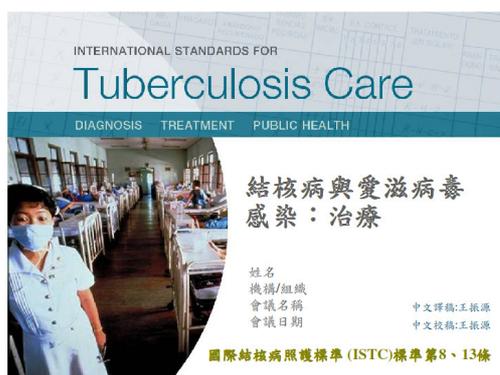


結核病與愛滋病毒感染：治療

Slide 1



結核病與愛滋病毒感染：治療

姓名
機構/組織
會議名稱
會議日期

中文譯稿:王振源
中文校稿:王振源

國際結核病照護標準 (ISTC) 標準第8、13條

講師指引

單元名稱：結核病與愛滋病毒感染：治療

國際結核病照護標準 (ISTC) 標準：第 8、第 13 條

課程所需時間：約 60 分鐘

補充投影片：國際結核病照護標準簡介檔

互動式教學：本單元的許多投影片都為講師提供了互動模式的題材。學員討論能加強主動學習成效，但需要課前詳盡的規劃，因為與學員們的互動勢必花費更多的精神與時間。

補充資料：本單元相關的投影片亦可取自下列單元：結核病的臨床表現和診斷

測驗題：可補充或穿插於投影片中以輔助討論，或結合其他單元的測驗題，做為評量工具。

ISTC 全文和所有補充資料均可自下列網站取得：

www.istcweb.org

其他資源與參考資料：

- **TB/HIV: A Clinical Manual, second edition. World Health Organization, 2004. www.who.int/tb**
- **Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. World Health Organization, 2007. www.who.int/tb**
- **Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI) modules. World Health Organization. www.who.int/3by5/publications/documents/imai/en/**
- **Tuberculosis and HIV Coinfection: Current state of knowledge and research priorities. JID 2007 Supplement; 196:S1**
- **CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis, 2007, www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm**
- **Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children : towards universal access : recommendations for a public health approach. World Health Organization 2007 www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/**

[圖片來源：Lung Health Image Library / Thierry Falise]

Slide 2

結核病與愛滋病：治療

- **目標：**在本單元結束後，冀望學員能夠：
 - 舉出主要的抗結核藥物與抗反轉錄病毒療法藥物的交互作用和可能的第一線整合治療處方
 - 指出抗反轉錄病毒療法和cotrimoxazole預防性療法（CPT）對結核病與愛滋病病情的影響
 - 描述出現「免疫重建症候群」（IRIS）的狀況
 - 舉出結核病與愛滋病毒共同感染如何對用藥依附醫囑性造成負面影響

ISHC Training Modules 2018

- 本課程之目的，在於使學員在課後能知道結核病與愛滋病同時發生時，治療會面臨的複雜情況。
- [逐一檢視本幻燈片上的課程目標]

Slide 3

結核病與愛滋病：治療

課程大綱

- 結核病與愛滋病病人的結核病治療處方
- 抗反轉錄病毒療法與抗結核藥物治療
- Cotrimoxazole 預防性療法
- 重疊的藥物毒性
- 免疫重建症候群（IRIS）
- 用藥依附醫囑性的相關議題



國際標準第8、13條

International Standards 8, 13

ISHC Training Modules 2018

- **結核病與愛滋病毒感染之治療：**大綱介紹
- [逐一檢視本幻燈片列出之大綱]
- 本課程內容包含國際標準第8、及第13條。
[圖片來源：Lung Health Image Library/Jad Davenport]

Slide 4

治療伴隨愛滋病而來的結核病

ISHC Training Modules 2018

- 首先討論伴隨愛滋病而來的結核病治療上的基本原理

結核病與愛滋病：治療結果

對於愛滋病人：

- 愛滋病人與非愛滋病人的結核病治療方法均相同
- 愛滋病人結核病治療過程中的死亡率會提高
- 痰塗片陰性肺結核病人比痰塗片陽性肺結核病人有更高的死亡率

ISPC Training Module 2008

- 目前對於愛滋病人的結核病治療建議，與非愛滋病人之結核病的治療相同，很少有例外。使用標準的短程療法，配合良好的病人管理，如果可以完成治療的話，在愛滋病毒感染者的療效與未感染愛滋病毒的病人一樣，但值得注意的是愛滋病毒感染者死亡率較高。
- 雖然已經有有效的治療法，但愛滋病毒感染者在抗結核藥物治療的過程中死亡率偏高。初期（診斷出結核病後的三十日內）死亡的案例通常是由於結核病，而後期死亡常是因為愛滋病其它的併發症。
- 在愛滋病毒感染的結核病人當中，痰塗片陰性肺結核病人的死亡率，高於痰塗片陽性肺結核病人。這些發現大致都反映出診斷的困難度，以及愛滋病毒感染者延遲治療的嚴重後果。
- 關於痰塗片陰性肺結核的檢驗，在缺乏快速、簡單與準確的診斷工具下，目前已凝集專家的意見與共識，發展出標準的診斷流程，以提供臨床醫師及時地針對這類病人展開結核病的治療。
- [痰塗片陰性肺結核的診斷流程請參考”結核病與愛滋病毒感染：介紹與診斷”上課教材]

結核病與愛滋病：治療結果

愛滋病與多重／廣泛抗藥性：“完美風暴” (Perfect Storm)

- 治療效果不佳和超高死亡率
 - 病程發展快速
 - 延遲診斷
 - 不當的初期治療
- KwaZulu Natal事件：53名罹患廣泛抗藥性結核病的愛滋病人中，52人在診斷後死亡，存活天數的中位數是16天。

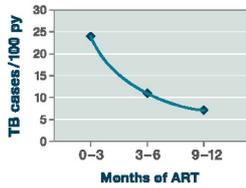
ISPC Training Module 2008

- 雖然感染愛滋病毒並不會使結核病抗藥性的風險增加，然而愛滋病合併多重或廣泛抗藥性結核病卻一直具有高致死率。
 - 許多人把這種組合稱之為「完美風暴」，比喻重要的危險因子同時存在下導致可怕的後果。
 - 治療效果不佳最直接的原因可能是已經愛滋病／後天免疫不全症候群、以及未經治療的結核病都已發展到晚期。
 - 舉例來說，在愛滋病所引起的免疫抑制下，在南非一處村莊的53名廣泛抗藥性結核病人中，其中52名在診斷後死亡，存活時間的中位數是16天。
- [參考文獻：Gandhi NR et al, *Lancet* 2006;368:1575-80.]

Slide 7

抗反轉錄病毒療法可以改善結果

抗反轉錄病毒療法 (ART) 使結核病的發生率顯著降低



在資源有限、高疾病負荷的地區，抗反轉錄病毒療法開始施行後，結核病發生率降低

Lawn SD, et al, Am J Respir Crit Care Med, 2008;177:680-685

ISPC Training Module 2008

- 研究證實，對於愛滋病毒感染的病人，給予適當的抗反轉錄病毒治療，是降低結核病發生率最主要的介入方法。
- 舉例來說，在南非針對一群接受抗反轉錄病毒療法病人的社區型世代研究當中（CD4 的中位數為 96），抗反轉錄病毒療法開始的第一年，結核病發生率由每 100 人年 23 人降到 7 人。結核病發病率的降低與免疫改善有很強的相關。

Slide 8

標準 8：治療*

(1 of 2)

■ 之前未曾接受過抗結核藥物治療的病人，都應接受符合國際標準的處方治療：

- 初期：兩個月的 INH、RIF、PZA、EMB
- 持續期：四個月的 INH 加上 RIF，或是
- 六個月的 INH 加上 EMB（在愛滋病毒感染者失敗率較高）



* Abbreviated version

ISPC Training Module 2008

- 如前所述，國際結核病照護標準建議的結核病治療基本原則，適用於愛滋病和非愛滋病病人的結核病。
- 特別是，[念出標準第 8 條的內容摘要 – 全文可見”結核病的初始治療”課程教材]

[圖片來源：Lung Health Image Library/Gary Hampton]

Slide 9

標準 8：治療*

(2 of 2)

- 抗結核藥物的劑量應符合國際建議標準
- 強烈建議採用固定劑量的複方藥物 (Fixed-dose combinations)
- 在臺灣，不建議使用蛋白酶抑制劑 (PIs) 與非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs) 的病人，使用複方藥物。



* Abbreviated version

ISPC Training Module 2008

- 接續國際結核病照護標準第 8 條：
- [回顧幻燈片內容]
- [注意：愛滋病人者與非愛滋病人者最大不同的一點是痰塗片陰性肺結核處方不得省略 EMB。這項說明並未出現於此處國際標準第 8 條的摘要說明中。此外，使用了 PIs 和 NNRTIs 的愛滋病人也不建議使用複方，因所有複方，不論是二合一 三合一 皆含 Rifampine]
- [圖片中為內含四種藥物的固定劑量複方藥盒] (台灣並未進口四合一)

[圖片來源：Stop Tb Partnership, Global Drug Facility, www.stoptb.org/gdf]

Slide 10

結核病與愛滋病：治療

- 結核病與愛滋病治療必須考慮到的議題：
 - 藥與藥之間的交互作用
 - 抗反轉錄病毒療法在整合療程中扮演的角色
 - 重疊的藥物毒性
 - 免疫重建症候群 (IRIS, immune-reconstitution inflammatory syndrome)
 - 服藥依附醫囑性

ISPC Training Modules 2018

- 雖然治療結核病的一般原則，不管有沒有感染愛滋病毒都是一樣的，但由於愛滋病病人的結核病照護和治療有其複雜性，還是有些特定的議題應該考慮到：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 11

結核病與愛滋病的治療：Rifamycins (1)

藥物交互作用：

- Rifamycins 會刺激提升肝臟 cytochrome P450 (CYP3A4) 酵素活性，會加速以下物質的代謝：
 - 蛋白酶抑制劑 (PIs)
 - 部分非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs)
 - 核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) 則不受影響
- Rifampicin 的影響比 Rifabutin 大

ISPC Training Modules 2018

藥物交互作用：

- 最常和抗反轉錄病毒藥物產生藥物交互作用的便是 rifamycin 類藥物。
- [回顧幻燈片內容]
- Rifampicin 比 rifabutin 更能夠刺激肝臟 cytochrome P450 酵素的活性。雖然有些國家會用 rifabutin 治療正在接受抗反轉錄病毒療法的愛滋病病人的結核病，不過全世界還是有很多地方並沒有 rifabutin。
- [高劑量的 rifapentine 對於 P450 酵素的刺激能力跟 rifampicin 差不多，因此不建議用在愛滋病病人的結核病治療上 – 請看下張幻燈片對 rifapentine 抗藥性風險的描述。]

Slide 12

結核病與愛滋病的治療：Rifamycins (2)

隨著間歇治療發展出 rifamycin 續發性抗藥的證據

- 晚期愛滋病和/或下痢：可能造成藥物吸收不佳
- 在愛滋病人結核病的治療初期，不建議採用間歇治療

ISPC Training Modules 2018

- [回顧幻燈片內容]
- 研究顯示愛滋病病人的 TB，間歇性的抗結核藥物治療（每周服用一次 rifapentine，或每周服用二次 rifabutin 或 rifampicin）和發展出 rifamycin 抗藥性有相關。
- 當病人有嚴重的免疫抑制 (CD4 < 100) 時，兩者的相關性最強。
- 晚期愛滋病病人以及有明顯下痢症狀者，與非愛滋病之結核病病人相比，口服第一線抗結核藥物的血中濃度會較低（雖然有些與此結論相左的數據）。然而，建議的藥物劑量卻沒有改變。
- 由於有人為引發抗藥性的風險，一般不建議在治療初期使用 rifamycin 間歇療法來治療愛滋病人的結核病。

Slide 13

結核病與愛滋病的治療：RIF

包含Rifampicin (RIF) 類藥物的處方一向為治療結核病的首選。

- 下列情況可立即使用RIF：
 - 未接受抗反轉錄病毒療法的病人
 - 未使用蛋白酶抑制劑 (PIs) 與非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs) 者
- RIF可與部分特定的非核苷反轉錄酶抑制劑併用以及極少數的蛋白酶抑制劑，但用藥仍須謹慎；故在臺灣，若需要抗反轉錄病毒療法，則可選用較不影響抗反轉錄病毒的rifampicin類藥物

ISPC Training Module 2008

- 雖然可能有潛在的藥物交互作用，但在結核病治療的初期和持續期使用包含 rifampicin 的抗結核藥物處方，依然是愛滋病毒感染患者治療結核病的第一選擇。
- 因此，必須同時給予抗結核藥物治療與抗反轉錄病毒療法時，應先考慮調整抗反轉錄病毒療法或選擇替代療法以配合結核病的治療。
- [回顧幻燈片內容]

Slide 14

結核病與愛滋病的治療：RIF的替代藥物

- 正接受蛋白酶抑制劑 (PIs) 或非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs) 的病人，應以 rifabutin 取代rifampin
- 不含rifampicin的替代處方 (不推薦)：
 - 可併用INH、EMB、PZA、與sterptomycin，但不含rifampicin的治療期長達18個月，故在臺灣並不推薦
 - 在臺灣建議直接申請Rifabutin，除非病人有rifampin及rifabutin的抗藥問題

ISPC Training Module 2008

- 與 rifampin 相比，rifabutin 對於肝臟微粒體酵素的影響較低，因此常被用來做為與抗反轉錄病毒療法整合治療的第一線抗結核用藥。很可惜，許多國家並沒有 rifabutin。[rifabutin 可以跟大多數的蛋白酶抑制劑併用，但醫師應特別注意，有些抗反轉錄病毒藥物可能會增加或降低 rifabutin 的血中濃度，因此應注意劑量的調整。]
- 其它不含 rifampin 的替代處方為 INH、EMB、PZA、加上 streptomycin。若採用這種組合必須將療程延長至九個月，且不適用於懷孕婦女 (streptomycin 的禁忌)。
- [其它可考慮的藥物處方為 INH、EMB、PZA、加上或不加上一種 fluoroquinolone，療程為 9-12 個月。]
- [與 rifabutin 併用時，抗反轉錄病毒藥物的建議劑量可參考結核病診治指引第三版第九章

Slide 15

抗反轉錄病毒療法與結核病

ISPC Training Module 2008



- [國際結核病照護標準第 13 條的重點 - 診斷結核病就是需要開始抗反轉錄病毒療法的適應症]

Slide 16

標準13：結核病與愛滋病 (2 of 3)

- 所有同時感染結核病與愛滋病毒的病人都應接受評估，決定是否在治療結核病期間開始抗反轉錄病毒療法。
- 若評估符合治療條件時，應進行妥善安排，使病人得以接受抗反轉錄病毒療法。

ISTC Training Modules 2008

- 國際結核病照護標準第 13 條：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 17

標準13：結核病與愛滋病 (1 of 3)

- 由於同時服用抗結核和抗反轉錄病毒藥物十分複雜，因此不管先感染那一種病，在治療同時罹患結核病與愛滋病的病人之前，都應該請教這方面的專科醫師
- 在臺灣應將病人轉介給愛滋病指定醫院，進行抗反轉錄病毒藥物之評估與治療。

ISTC Training Modules 2008

- 國際結核病照護標準第 13 條：
- [回顧幻燈片內容]
- 注意：雖然專家意見很重要，然而**沒有專家意見並不表示不能採用抗反轉錄病毒療法**。有地方性/國家級的診療指引，若條件適當，則應投予抗反轉錄病毒療法。
- 在臺灣應將病人轉介給愛滋病指定醫院，讓感染科醫師，進行抗反轉錄病毒藥物之評估與治療，以及較專業的支持個管系統介入衛教。

Slide 18

標準13：結核病與愛滋病 (3 of 3)

- 然而，結核病治療應及早開始，不容延遲。



ISTC Training Modules 2008

- 國際結核病照護標準第 13 條：
- [回顧幻燈片內容]
- [圖片來源：Francis J. Curry National Tuberculosis Center, University of California San Francisco]

結核病與抗反轉錄病毒療法 (ART)

為同時罹患結核病與愛滋病的病人進行抗反轉錄病毒療法，應基於以下條件：

- 愛滋病的病情 (CD4 數目)
- 目前結核病治療已改善
- 服藥依附醫囑性與藥物毒性
- 若病人診斷出結核病時並未接受抗反轉錄病毒療法，可依上述的條件進行評估，決定何時開始抗反轉錄病毒療法。

ISIC Training Module 2008

- 在治療結核病的同時使用抗反轉錄病毒療法，情況很複雜，必須考慮的條件很多，包括：
- [回顧幻燈片內容]
- 當結核病治療已在進行時，什麼時候是開始抗反轉錄病毒療法（如果尚未開始）的適當時機很難決定。
- 對於尚未進行抗反轉錄病毒療法的病人，如果在結核病開始治療的同時也及早進行抗反轉錄病毒療法，可以減緩愛滋病的病情發展，但也許會出現更多的副作用和逆向反應（如免疫重建發炎候群）。在多種藥品同時開始服用時，若出現不良反應，要找出是那種藥造成的就變得難上加難。
- 當出現不良反應或臨床症狀加重時，情況也許會嚴重到即使處於結核病治療的關鍵期，也必須同時停止抗結核與抗反轉錄病毒藥物。
- 同時開始結核病的治療和抗反轉錄病毒療法，也可能使病人必須服用的藥量從一開始就很大，服藥的順服度也許會有問題。
- 因此，也許可以先從治療結核病開始，接著再展開抗反轉錄病毒療法，避免在治療當中可能發生的困擾與失誤。

結核病的照護：已接受抗反轉錄病毒療法

若結核病在下列情況發現	應採取
抗反轉錄病毒療法開始不到六個月	應考慮換藥，必要時可換抗反轉錄病毒藥物
抗反轉錄病毒療法超過六個月	臨床證據顯示免疫功能失效

➔ 重點：立即開始結核病的治療

ISIC Training Module 2008

- 當抗反轉錄病毒療法已經在進行，何時開始治療結核病要考慮的幾個問題，包括藥物相容性（希望降低藥物之間的交互作用），以及抗反轉錄病毒療法的有效性（發現結核病是否意味著正在接受抗反轉錄病毒療法的病人免疫功能仍在惡化？）
- 愛滋病人若得到結核病，第一要務便是治療結核病，以改善病情並減少疾病傳染的機會。因此，已經在接受抗反轉錄病毒療法的愛滋病毒感染者在發現結核病時，應立即服用抗結核藥物。
- 若抗反轉錄病毒療法才剛開始（未滿六個月），則應考慮是否換藥，避免與抗結核藥物產生衝突。
- 若抗反轉錄病毒療法已經超過六個月，結核病的出現，特別是肺外或散播性結核，可能意味著抗反轉錄病毒療法的治療失敗，必需重新針對抗反轉錄病毒療法進行評估。在抗反轉錄病毒療法開始之後，服藥依附醫囑性的情形、抗反轉錄病毒療法的免疫反應（CD4 數目）、和其它臨床指標（體重）等，都應納入評估治療失敗的項目當中。
- 懷疑抗反轉錄病毒療法失敗時，應尋求專家意見或轉介病人。

Slide 21

何時開始使用抗反轉錄病毒藥物 (1)

感染愛滋病毒的結核病人若還未開始抗反轉錄病毒療法，則應立即做抗反轉錄病毒療法的評估

CD4	何時開始使用抗反轉錄病毒藥物
<100	開始抗結核治療後4-8週
>=100且<200	開始抗結核治療後8週後
>=200	延後進行抗反轉錄病毒療法 (在結核病治療滿8週時進行評估)

ISTC Training Modules 2008

- 雖然進行抗反轉錄病毒療法的最佳時機沒有定論，但根據 2006 年世界衛生組織的建議，應依據 CD4 細胞數（反應在結核病治療開始時的免疫抑制程度）。
- 同時罹患愛滋病與結核病的病人，應該先接受結核病的治療。理想上是可以放心得暫時延後抗反轉錄病毒療法。
- 然而，在免疫抑制嚴重的愛滋病人若同時罹患結核病，早點開始抗反轉錄病毒療法也許有必要，結核病治療的前 4-8 週內，應仔細照護與觀察。
- 在台灣 CD4 的切值略與 ISTC 之 WHO 建議不同 (WHO 的切點是 200, 和 350)，已修訂如 powerpoint, 詳情可參考結核病診治指引第三版第九章。

Slide 22

何時開始使用抗反轉錄病毒藥物 (2)

無法得知CD4細胞數時 (在台灣應該不會發生這樣的情況):

臨床表現	抗反轉錄病毒療法
任何形式的肺結核並出現愛滋病的晚期徵候或沒有臨床上的改善。肺外結核。	病人能忍受抗結核藥物。立即開始抗反轉錄病毒療法。
痰塗片陰性肺結核。治療後體重增加。無其它愛滋病的晚期徵候和症狀。	在結核病治療的持續期間開始抗反轉錄病毒療法。
痰塗片陽性肺結核。治療後體重增加。無其它愛滋病的晚期徵候和症狀。	在結核病治療的持續期間開始抗反轉錄病毒療法。

ISTC Training Modules 2008

- 若不知 CD4 細胞數或無法取得數據，愛滋病晚期的臨床表現可用來做為參考。

Slide 23

含rifampin時的抗反轉錄病毒藥物處方建議(台灣版限定)

抗結核病藥	抗結核病藥併用劑量	抗愛滋病毒藥物
Rifampin-base regimen (+isoniazid+ethambutol+ pyrazinamide)	如一般所建議劑量。	Efavirenz (一天一次, 600-800 mg) 或 nevirapine (一天一次, 400 mg) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。
	如一般所建議劑量。	Ritonavir (400 mg) /saquinavir (400 mg) (一天二次) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。根據国外的經驗, 這種組合臨床使用發生較多的肝炎, 因此必須謹慎。

資料來源:愛滋病檢驗及治療指引, 第二版, 表1-11.

ISTC Training Modules 2008

- 與 rifampin 併用時，抗逆轉病毒藥物的建議劑量可參考愛滋病檢驗及治療指引。
- Rifampin 對於非核苷酸反轉錄酶抑制劑的影響較小，因此，rifampin 可與 efavirenz 或 nevirapine 併用，但 efavirenz 的每日用量可能要做調整。詳細劑量調整及說明請見愛滋病檢驗及治療指引第一章及其表 1-11。

Slide 24

含Rifabutin時的抗反轉錄病毒藥物處方建議 I(台灣版限定)

抗結核病藥併用劑量	抗愛滋病毒藥物
Rifabutin, 150 mg, 每天一次。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Indinavir (1,000 mg, 一天三次) 或nelfinavir (1,250 mg, 一天二次), 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。
Rifabutin, 150 mg, 每週三次。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Kaletra®複方 (200mg/50mg, 一天二次, 每次2顆) 或atazanavir (200mg, 一天一次, 每次2顆) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。

ISPC Training Modules 2008

- Rifabutin 亦會增加 CYP450 的酵素活性，但影響較 rifampin 小；再者，rifabutin 對結核病治療的療效與 rifampin 一樣，但副作用不同；主要是白血球降低、皮疹和虹膜炎（uveitis）。
- 如果愛滋病毒感染者合併 TB 且使用 HAART 而需使用 rifabutin，可向疾病管制局申請，詳見附錄 3-2，或疾病管制局全球資訊網/主題專區/結核病主題/結核病分類/參考資料/醫療單位/抗結核二線藥品申請。詳細劑量調整及說明請見本指引第一章及其表 1-11。
- rifabutin 可取代 rifampin 用以治療結核病，並可和蛋白酶抑制劑併用。
- 其他的蛋白酶抑制劑亦會增加 rifabutin 的濃度達 2 倍之多，因此 rifabutin 和 indinavir 併用時，rifabutin 的藥物劑量必須降低一半，而 indinavir 劑量需增加至 1,000 mg。

Slide 25

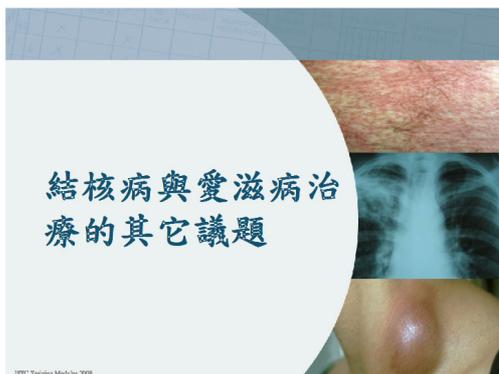
含Rifabutin時的抗反轉錄病毒藥物處方建議II(台灣版限定)

抗結核病藥併用劑量	抗愛滋病毒藥物
Rifabutin, 150 mg, 每週三次。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	以Ritonavir-boosted的其他蛋白酶抑制劑 (包括 indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。
Rifabutin, 每天450 mg。 其他藥物, 如一般所建議劑量。	Nevirapine (一天一次, 400 mg) 或efavirenz (一天一次, 600 mg) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑。

ISPC Training Modules 2008

- rifabutin 本身亦靠 CYP450 代謝，而 ritonavir 是很強的 CYP450 抑制劑，故 ritonavir 會增高 rifabutin 的血中濃度達 4 倍之多。所以 rifabutin 若和含有 ritonavir 的藥物合併使用，必須將 rifabutin 的藥物劑量降低為原劑量的 1/4（即 150 毫克一週三次）。
- 另外，rifabutin 和 efavirenz 併用時，efavirenz 因會增加 CYP450 的酵素活性，故會降低 rifabutin 的濃度，因此需將 rifabutin 劑量增加為 450 mg。

Slide 26



ISPC Training Modules 2008

上圖：藥物引發的皮膚疹。
 中圖：胸部 X 光檢查顯示右上葉浸潤。
 下圖：免疫重建症候群相關的頸部淋巴結腫大
 [圖片來源: (上) Catalog of Clinical Images/ Charlie Goldberg, MD, www.medicine.ucsd.edu; (中) Francis J. Curry National Tuberculosis Center, University of California, San Francisco; (下) Bob Colebunders, MD]

Slide 27

標準13：結核病與愛滋病 (3)

- 同時感染愛滋病毒的結核病人也應該服用cotrimoxazole，以預防其它的感染。
- 在臺灣，建議依照CD4數目來決定是否使用。



肺囊蟲肺炎 (Pneumocystis jirovecii pneumonia)

ISHC Training Module 2008

- 國際結核病照護標準第 13 條的後段內容：
- [回顧幻燈片內容]
- [愛滋病毒感染者的胸部 X 光，CD4 細胞數 < 200 /μL，顯示出雙邊肺部瀰漫性細小顆粒狀浸潤。這張 X 光片看起來是肺囊蟲肺炎，痰液檢體也經過顯微鏡檢確認。

[圖片來源：Laurence Huang, MD, University of California San Francisco]

Slide 28

依照CD4數量決定Pneumocystis pneumonia, PCP, PJP 的預防用藥 (台灣版限定)

開始初級預防	CD4低於200 cells/mm ³ 或曾有口腔、咽喉之念珠菌感染，應考慮開始藥物預防。 首選用藥 TMP-SMX口服160/800 mg/day或80/400 mg/day。 替代療法 一 dapsone 100 mg qd； 二 dapsone 50 mg qd加pyrimethamine (註二) 50 mg qwk加leucovorin 25 mg qwk。
中止初級預防	接受HAART治療且CD4上升至200 cells/mm ³ 以上，持續三個月以上時，可停止初級預防療法。 當CD4降至200 cells/mm ³ 時，應重新給予初級預防性。

資料來源：愛滋病檢驗及治療指引，第二版，表3-1。

ISHC Training Module 2008

- 由於愛滋病人在台灣都有 CD4 數量可參考，故建議與 WHO 不盡相同；原則上若病人一來 CD4 數量低於 200，則應先用 Baktar (TMP-SMX) 進行預防性投藥，直到病人 CD4 數量上升到 200 以上且持續三個月。

Slide 29

Cotrimoxazole預防性療法 (CPT)

- 降低以下併發症的危險
 - 肺囊蟲肺炎 (PCP)
 - 弓漿蟲 (Toxoplasma)
 - 細菌感染
- 減少死亡數與住院次數
- 亦可預防
 - 肺炎雙球菌 (Pneumococcus)、沙門氏桿菌 (salmonella)、土壤絲菌屬 (nocardia) 與瘧疾

ISHC Training Module 2008

- 除了抗反轉錄病毒療法之外，同時罹患愛滋病和結核病的病人也可從 cotrimoxazole 預防性療法(CPT) 中獲益。
- 1999 年在非洲象牙海岸與 2008 年在尚比亞的隨機分配臨床試驗中，同時罹患愛滋病和痰塗片陽性肺結核的病人在接受 Cotrimoxazole 預防性療法之後，可能是因為伺機感染的機會降低，因此死亡率與致病率都下降。

Slide 30

Cotrimoxazole預防性療法 (CPT)

- 所有罹患愛滋病的結核病人者，不論CD4細胞數多寡，至少應於進行抗結核治療時，同時接受Cotrimoxazole預防性療法 (CPT)。
- 在臺灣，由於每個病人在需要抗反轉錄病毒治療皆可，故當CD4細胞數低於200 cells/mm³之病人，才建議施行Cotrimoxazole預防性療法。

ISHC Training Module 2008

世界衛生組織對於進行 Cotrimoxazole 預防性療法之建議：

- 符合世界衛生組織愛滋病臨床分期中的第3或第4期之所有病人，包括肺結核與肺外結核，不論CD4細胞數目，都應進行 Cotrimoxazole 預防性療法。
- 在所有的情境下，尤其是當預防肺囊蟲肺炎和弓漿蟲病為重點項目時，開始 Cotrimoxazole 預防性療法的CD4細胞數門檻為200。
- 有些研究指出，在細菌感染和瘧疾盛行的地區，CD4細胞數的門檻訂在350比較適當。
- 有些專家認為CD4小於500的病人，在考慮操作簡易度、成本效益分析和 Cotrimoxazole 的一些有效數據後，使用 Cotrimoxazole 預防性療法可在初期就降低密集的致病率。

[補充教材: * 列出世界衛生組織愛滋病臨床分期]

[參考文獻: WHO 2006,

www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctx/en/]

Slide 31

重覆的副作用

副作用	抗結核藥物	抗反轉錄病毒藥物
皮膚疹	PZA, RIF, INH	Nevirapine Didanosine Abacavir
惡心、嘔吐	PZA, RIF, INH	Zalcitabine Nevirapine Abacavir

* 併用cotrimoxazole也可能出現皮膚疹

ISHC Training Module 2008

Burman et al, Am J Respir Crit Care Med 2001

- 抗結核與抗反轉錄病毒藥物的不良反應，常發生在罹患愛滋病的結核病人身上。兩類藥物的毒性有顯著的重覆。
- 為簡化臨床處置，通常建議先處理結核病治療所發生的副作用，期間約為2至8週，之後才開始抗反轉錄病毒療法。
- [何時提供抗反轉錄病毒療法，可參考先前的幻燈片]
- 可能重覆發生的毒性，主要的如二張幻燈片所列：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 32

重疊的副作用

副作用	抗結核藥物	抗反轉錄病毒藥物
肝炎	PZA, RIF, INH	Nevirapine Zalcitabine Didanosine Abacavir
白血球低下症 貧血	RIF	Zidovudine

ISHC Training Module 2008

Burman et al, Am J Respir Crit Care Med 2001

- 續談重覆的副作用：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 33

結核病與愛滋病治療時的病情發展

這個病人發生了甚麼事？

ISPC Training Module 2008

- [回顧幻燈片內容]
- 在抗結核治療有明顯的改善之後，病人開始抗反轉錄病毒療法。臨床評估顯示惡化 – 可能原因為何？
- [互動式教學：請學員針對這個問題，討論可能有那些不同的診斷。可能是治療失敗、新的伺機性感染、藥物反應...等，接著引導到免疫重建症候群（IRIS）]
- [注意：胸部 X 光片顯示原先右下肺葉有浸潤，在抗結核治療後已經改善。新的浸潤在抗反轉錄病毒療法開始後又出現在同一部位。]

[圖片來源：Francis J. Curry National Tuberculosis Center, University of California, San Francisco]

Slide 34

免疫重建症候群（IRIS）

免疫重建症候群（IRIS）

- 抗反轉錄病毒療法發揮作用使免疫力回升，但卻出現臨床上的惡化
 - 已被發現並治療（已完成治療或正在治療當中）的伺機性感染症出現“逆向”的惡化
 - 揭露原本臨床症狀不明顯的伺機性感染症

ISPC Training Module 2008

- 免疫重建症候群也被稱為免疫重建疾病，是一種臨床惡化現象，可能會在抗反轉錄病毒療法發揮功效而使免疫力回升之後出現。
- 很多感染源和自體免疫疾病會有免疫重建發炎症候群的反應，但通常結核病最有相關。
- 出現結核病相關的免疫重建症候群有二種機制：
 - 在開始抗反轉錄病毒療法之後，原本以診斷的活動性結核病出現臨床上與/或放射線檢查上的逆向惡化
 - 或者，由於抗反轉錄病毒療法重建了免疫反應功能之後，揭露了原本臨床症狀不明顯的結核病，因此表現出結核病的臨床徵候與症狀。

Slide 35

免疫重建症候群（IRIS）

- 危險因子
 - 散播性結核病
 - 開始抗結核治療的時間與開始抗反轉錄病毒療法的時間過於接近
 - 治療前的CD4細胞數低、病毒量高
 - CD4細胞數過多或是病毒量對於抗反轉錄病毒療法的反應過強
- 發生時間
 - 通常是在抗反轉錄病毒療法開始的前六週（經常是2-3週，但也可能在抗反轉錄病毒療法開始後數個月之久才出現）

ISPC Training Module 2008

- 發生免疫重建症候群的危險因子：
- [回顧幻燈片內容]
- 免疫重建症候群一般會在抗反轉錄病毒療法開始的初期發生，不過有病例報告顯示，在抗反轉錄病毒療法開始後的好幾個月後，也會出現免疫重建症候群。
- 各個研究報告中，結核病相關之免疫重建症候群的發生率變異很大（8% - 43%）。

Slide 36

免疫重建症候群 (IRIS)

臨床表現

- 發燒
- 淋巴腫大
- 肺浸潤惡化 (伴隨或未伴隨呼吸道症狀)
- 肺外結核部位局部惡化



ISHC Training Module 2008

- 免疫重建症候群的臨床表現很類似愛滋病人罹患結核病時會出現的一般症狀，不過有些病例可能剛開始就有異常快速的發展並伴隨著嚴重的發炎。
 - 一般臨床表現可能包括：
 - [回顧幻燈片內容]
 - 有人認為免疫重建症候群發展的速度和程度跟潛在的結核菌量，以及免疫力在抗反轉錄病毒療法作用之下恢復的速度與程度有關。
 - [互動式教學：請學員分享他們曾經遇到過的免疫重建發炎症候群的臨床表現]
 - [上圖：免疫重建症候群相關的頸部淋巴結腫大]
 - [下圖：免疫重建症候群相關的結核病皮膚膿瘍]
- [圖片來源：Bob Colebunders, MD]

Slide 37

免疫重建症候群的鑑別診斷

免疫重建症候群的鑑別診斷

- 結核病治療失敗
- 抗藥性結核病
- 其它伺機 (或非伺機) 感染
- 淋巴瘤、卡波西氏肉瘤
- 藥物過敏反應
- 抗反轉錄病毒療法失敗 (如果病人是在抗反轉錄病毒療法的後期出現症狀時)

ISHC Training Module 2008

- 目前沒有任何診斷性檢驗可以確認免疫重建症候群。免疫重建症候群的診斷是根據排除法，而且很困難，特別是在資源有限的情況下更是如此。
- 免疫重建症候群的鑑別診斷範圍很廣，包括了：
- [回顧幻燈片內容]
- 如果發生在結核病治療期間，那麼應該要考慮結核病治療失敗或是出現抗藥性結核病。病人服藥的順服性應重新評估，同時重新採取痰液或肺外感染部位的檢體進行檢驗。
- 如果免疫重建症候群在抗反轉錄病毒治療的後期才出現，可能的解釋是抗反轉錄病毒療法失敗。此時必須評估 CD4 細胞數和愛滋病毒量，才能分辨出是抗反轉錄病毒療法失敗 (CD4 數目下降) 或是免疫重建症候群相關的免疫復原 (CD4 數目上升)。

Slide 38

免疫重建症候群的評估與治療

- 結核治療應繼續
- 排除結核病治療失敗
 - 治療是否適當，是否按時服藥?
 - 抗藥性?
- 排除其它/新的診斷
- 繼續抗反轉錄病毒治療 (除非情況危及生命)
- 考慮使用非類固醇抗發炎藥物或類固醇
- 為病灶進行引流

ISHC Training Module 2008

- 當臨床表現指出可能為免疫重建症候群時：
- [回顧幻燈片內容]
- 最重要的是結核病的治療在評估期間仍應繼續 (若情況不危及性命，抗反轉錄病毒療法也應繼續)
- 症狀持續的時間約為 57 日 (中位數)，但若有淋巴腺腫大時，時間將顯著拉長 (中位數為 195 日)
- 症狀通常會自行好轉 (雖然有少數因免疫重建症候群而致死的案例)
- 使用非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDS) 有時可以緩解症狀，若症狀嚴重可併用類固醇。
- 有時候可能需要採取更直接的介入，比如膿瘍抽吸引流、放置膽管支架 (placement of biliary stents) 等。

Slide 39

結核病與愛滋病：服藥依附醫囑性

- 下列情形下，服藥依附醫囑性的降低：
 - 必須服用大量藥物
 - 可能的副作用很多
 - 雙重社會污名化
 - 額外的疾病（伺機感染）
 - 醫療的可近性低，藥物供給中斷

ISPC Training Module 2008

- 同時接受結核病與愛滋病治療的病人，服藥依附醫囑性降低的其他原因：
- [參見幻燈片內容]
- **[互動式教學：**請學員分享他們所處的情境中特有的情況或案例。]

Slide 40

改善服藥依附醫囑性

- 直接觀察治療法（DOTS）
- 以病人為中心的照護
- 提供誘因
- 病人教育與諮詢
- 結核病與愛滋病照護者的整合
- 結核病與愛滋病藥物統一發放
- 病友支持團體



ISPC Training Module 2008

- 能增強病人服藥依附醫囑性的介入方法包括：
- [回顧幻燈片內容]
- 同時罹患結核病與愛滋病的病人可能在不同的情境中接受照護，包括居家、社區健康中心、地區醫院和第三級轉介醫院。這些照護應該有所整合，以使病人照護工作能夠持續。
- 照護者彼此之間的密切合作應該包括某些服務的地點整合，比如藥物統一發放，是簡化而有效的作為。

[圖片來源: Lung Health Image Library/(top photo) Pierre Viot; (bottom photo) Gary Hampton]

Slide 41

感染控制

- 感染控制：在提供結核病照護的醫療機構中非常重要，特別是位於愛滋病高盛行地區。
- 建立感染控制計畫
 - 使病人照護與等待區的自然通風系統最大化
 - 及早發現並隔離咳嗽病人
 - 務使痰塗片檢驗迅速完成（24小時）
 - 提供結核病照護服務的時間與地點應進行整合

ISPC Training Module 2008

感染控制在提供結核病人服務的醫療機構中是非常重要的，特別是位於愛滋病高盛行地區。

- 所有的機構設施都必須有感染控制的規畫。
- 應使病人照護與等待區的自然通風做到最大化。
- 及早發現咳嗽病人並加以隔離。
- 痰塗片檢查應於 24 小時內完成。
- 如果可以的話，盡可能將結核病人分組治療

Slide 42

總結：結核病與愛滋病的治療

總結：

- 結核病標準療程通常可治癒愛滋病病人的結核病。
- 雖然結核病治療進行順利，然而同時罹患結核病與愛滋病的病人死亡率仍然偏高
- Cotrimoxazole預防性治療可改善存活率，應施行於所有同時罹患結核病與愛滋病的病人。

ISHC Training Module 2018

- 總結本次課程內容，重點包括：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 43

總結：結核病與愛滋病的治療

總結（續）：

- 接受抗反轉錄病毒療法之病人存活率大幅增加
- 由於rifampicin會與部份抗反轉錄病毒藥物發生交互作用，必要時，應使用rifabutin來取代rifampicin
- 結核病與愛滋病照護計畫必須要整合，以改善兩病的治療效果並降低疾病發生與死亡的風險。

ISHC Training Module 2018

- 接續上頁的總結。
- [回顧幻燈片內容]

Slide 44

總結：國際結核病照護標準涵蓋的內容*

標準 8：

- 所有未曾接受過抗結核藥物治療的病人，都應接受符合國際標準的治療處方
- 初期：兩個月的INH、RIF、PZA、加上EMB
- 持續期：四個月的INH加上RIF，或是六個月的INH加上EMB（INH + RMB處方在愛滋病感染者的失敗率較高，臺灣不建議）
- 未感染愛滋病毒的痰塗片陰性肺結核病人，病情不嚴重時，在治療初期可以不用EMB（在臺灣單一抗藥的情況約20%，故建議在加強期應使用EMB）
- 抗結核藥物的劑量應符合國際建議標準。強烈建議採用固定劑量複方藥物

*摘要版

* Abbreviated versions

ISHC Training Module 2018

- 總結來說，我們回顧相關的國際結核病照護標準的內容：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 45

總結：國際結核病照護標準涵蓋的內容*

標準 13：

- 所有同時感染結核病與愛滋病的病人都應接受評估，決定是否在治療結核病期間開始抗反轉錄病毒療法。
- 應妥善安排，使病人有接受抗反轉錄病毒療法的管道。
- 在治療同時罹患結核病與愛滋病的病人之前，應請教專家。然而，結核病的治療應及早開始，不容延遲。
- 同時罹患結核病與愛滋病的病人亦應接受 **cotrimoxazole** 預防性治療 (在臺灣依 **CD4** 數量來決定是否開始使用 **cotrimoxazole**)。

ISTC Training Module 2008

* Abbreviated versions

- 總結來說，我們回顧相關的國際結核病照護標準的內容：
- [回顧幻燈片內容]

Slide 46

選擇性的投影片

ISTC Training Module 2008

- 選擇性的投影片：提供講師額外的投影片，可加入或取代本單元之投影片。
- 可參閱講師指引以獲得進一步資料。

Slide 47

制定“國際結核病照護標準”的目的



制定“國際結核病照護標準”的目的在於提供各級公、私立醫療人員和公共衛生人員，在處理確診或疑似結核病個案時，可以有一套被廣泛接受的照顧準則。

國際結核病照護標準 (ISTC)：

- 目的在於提供公、私立醫療相關部門在處理確診或疑似結核病個案時，可以被廣泛而一致接受的照顧準則。
- 描述結核病照顧中需要被週知的要點。
- 作為將專業知識全球化的媒介，以幫助結核病防治計畫的施行。
- 作為確保結核病照顧上的重點已被確實執行的有力工具。

[圖片來源：Lung Health Image Library/Gary Hampton]

國際結核病照護標準：重點

- 17項標準
- 不同於現存的指引：指示該去做什麼，而不像一般的指引是描述如何去達成這些要求。
- 以實證為基礎，靈活運用，隨時更新
- 與〈結核病人的約定—病人的權利與義務〉的單張是相輔相成的
- 臨床應用國際結核病照護標準的隨身手冊

ISTC Training Modules 2008

“國際結核病照護標準”包含 17 項以實證為基礎的標準

- 本標準不同於現存的指引，它指示該去做什麼；而不像一般的診引是描述如何去達成這些要求。
- 為了要達成這些標準的要求，考量當地環境與執行上的因素、協同地方和國家公共衛生組織的合作，共同擬定執行措施與方針是必須的。在很多情況下，照顧的水準甚至可以（或者說，應該）超越這些標準所要求的項目。
- 這些標準必須靈活運用，而非刻板的教條，可以隨著科技、資源與環境的變化作修正。目前，對於 2005 年 12 月提出之初版的修正仍持續在進行。
- 在 USAID 的資助下，“國際結核病照護標準”由 TBCTA 在 2004 年 10 月 1 日制定，由跨國性的指導委員會（共 14 國 28 名成員）來協助指導，代表現今對結核病照顧與控制的共識。
- 此外，“國際結核病照護標準”一書和〈結核病人的約定—病人的權利與義務〉〔Patients' charter for Tuberculosis Care〕的單張可為相輔相成之用。
- 目前有一本“國際結核病照護標準隨身使用手冊（2007）”可供參閱。這本手冊根據各個國家過去多年的經驗，提供了如何應用“國際結核病照護標準”的建議與準則，期望能夠促進和引導醫療人員提供更高品質的結核病照護。

[來源: www.istcweb.org]

國際結核病照護標準：重點

- 學員：所有公、私立醫療機構中健康照顧的提供者。
- 內容範圍：診斷、治療、以及公共衛生責任。目的是作為地區與國家指引上的輔助。
- 理由：妥善的結核病防治有賴於所有健康照顧者積極的參與，與結核病防制計畫的密切配合，以達成結核病防治高品質的照顧。

ISTC Training Modules 2008

- “國際結核病照護標準”所期望教育的對象是在公、私立醫療機構中，所有會照顧確診結核病人或有疑似結核病症狀之病人的健康照顧人員。
- “國際結核病照護標準”內容主要涵蓋了三大主題：診斷、治療、以及所有健康照顧成員的公共衛生責任。此“國際結核病照護標準”目的是為了作為符合世界衛生組織所建議的地區與國家結核病防治政策的輔助。
- 現今，在世界的許多地方，結核病照顧的品質仍然參差不一，低劣的照顧品質仍然是全球結核病防治上的絆腳石。整合所有健康照顧者與結核病防制計畫的密切配合，共同積極參與提供高品質的結核病照顧，是達成妥善結核病控制的關鍵。

Slide 50

測驗題

ISHC Training Module 2018

- 測驗題：可用來做為互動式教學、課後評量或是醫學教育之用。
- 可參閱講師指引以獲得進一步資料。

Slide 51

結核病暨愛滋病感染

1. 一位45歲愛滋病男性病人，使用標準抗結核藥物治療兩個月後，臨床症狀改善，接下來開始接受抗病毒藥物治療。不過在同時使用抗結核與抗病毒藥物治療的一個月後，又開始出現咳嗽症狀與新的胸部X光浸潤。此時，下列的鑑別診斷，何者需要考慮？

- A. 結核治療失敗。
- B. 新的伺機性呼吸道感染。
- C. 免疫重建發炎候群。
- D. 以上皆是。

ISHC Training Module 2018

正確答案: D

Slide 52

結核病暨愛滋病感染

2. 對於一個正在使用第一線抗結核藥物 (isoniazid/rifampicin/ethambutol/pyrazinamide) 的病人使用抗病毒藥物時，需考慮下列何者？

- A. 含有三種核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 處方。
- B. 添加大量Ritonavir的蛋白酶抑制劑 (PI) 處方。
- C. 含有兩種蛋白酶抑制劑 (PI) 處方。
- D. 如果沒有懷孕，使用Efavirenz加上兩種核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 的處方。

ISHC Training Module 2018

正確答案: D

結核病暨愛滋病感染

3. 一位50歲女士同時罹患塗片陽性結核病與愛滋病，目前開始同時接受標準四種抗結核藥物及三種抗反轉錄病毒藥物處方治療。病人依附醫囑性非始終如一，一個禮拜後，她開始出現嚴重的噁心與嘔吐症狀。以下敘述何者錯誤？
- A. 噁心與嘔吐可以是抗結核藥物或抗反轉錄病毒藥物的副作用。
 - B. 一開始的處方必須服用許多藥丸，會造成病人服藥依附醫囑性變差。
 - C. 同時使用抗結核與抗反轉錄病毒藥物時，會使得對臨床症狀及其病因的評估變得更加複雜。
 - D. 對於兩類藥物的使用上，目前的建議的順序是先使用抗反轉錄病毒藥物治療，之後再使用抗結核藥物治療。

ISHC Training Module 208

正確答案: D