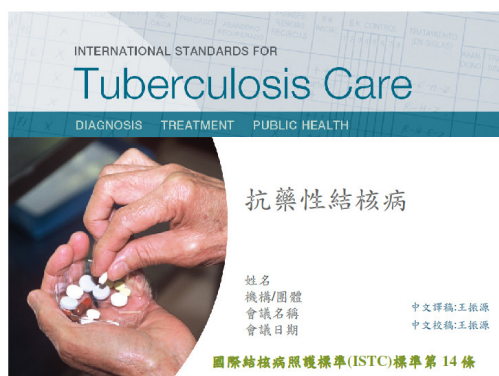


抗藥性結核病

Slide 1



授課說明

單元名稱：抗藥性結核病

國際結核病照護標準 (ISTC) 第 14 條

課程時間：約 60 分鐘

補充投影片：利用樣本幻燈片列出當地診斷檢查結核病可用的資源和聯絡資訊、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：與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：

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency Update 2008. World Health Organization. www.who.int/tb
- Drug-resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, 2004. www.nationaltbcenter.edu
- The PIH guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, International Edition. Partners in Health 2003. www.pih.org

[圖片來源: Lung Health Image Library/ Pierre Viroit]

Slide 2

抗藥性結核病

- 目標：**在本單元結束後，冀望學員能夠：
- 定義全球多重抗藥性負擔最高的區域
 - 了解產生抗藥性的微生物學基礎
 - 明白導致抗藥性產生的臨床錯誤及計劃性因素
 - 認出多重抗藥性的危險因子及治療失敗的特徵，以便啟動抗藥性評估及修正治療方法

ISIC Training Modules 2008

- 希望在這單元結束後，學員能意識到導致抗藥性的臨床及微生物學因素，進而辨識出可能有抗藥性結核病的病人，進行進一步的檢查評估。
- [概述投影片目標]

Slide 3

抗藥性結核病

- 大綱：**
- 定義
 - 全球負擔與個人影響
 - 導致抗藥性發生的病理機轉及臨床/計畫性因素
 - 早期發現及危險因子
 - 治療的建議

國際標準 14

抗藥性結核病

- 大綱: 概述投影片大綱
- 本單元包含國際結核病照護標準第 14 條

Slide 4

抗藥性結核病

多重抗藥性結核病是個人為的問題...
很貴、會致死、會變虛弱，而且是目前疫情防治上最主要的威脅



ISIC Training Modules 2008

大部分與抗藥性結核病的概念都已經包含在這裡面時，但大部分的教材將著重在多重抗藥性結核病

- 了解多重抗藥性結核病如何發展，更重要的是了解如何預防其發展，因為：[讀過投影片的內容]。
- 大部分多重抗藥性結核病的發生都是人為製造出來的，所以是可以預防的。通常這是不理想的治療處方或是治療中斷的結果
- 臨床的錯誤判斷，多種其他疾病，與防疫計畫上的缺失都可能導致抗藥性的出現
- 多重抗藥性結核病對於病人個人及對於醫療照護系統的影響都很明顯

[**互動式教學：**詢問學員有多少人平常會照顧多重抗藥性結核病人者？詢問他們的結核病人中約有多少比例有抗藥性？並比較這些病人對於他們計畫資源的影響]

[圖片來源：Lung Health Image Library/ Pierre Virot]

Slide 5

標準 14：抗藥性結核病

- 所有的病人，都應該評估下列幾點，以了解是否可能有抗藥性結核病：
 - 是否有接受過治療
 - 是否曾經接觸過可能有抗藥性結核病的病人
 - 社區抗藥性的盛行率
- 治療失敗的病人或是慢性病人更應評估是否有抗藥性
- 對於極有可能具有抗藥性的病人，應該立刻進行結核菌培養以及isoniazid、rifampicin、和ethambutol的藥物感受性試驗

ISIC Training Modules 2008

- 以下是國際結核病照護標準第 14 條對懷疑有抗藥性的評估 [宣讀標準]

Slide 6

抗藥性結核病：定義

- **單一抗藥性 (Mono-resistant)**：只對一個藥有抗藥性
- **多抗藥性 (Poly-resistant)**：對大於一個藥物具有抗藥性，但是不同時對 isoniazid 和 rifampicin 抗藥。
- **多重抗藥性 (MDR)**：同時對 isoniazid 和 rifampicin 具有抗藥性
- **廣泛抗藥性 (XDR)**：多重抗藥性，再加上對 fluoroquinolones 和三個注射性藥物 (amikacin、kanamycin、capreomycin) 其中至少一個藥物有抗藥性

ISIC Training Modules 2008

開始介紹抗藥性的定義：

- **單一抗藥性**：最常見的一種單一藥物抗藥性是對 isoniazid 的抗藥性。這樣的抗藥性並不會有較差的預後，也不需要去更改治療的處方藥物（只要在初始期有四個藥物且整個療程都有 rifampicin）。Rifampicin 單一抗藥性的雖不常見，但主要發生在愛滋病毒感染的病人。這樣的關聯目前並沒有理由可解釋。
- **多抗藥性**：通常用來代表多於一個藥物的抗藥性。但並不是指同時有 isoniazid 和 rifampicin 的抗藥性。
- **多重抗藥性**：最少對 isoniazid 和 rifampicin（二個最有效的抗結核藥物）有抗藥性。多重抗藥性（MDR）對預後有很大的副面影響。病人罹患多重抗藥性結核病時須要使用第二線抗結核藥物。
- **廣泛抗藥性**：多重抗藥性的結核菌，若同時再加上對治療多重抗藥性結核病的二個最重要的第二線抗結核藥物有抗藥性，也就是 fluoroquinolones 和 3 種注射藥物（amikacin、kanamycin、capreomycin）中至少一種，就稱為廣泛抗藥性。另外，廣泛抗藥性結核菌，常常是對四種第一線抗結核藥物全都有抗藥性。因此，病人的治療就會顯的十分困難，常需要特別的照顧。

[注意：這部份的內容也可以在“抗藥性結核病的處理”這個單元找到]

抗藥性結核病：定義

- **原發性抗藥：“新病人”**
抗藥性發生在從來沒得過結核病或接受少於一個月抗結核藥物治療的病人
- **續發性（獲得性）抗藥：“之前曾接受抗結核藥物治療的病人”**
抗藥性發生在曾經接受過至少一個月的抗結核藥物治療的病人
- **請注意此一分類方式有其限制(參考備忘稿文字內容)**

ISTC Training Modules 2008

抗藥性結核病的病人會被進一步定義(尤其是為了疫情通報的目的)為新病人或是曾接受過治療的病人

- 一個有抗藥性的“**新病人**”，一般定義為病人從未接受過結核病的治療超過一段特定的時間。這樣的情況稱作是原發性抗藥，換句話說這個病人是被抗藥性結核病的病人所傳染。
- 一個**之前曾接受過結核病治療的病人**”，表示病人具有抗藥性並且曾接受過結核病的治療至少一個月。在這些病人，重要的是他們發展出**次發性（獲得性）抗藥是因為之前的治療**。
- 這樣依是否治療過一個月藥物的分類法，其實不能完全分辨出原發性或續發性病人，尤其在台灣我們可以在第一次驗痰就知道病人是否為抗藥性病人，表示病人在完全沒治療的狀況下即已是多重抗藥性之結核病人，較貼近原發性抗藥。

[注意：這部份的內容也可以在“抗藥性結核病的處理”這個單元找到]

估計全球多重抗藥性結核病的病人數

估計2006年全球多重抗藥性結核病之發生率，及在所有結核病中所佔比率

2006	結核病	多重抗藥性結核病	%
新病人*	9,123,922	285,718	3.8
之前治療過的病人*	1,052,145	203,230	19.3
所有病人**	10,192,986	489,139	4.8

*來自175個國家的資料；**來自185個國家的資料

WHO Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Fourth global report, 2008
ISTC Training Modules 2008

- 世界衛生組織根據175個國家所通報出的資料（185個國家通報估計總數）統計發現，2006年時全球的多重抗藥性結核病病人數是：

[概述投影片內容]

- 值得注意的是，多重抗藥性結核病在曾治療過結核病的病人中所佔之比例，是在新（從未治療過）病人中所佔比例的五倍。這個發現凸顯出在曾接受過治療的病人中，多重抗藥性結核病增加的風險。
- 估計**2006年開始治療結核病的病人中，有4.8%有MDR**

[參考文獻: WHO Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Fourth global report, 2008;
<http://www.who.int/tb/publications>]

Slide 9

估計全球多重抗藥性結核病的病人數

- 估計全球多重抗藥性結核病盛行率(以2-3年間的有效案例為基礎): 1,000,000 - 1,500,000 病人
- 估計有42%的全球多重抗藥性病人之前曾接受過治療
- 中國與印度就占了全球所有多重抗藥性結核病病人的50%，俄羅斯聯邦則占了7%

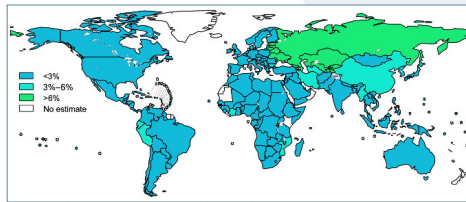
WHO Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Fourth global report, 2008

- **盛行率估計**：由於多重抗藥性結核病不像其他藥物敏感性結核病那樣能快速痊癒，所以有效案例估計期間為 2-3 年。如果這是真的，則不論怎麼看，2006 年時全球的多重抗藥性病人估計有 1,000,000 - 1,500,000 個。
- **之前接受治療的影響**：有個必須注意的重點是，雖然曾接受過治療的多重抗藥性結核病人數量遠比新案例（未曾接受過治療）的多重抗藥性結核病人數量少，但曾接受過治療的族群中有不成比例的抗藥性案例。這極有可能是過去不遵醫囑或治療的不當管理所導致之續發性抗藥。
- **有極高多重抗藥性結核病負擔的國家**：中國與印度（因為病人總數）及俄羅斯聯邦（因為不成比例的 MDR 案例數量）這三個國家，就占了 2006 年全球多重抗藥性結核病病人數量的 57%。

[參考文獻: WHO Anti-tuberculosis drug resistance in the world, Fourth global report, 2008; <http://www.who.int/tb/publications>]

Slide 10

多重抗藥性結核病的分佈：之前未治療過



多重抗藥性結核病在新病人（未曾接受過治療）中所佔比率之分布

ISTC Training Modules 2008

Zignol M, et al. JID 2006; 194: 479-85

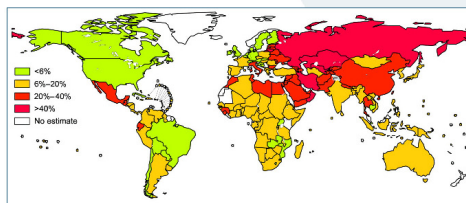
以 2004 年的資料來看多重抗藥性結核病在未曾接受過治療的案例中所佔比例的地理分佈：

- 多重抗藥性結核病在未曾接受過治療之案例中所佔估計比率最高（高於 6%）的地區以綠色標示，東歐大部分都包含在內，特別是俄羅斯聯邦以及以前屬於蘇維埃聯邦的國家。
- 淡藍色的地區表示是多重抗藥性結核病在未曾接受過治療之案例中所佔比率為 3-6%的國家，包含中國這個擁有全世界最多人口的國家。

[參考文獻: Zignol M, et al. Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. JID 2006; 194: 479-85]

Slide 11

多重抗藥性結核病的分佈：之前治療過



多重抗藥性結核病在曾接受過治療之案例中所佔比率之分布

ISTC Training Modules 2008

Zignol M, et al. JID 2006; 194: 479-85

- 這張世界地圖表示的是多重抗藥性在曾接受過治療之結核病案例中所佔比例的分布。用紅色標示的是多重抗藥性在曾接受過治療的案例中所佔比率高於 40% 的地區。

- 兩張分佈圖顯示，多重抗藥性在兩種病人族群中所佔比率最高的區域是類似的，這點需要注意。

[參考文獻: Zignol M, et al. Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. JID 2006; 194: 479-85]

多重抗藥性結核病病人的影響

- 病人之直接醫療花費平均為27,752美元 [Burgos, et al. *CID* 2005; 40: 968-75]
- 長時間的治療 (18-24 個月) 常很困難且具有毒性
- 長時間的隔離可能是必須的
- 沮喪是很常見的
- 疾病可能是無法根治的 (慢性病)
- 死亡率很高

ISIC Training Modules 2008

- 多重抗藥性結核病的花費是很驚人的。在美國，每個多重抗藥性病人所花費的平均直接醫療成本遠高於藥物敏感性結核病的花費。這是因為多重抗藥性病人必須長時間的住院治療，且須使用相當貴的治療藥物，導致治療成本相當高昂。
- 病人本身所需付出的代價亦相當高。治療本身比標準第一線藥劑更毒，且治療期間至少要 18 個月。
- 由於二線藥劑的效果較差，在病人的痰塗片結果顯示為陰性之前，這些病人還必須被長時間隔離。
- 由於持續的慢性疾病，沮喪是很常見的，且可能影響治療的順從性。
- 病人可能必須面對無法根治的事實，且多重抗藥性結核病的死亡率較高。

[參考文獻: Burgos, et al. *Treatment of Multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach. CID* 2005; 40: 968-75]

抗藥性對治療結果的影響

以標準四合一處方治療失敗或死亡的案例百分比

抗藥性型態	新病人 (%)	再治病人 (%)
完全不具抗藥性	4	10
任何型態的抗藥性	5	21
多重抗藥性	30	45
INH 抗藥 (但非多重抗藥性)	6	23
RIF 抗藥 (但非多重抗藥性)	13	29
其他	4	15

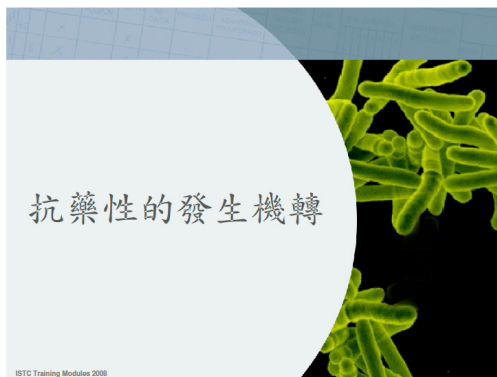
ISIC Training Modules 2008

這張表顯示出對具有不同型態抗藥性的結核病人使用標準一線治療處方的治療結果。

- 這個回溯性世代調查研究是以多明尼加共和國，香港，義大利，Ivanovo Oblast (俄羅斯聯邦)，南韓及秘魯的病人為對象而作的。
- 這結果是針對由 1994 到 1996 年間，新病人 (未曾接受過治療) 及曾接受過包含 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, either ethambutol 或 streptomycin 之短期化學治療的再治病人所作的研究結果。治療結果的評量是依照世界衛生組織所定的標準。
- 在這張表中，是把治療過程中死亡或治療失敗的案例加總起來，當成不良結果的病人數。
- 如表所示，與其他分類相比，多重抗藥性和 rifampicin 抗藥性都和不良結果有極大的關聯。在所有分類中，再治病人的治療結果都比新病人差，且多重抗藥性案例有最高的不良結果比例。
- 在所有分類中，再治病人的成功率都大幅下降。不論是 RIF 抗藥或是多重抗藥，新病人及再治病人的治療成功率都比較差。

[參考文獻: Espinal MA, et al. *Standard Short-course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis: Treatment Outcomes in 6 Countries. JAMA. 2000;283(19):2537-45]*

Slide 14



- 下面幾張投影片將說明多重抗藥性結核病是如何產生的
 - [掃描式電子顯微鏡下所看到的結核菌]
- [圖片來源：Tuberculosis Research Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH]

Slide 15

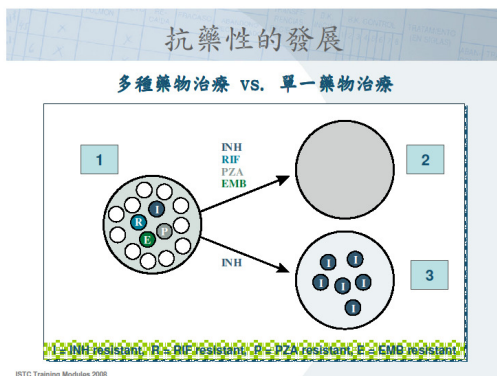
抗藥性突變的頻率

INH = 1 in 10^6
 RIF = 1 in 10^8
 EMB = 1 in 10^6
 Strep = 1 in 10^6
 INH + RIF = 1 in 10^{14}

ISTC Training Modules 2008

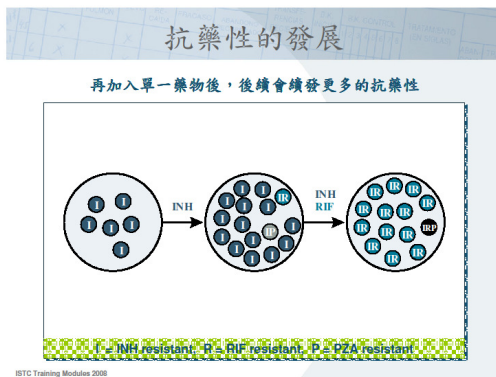
- 任何結核菌族群都會自然因突變發生抗藥機轉，發生機率如圖示。
 - [將幻燈片內容概述一次]
 - 結核病越嚴重，菌量就越大，發生抗藥性突變的風險越高，也因此產生續發性抗藥的機率越高。
 - [注意：藥物發現的年份，已列在每種藥物下方]
- [圖片來源：CDC/Dr. Ray Butler; Janice Carr. Illustration Credit: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Illustrator: Krista Townsend]

Slide 16



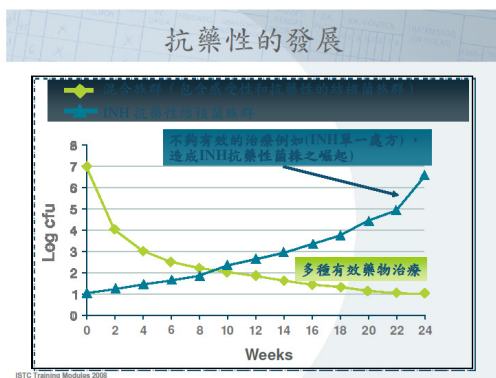
- 左邊培養皿(1)中混合有敏感性及抗藥性的族群
- 如果四種抗結核藥物都用來治療這株結核菌的話，所有細菌都會被殺死，呈現空無一物的培養皿(2)。
- 然而如果只用單一 isoniazid 治療，藥物敏感性的結核菌族群會被殺掉，但抗 isoniazid 的族群會繼續增生而造成 isoniazid 抗藥(3)。
- [可能有學員會問說為何單獨用 isoniazid 來治療潛伏性結核病，而不擔心造成抗藥性的發生？我們一般假設這不會發生，因為潛伏性結核病的菌量非常小，所以即便有抗藥性突變，菌量也是很少。]

Slide 17



- 當抗 INH 的族群持續生長，會發生更多突變，導致不只對 INH 產生抗藥性，對 PZA、RIF 及其他抗結核藥物都產生抗藥性。
- 如果在此時把 RIF 當作單一藥物加入之前 INH 治療處方中，則 RIF 會將對其他抗結核藥物有抗藥性的結核菌殺死，獨留下對 RIF 有抗藥性的族群。

Slide 18



- 從圖中可以發現，當單一藥物治療法用在混合有藥物敏感及對 isoniazid 有抗藥性結核菌大型族群中時，isoniazid 抗藥性菌種呈現優勢成長（藍線）
- 有效的多種藥物治療可以快速的降低菌量，以致於在開始化學治療的兩週內，痰塗片內的菌量大約從 10^7 (10^7 是肺部有開洞病灶之結核病人痰液中大約的菌量) 大幅降低到 10^4 (10^4 大約是耐酸染色之鏡檢能夠偵測的最低結核菌量)。
- 這樣將大幅降低傳染的可能性（但並沒有徹底消滅）。後續的初期治療，將儘可能殺光所有仍存留的結核菌。

[注意：這部分的內容亦包含在結核病治療的教材中]

Slide 19

抗藥性：非預期的單一藥物治療

Months of Rx	1	2	3	4
INH	—————→			
RIF	—————→			
EMB		—————→		
痰塗片	+	+	+	+
痰培養	+	+	+	+
Susceptibility				
INH	R*	R	R	R
RIF	S*	R	R	R
EMB	S*	S	S	R

ISTC Training Modules 2008 * Results not known to clinician

在這個假設的例子中，一個病人開始只使用二個藥物治療，是一個明顯的錯誤。

- 在治療初期仍未獲得藥物感受性試驗的結果，無法得知結核菌原本就對 isoniazid 具有抗藥性。
- 治療 5 個月後，痰塗片仍為陽性，並且結核菌已對 rifampicin 呈現抗藥性。這是因為當初對 isoniazid 具有抗藥性，使得有一些結核菌不會被殺死，以致於 rifampicin 抗藥性菌株得以保留而進一步增生。而且治療者在此也沒發現這樣的現象。
- 因為痰塗片持續陽性，治療者加上 ethambutol，這也是一個明顯的錯誤。對於失敗的治療處方，千萬不能只單單加入一個新的藥物。
- 在治療九個月後，痰塗片仍呈現陽性。
- 實際上，這個病人就像是被單獨以 ethambutol 治療了四個月，抗藥性也因此而產生。
- 如果我們一開始的兩個月即使用 isoniazid、rifampicin、ethambutol、和 pyrazinamide 這樣的複方治療，那這個結果是可以被預防的。

[**互動式教學：**這是一個在治療結核病上相當重要的觀念，停下來作詢問有沒有需要溝通或澄清的事項。]

[注意：這部分的內容亦包含在結核病治療的教材中]

Slide 20

抗藥性：非預期的續發性抗藥

Months of Rx	1	2	3	4
INH/RIF/EMB/PZA	—————→			
Capreo/Moxi		—————→		
Smear	+	+	+	-
Culture	+	+	+	-
Susceptibility				
INH	R*	R	R	R
RIF	S*	R	R	R
EMB	R*	R	R	R

ISTC Training Modules 2008 * Results not known to clinician

這是另一個假設的例子，病人一開始並沒有多重抗藥性，但對多種藥物具有抗藥性，故變成多重抗藥性菌株的機會很高很快。

- 一開始的藥物感受性試驗顯示對 INH 及 EMB 具有抗藥性（醫師沒有發現）
- 雖然世界衛生組織建議使用四合一的治療處方，但 rifampicin 抗藥性在兩個月內發生，因為一開始有效果的治療藥物就只有 rifampicin 和 PZA
- 不幸的，PZA 並沒有預防結核菌對其他併用的藥物產生抗藥性的能力，所以 rifampicin 抗藥性就發生了
- 在這病人例中，後來加上了 Capreomycin 和 fluoroquinolone (moxifloxacin)，八個月後的塗片和培養就陰轉了

Slide 21

導致抗藥性產生的因素

不當治療的原因：

- 與病人相關的因素
- 與醫護人員相關的因素
- 與醫療照護系統相關的因素

ISIC Training Modules 2008

- 如同我們之前從微生物學的觀點所看到的，抗藥性是基因突變所造成，導致藥物對於具抗藥性的菌株不再有效。
- 不當的治療或服藥，會使得病人體內抗藥性的結核菌族群，演變為優勢族群。
- **不當治療的原因可能是：**
 - 與病人相關的因素
 - 與醫護人員相關的因素
 - 與醫療照護系統相關的因素

[參考文獻: *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2006. www.who.int/tb*]

Slide 22

導致抗藥性產生的因素

與病人相關的因素：

- 服藥不規則、失落
- 藥物的吸收不良
- 藥物副作用
- 醫療資訊、交通、或金錢不足
- 遵從醫囑的社會障礙
- 藥物濫用或毒癮病人

ISIC Training Modules 2008

- 與病人相關導致抗藥性的因素包括：
 - 不遵從醫囑（病人自行選擇想服用的藥物）或沒有嚴格執行（兩個月或更多時間的連續治療被打斷）
 - 藥物的吸收不良或有其他藥物副作用也可能導致藥物無法有效被服用，或產生預期的效果。
 - 資訊不足或與結核病相關之教育不足也可能導致不當治療。而交通阻隔，或金錢不足無法購買藥物（如果沒有免費藥物這個選項）也可能造成治療上的障礙。
 - 社會障礙或藥物濫用、毒癮一定要列入病人不遵從醫囑的考慮因素。

[參考文獻: *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2006. www.who.int/tb*]

Slide 23

導致抗藥性產生的因素

與醫護人員相關的因素：

- 不當的初始治療處方：錯誤的藥物組合或劑量、未依照標準開立處方
- 對於再治病人的“盲目”治療：沒做藥物感受性試驗，或結果取得延誤
- 臨床錯誤：在失敗治療處方中新增一種藥物
- 沒有適度的監控
- 醫護人員的認知不足

ISIC Training Modules 2008

- 與醫護人員相關的因素包括：
 - 不當的初始治療處方 - 這可能是處方錯誤（錯誤的藥物組合或劑量）。醫師可能沒有意識到會發生抗藥性，尤其是在沒有做藥物感受性試驗或結果取得被延誤的情況下。了解及發現危險因素的存在，會提高對於抗藥性問題的警覺性。應該遵循適當的區域或國家結核病診引，才能有好的治療效果。
 - 不良的病人管理及醫師本身的錯誤，例如在失敗治療處方中新增一種藥物，將更增加抗藥性。
 - 缺乏適度的監控可能會延誤適當的介入時機，讓治療及評估變得更複雜。
 - 對於結核病治療的複雜度認識不足也可能導致錯誤管理以及抗藥性的產生。

Slide 24

導致抗藥性產生的因素

與醫療照護系統相關的因素：

- 醫療照護的可近性不足
- 無法取得藥物（沒有存貨或是遞送有問題）
- 藥物品質不佳，儲存狀況不佳
- 公共衛生機構組織不良或缺乏結核病防疫控制經費
- 沒有遵循的原則或遵循的原則不適當
- 缺乏適當或及時的實驗室檢驗

ISTC Training Modules 2008

一些可能造成不良治療及產生抗藥性的與醫療照護系統相關因素：

- 照護可近性不佳可能是最主要的因素。中心式的照護可能讓偏遠地區的人無法得到照護。
- 穩定的藥物供應及良好的品質是世界上許多地區最主要問題
- 不是所有的地區都擁有足夠且適當結核病控制計畫經費，或有即時更新的遵循原則，來提供公共衛生監控。
- 因為資源的短缺，許多地區無法擁有理想的高品質和即時的實驗室檢測。缺乏理想的檢測並不會直接導致抗藥性的產生，但卻會導致無法適時發現及治療複雜抗藥性案例的能力。

Slide 25

預防多重抗藥性的策略

常見原因	介入方式
未遵從醫囑、失落	以病人為中心的直接觀察治療法、教育、支持、鼓勵
管理錯誤、缺乏專家	和專家諮詢、有警覺的監控以避免治療失敗、醫療人員的訓練
在有抗藥性存在的情況下，不正確的處方	改善藥物及藥物感受性試驗的可近性

ISTC Training Modules 2008

- 介入和處理一些常見臨床／政策上造成抗藥性的原因的例子：[概述投影片內容]
- [互動式教學：讓有實務經驗的學員分享會造成抗藥性的因素，以及避免的方法]

Slide 26

多重抗藥性結核病的診斷



ISTC Training Modules 2008

- 現在說明如何診斷多重抗藥性結核病
[Image Credit: Lung Health Image Library/Jad Davenport]

多重抗藥性結核病的診斷

對於多重抗藥性結核病的正確診斷和即時介入治療，需要下列幾點：

- 了解多重抗藥性結核病危險因子
- 提早發現治療失敗
- 藥物感受性試驗（如果可以取得）

ISIC Training Modules 2008

- 找出可能發展為抗藥性結核病的病人，並即時、適當的治療，臨床醫師應該注意：
 - 了解多重抗藥性結核病的危險因子
 - 了解並適當監控治療失敗的證據是否存在
- 適當臨床懷疑，是診斷多重抗藥性結核病最基礎的第一步。之後的治療可以根據當地的診治指引，同時病人管理及監控也可以適度調整。
- 如果實驗室結果可得，即時的進行藥物感受性試驗可以確認是否有抗藥性，並且了解可用的治療藥物。
- 如果強烈懷疑病人有多重抗藥性結核病，建議找專家諮詢。

多重抗藥性結核病的臨床懷疑

了解危險因子：

- 先前的治療史（最有效的預測因子）
- 不遵從醫囑以及失落的病史
- 住在多重抗藥性結核病盛行地區
- 暴露於已知或疑似為多重抗藥性結核病的病人（“無法根治”的結核病或需要多次治療的TB）
- 愛滋病毒感染者（在某些區域）

ISIC Training Modules 2008

多重抗藥性在臨床及流行病學上的危險因子，如同標準 14 所述，應該調查的包括：

- 先前治療史-這是對多重抗藥性最有效的預測因子：先前治療史很難知道，病人可能不知道他們曾經接受過結核病治療，或想全盤否認之前接受過治療。對於無法描述曾接受過甚麼治療的病人，可以試著詢問治療的時間（除了結核病以外，只有非常少數的肺部疾病會用六個月或更久的抗生素治療），藥物的數量或顏色，或使用的注射藥劑（可能是 streptomycin），或尿液是否變色—橘色的尿液（rifampicin）。使用直接或間接的問法詢問病人是否遵從醫囑是非常重要的。如果病人接受過先前治療，治療來源必須弄清楚。
- 社區的抗藥性盛行率：在大部分地區，這項資訊都是未知的。在一般狀況下，不該以抗藥性盛行率來假設未接受過治療的病人有抗藥性。但某些特殊區域例外，例如某些已有記錄，抗藥性盛行率極高的難民營。
- 接觸可能有抗藥性的結核病病人：一般說來，病人並不知道自己是否暴露在可能有抗藥性的病人旁。醫療人員應該詢問家裡是否有人曾因結核病或任何肺部疾病而重複接受過數月的治療，或者他們的結核病是否被說明為“無法根治的”
- 愛滋病毒感染者：在世界上某些地區，愛滋病毒感染是多重抗藥性的危險因素。愛滋病與續發性 rifamycin 抗藥有關，所以需要特別關注有愛滋病毒感染結核病人。對於愛滋病毒感染的病人治療結果的評估通常都很複雜，因為還有其他肺部疾病的可能性。必須確認醫囑有被遵循，如果 CD4 數目低的話，間歇性療法必須避免。

Slide 29

多重抗藥性結核病的臨床懷疑

早期發現治療失敗：

- 咳嗽的症狀應該在頭兩個禮拜就會被有效的控制並得改善
- 失敗的徵兆：痰塗片沒有陰轉，持續或反複的咳嗽，持續發燒，夜間盜汗，及無法增加體重

ISTC Training Modules 2008

- 早期發現目前結核病失敗治療的症狀及徵兆，也可以提高對於可能有抗藥性結核病的臨床警覺。
- 治療失敗的臨床證據包括持續或復發的症狀。一般病人的咳嗽症狀在開始治療的前幾個禮拜就會有顯著的改善，如果咳嗽症狀沒有改變，或變得更糟，就可能是治療失敗的早期線索。
- 懷疑治療失敗後，就要作後續微生物學評估。
- 世界衛生組織對於治療失敗的正式定義是治療第五個月時，痰塗片呈現陽性。大部分的病人在第三個月時，痰塗片就會呈現陰性，因此有些專家會考慮對這些三個月痰塗片尚未陰轉的病人重新作徹底的評估。
- 如果懷疑治療失敗，應該對病人進行可能造成不當治療的其他因素評估（未遵循醫囑，有障礙等等），如果還沒對病人施行直接觀察治療法，就應該要開始進行。

Slide 30

多重抗藥性結核病的實驗室診斷

如果可以取得的話，發生下列狀況時，應進行藥物感受性試驗：

- 有多重抗藥性的危險因子存在
- 有治療失敗的證據

結果可能為：

- 確認抗藥性診斷
- 幫助決定治療選擇

ISTC Training Modules 2008

- 如果臨床或流行病學上危險因子的評估懷疑有抗藥性並且同時有治療失敗的證據時，只要可能，就應該進行藥物感受性試驗，以便確定抗藥性的診斷及型態，並依此作為治療的選擇。

Slide 31

藥物感受性試驗的結果：問題

確定多重抗藥性需要花4-8個禮拜的時間，且二線藥物感受性試驗的結果需要6-12個禮拜的時間：

- 一開始的培養需要2-4個禮拜才會呈現陽性反應
- 接下來2-4個禮拜作一線藥物的感受性試驗
- 再接下來2-4個禮拜做二線藥物的感受性試驗
- ➔ 有鑑於這種必然會發生的遲延，如果多重抗藥性的可能性極高，且抗藥性的型態可以預測，則不要等待藥物感受性試驗的結果取得後才增加使用治療的藥物
- ➔ 在台灣，初痰檢查常規應有藥物感受性的檢驗，若懷疑病人治療失敗或病人失落、病人復發時也應在第一時間送痰，治療再依此結果審慎選擇增加的藥物，而不建議在未知抗藥性時就加上其他二線藥物。

ISTC Training Modules 2008

大家應該要體認到，目前可取得的藥物感受性試驗都很花時間

- 標準的培養及藥物感受性試驗，從一開始的痰樣本收集到完整作完一線及二線藥物感受性試驗，通常需要4-12個禮拜才能知道結果（液態培養方法會快些）。
- 由於要知道結果須要等上一段時間，所以當病人高度懷疑有多重抗藥性時，不應該等待藥物感受性試驗結果知道後，才增加如 fluoroquinolone 及可注射藥劑等之治療。
- 在等待藥物感受性試驗的結果出來之前，不要治療多重抗藥性結核病人者的理由只有兩種：病人症狀十分輕微、或是之前曾經視為多重抗藥性結核病治療過而目前仍無法估計何種藥物有效。

Slide 32

藥物感受性試驗的結果：問題

- 藥物感受性試驗需要訓練及經驗
- 確保品質是很困難的
- 有些藥物的感受性試驗結果是不可靠的，特別是ethambutol及pyrazinamide
- 不同實驗室做出來的結果有時候不盡相同

ISTC Training Modules 2008

除了現行方法很花時間外，藥物感受性試驗還有其他常見的問題

- 大體上而言，相較於單純的培養，藥物感受性試驗需要多一點的訓練及經驗
- 擁有品質控管計畫是很基本的，然而只有少數實驗室能夠執行評估
- Ethambutol 和 pyrazinamid 的感受性試驗結果都是不可靠的，不同的實驗室可能會作出不同的結果

Slide 33

預測抗藥性的型態

- **檢查先前治療方法：**
考慮所有曾經用過的藥物都可能是無效的
範例：一個有症狀的病人，先前曾接受過兩次使用紅色膠囊，白色藥丸及注射劑的治療
預測：對INH、RIF、及streptomycin有抗藥性

ISTC Training Modules 2008

• 疑似多重抗藥性結核病的病人中，在等待藥物感受性試驗結果時，預測抗藥性的型態對於之後要使用何種藥物是很重要的，大家應該要有效利用可得資訊來選擇治療處方

• 小心取得病人先前結核病治療史的資訊是很基本的
範例：一位患有糖尿病的62歲老太太有很典型的結核病症狀，胸部X光顯示肺部有開洞病灶，先前曾接受過兩次使用紅色膠囊，白色藥丸及注射劑的治療。他可能使用過isoniazid、rifampicin、及streptomycin，以至於必須假設他對這些藥物有抗藥性
預測：對INH、RIF、及streptomycin有抗藥性

Slide 34

預測抗藥性的型態

- 如果曾接觸已知有多重抗藥性的病人，使用指標病人的抗藥性型態
- 使用從調查中所得之流行病學資料來了解各種抗藥性型態及所占比率
- RIF的抗藥性可以預測多重抗藥性

ISTC Training Modules 2008

- 如果與已知有多重抗藥性的病人接觸，使用指標病人的抗藥性型態
- 如果曾有地區性的抗藥性調查，則該結果可以用來推測個別病人的可能的抗藥性型態
- 如果已知有rifampicin抗藥性，則該病人同時擁有INH抗藥性的可能性極高(即多重抗藥性)，非多重抗藥性的rifampicin具有抗藥性的比例不高(世界衛生組織2006年資料顯示大部分通報國家所佔比率為<1%)

<p>Slide 35</p>	<p>抗藥性結核病</p> <p>總結:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 早期懷疑、診斷及適當的治療，對於預防抗藥性結核病的惡化及傳播是很重要的 ▪ 之前曾經接受過治療是抗藥性最重要的預測因子，但要學會辨識所有危險因子 <p><small>ISTC Training Modules 2008</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 總結：[概述投影片內容]
<p>Slide 36</p>	<p>抗藥性結核病</p> <p>總結 (續) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 當你的病人接受標準治療失敗時，要能夠發現 ▪ 對於疑似多重抗藥性結核病的病人，盡可能取得一線藥物感受性試驗的結果 <p><small>ISTC Training Modules 2008</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 總結：[概述投影片內容]
<p>Slide 37</p>	<p>總結：國際結核病照護標準涵蓋的內容*</p> <p>標準 14:</p> <p>對於可能有抗藥性結核病的病人，評估時應注意：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 先前是否有接受過治療 • 是否曾經接觸過可能有抗藥性結核病的病人 • 社區抗藥性的盛行率高 • 治療失敗或慢性病人 <p>對於可能具有抗藥性的病人，應該立刻進行結核菌培養以及藥物感受性試驗</p> <p><small>ISTC Training Modules 2008 [Abbreviated version]</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 總結，這個單元的國際標準有下列內容： • [概述上述內容] <p>[結束]</p>

Slide 38

選擇性的投影片

ISTC Training Modules 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 39

資源

- WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis www.who.int/tb
- Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians www.nationaltbcenter.edu
- The PIH guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, International Edition. Partners in Health 2003. www.pih.org

ISTC Training Modules 2008

Slide 40

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人時，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人時，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

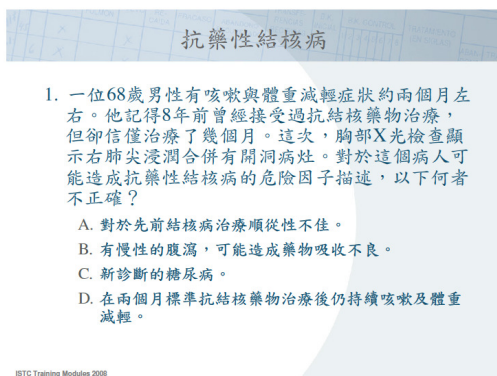
- “國際結核病照護標準”所期望教育的對象是在公、私立醫療機構中，所有會照顧確診結核病人或有疑似結核病症狀之病人的健康照顧人員。
- “國際結核病照護標準”內容主要涵蓋了三大主題：診斷、治療、以及所有健康照顧成員的公共衛生責任。此“國際結核病照護標準”目的是為了作為符合世界衛生組織所建議的地區與國家結核病防治政策的輔助。
- 現今，在世界的許多地方，結核病照顧的品質仍然參差不一，低劣的照顧品質仍然是全球結核病防治上的絆腳石。整合所有健康照顧者與結核病防制計畫的密切配合，共同積極參與提供高品質的結核病照顧，是達成妥善結核病控制的關鍵。

Slide 43



- 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。

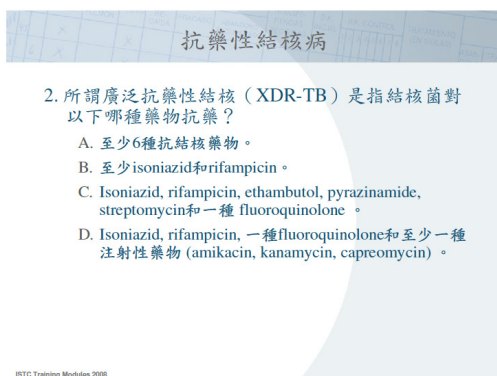
Slide 44



正確答案：C

1. 一位68歲男性有咳嗽與體重減輕症狀約兩個月左右。他記得8年前曾經接受過抗結核藥物治療，但卻信僅治療了幾個月。這次，胸部X光檢查顯示右肺炎浸潤合併有開洞病灶。對於這個病人可能造成抗藥性結核病的危險因子描述，以下何者不正確？
- A. 對於先前結核病治療順從性不佳。
 - B. 有慢性的腹瀉，可能造成藥物吸收不良。
 - C. 新診斷的糖尿病。
 - D. 在兩個月標準抗結核藥物治療後仍持續咳嗽及體重減輕。

Slide 45



正確答案：D

2. 所謂廣泛抗藥性結核 (XDR-TB) 是指結核菌對以下哪種藥物抗藥？
- A. 至少6種抗結核藥物。
 - B. 至少isoniazid和rifampicin。
 - C. Isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, streptomycin和一種fluoroquinolone。
 - D. Isoniazid, rifampicin, 一種fluoroquinolone和至少一種注射性藥物 (amikacin, kanamycin, capreomycin)。

抗藥性結核病

正確答案：B

3. 下列有關抗藥性結核病的微生物致病機轉，何者最為正確？
- A. 具有開洞病灶的結核病所含菌量常較低，所以不太可能含有任何自然產生的抗藥性菌株。
 - B. 單用一種抗結核藥物的治療會造成自然產生之抗藥性菌被篩選出來。
 - C. 對於抗結核藥物，獲得性的抗藥能力只有發生在isoniazid和rifampicin。
 - D. 對於一個接受標準初始4種抗結核藥物治療的病人，若有臨床治療失敗的證據時，通常暗示可能有高度的抗藥性。額外加上fluoroquinolone將會降低抗藥性發生。

ISTC Training Modules 2008