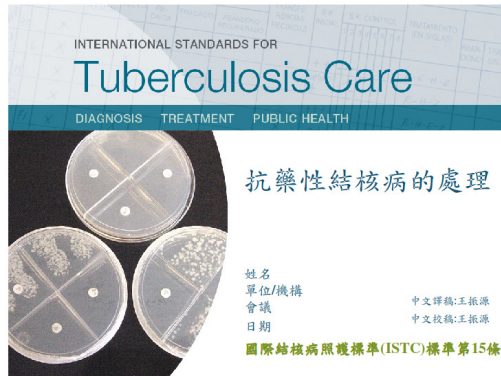


## 抗藥性結核病的處理

Slide 1



### 講師指引

**單元名稱：抗藥性結核病的處理**

**國際結核病照護標準 (ISTC)：標準第 15 條**

**課程所需時間：約 60 分鐘**

**補充投影片：**網路上可用的資源、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：抗藥性結核病、結核病的微生物學診斷、和促進與評估治療的依附醫囑性。

**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](http://www.istcweb.org)

**其他資源與參考資料：**

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2006. [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)

Drug-resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, 2004. [www.nationaltbcenter.edu](http://www.nationaltbcenter.edu)

The PIH guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, International Edition. Partners in Health 2003. [www.pih.org](http://www.pih.org)

[圖片來源：Microbial Diseases Laboratory, California Dept of Public Health/Ed Desmond, PhD]

Slide 2

### 抗藥性結核病的處理

目標：本單元結束後，學員應有能力：

- 描述治療抗藥性結核病所根據的原則
- 了解多重抗藥性結核病人治療的必要特點
- 體會以病人為中心的直接觀察治療法 (DOT) 在治療多重抗藥性結核病的重要性。
- 能熟稔使用在多重抗藥性結核病的藥物常見的副作用

ISTC Training Modules 2008

- 本單元結束後，冀望學員能夠了解照顧多重抗藥性結核病可能使用的基本治療與處理方式。
- 概述投影片中的學習目標。[逐一檢視本投影片列出之目標]

Slide 3

### 抗藥性結核病的處理

課程大綱：

- 抗藥性的定義和預測因子
- 治療原則
- 病人處置原則
- 以病人為中心的直接觀察治療法
- 常見多重抗藥性結核病治療的副作用



International Standards 15

- 抗藥性結核病的處理之綜覽[逐一檢視本投影片列出之課程大綱]
- 本單元涵括國際標準第 15 條  
[圖片來源：Lung Health Image Library/Jad Davenport ]

Slide 4

### 標準 15：抗藥性結核病的處理

- 抗藥性（特別是多重抗藥性）結核菌病的病人應該接受包含二線抗結核藥物的特殊治療處方。
- 應該使用至少四種對結核菌已知或推測為有效的藥物來治療，且應該持續治療至少 18 個月
- 必須使用以病人為中心的醫療照護方法來確保醫囑的依附醫囑性
- 應該諮詢多重抗藥性結核病的專家

ISTC Training Modules 2008

- 國際結核病照顧標準第 15 條 說明治療一個抗藥性結核病（特別是多重抗藥性結核病）的重要素。
- [宣讀幻燈片內容]

## 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

ISTC 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）對預後有很大的負面影響。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”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：**  
“之前曾接受過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

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**續發性（獲得性）抗藥是因為之前的治療**。

[注意：這部份的內容也可以在“抗藥性結核病”這個單元找到]

### 了解抗藥性結核菌的預測因子

在任何一個要開始接受抗結核藥物治療的病人，都應該評估是否會有抗藥性

- 不配合，失落
- 之前曾接受過治療
- 接觸過抗藥性結核病人
- 抗藥性菌株的社區盛行率

如果上述的任何一個因子存在，都應該要進行結核菌培養及針對INH、rifampicin、ethambutol (、streptomycin) 等藥物進行感受性試驗

ISTC Training Modules 2008

- 抗藥性的主要是人為產生的，是不當處方或治療中斷所造成的後遺症。了解治療失敗和抗藥性的預測因子是很重要的。
- 之前治療結核病的病史，尤其如果是最近的治療，更是流行病學上最常見的多重抗藥性結核病的危險因子。
- 治療中斷或慢性結核病（重新治療後持續痰抹片陽性和治療失敗（治療後五個月的痰抹片陽性）都是得到多重抗藥性結核病最重要的危險因子，特別是整個療程都有使用 rifampicin 的時候。
- 以下的病人要懷疑罹患多重抗藥性結核病：
  - 來自抗藥性結核病高盛行國家或區域
  - 多重抗藥性結核病人者的家中接觸者或親戚。
  - 愛滋病毒感染的病人，後天獲得單一 rifampicin 抗藥性的機率較高，特別是治療處方不是每日給藥或是治療有中斷。
- 如果懷疑有抗藥性且有根據的話，應該要培養並針對 INH、RIF、EMB 等藥物進行感受性試驗[國際結核病照護標準第 14 條]，有時也要考慮同時對 streptomycin 作試驗。

### 對抗藥性結核病的經驗性處方

Predicted Resistance Pattern	Empiric Regimen (minimum duration)
INH	RIF, EMB, PZA (6-9 mo)
INH, EMB	RIF, PZA, Fluoroquinolone ± Injectable (9-12 mo)
RIF	INH, EMB ± PZA (18 mo minimum)
RIF, EMB	INH, Fluoroquinolone, PZA ± Injectable (18-month minimum)

注意: PZA 並不會預防其它藥物抗藥性的生成。

ISTC Training Modules 2008

- 表中列出對非多重抗藥性之抗藥性結核病的經驗性處方。
- [複習使用在每種抗藥性結核病所使用的處方，並指出在治療 RIF 或是 INH 有單一抗藥性的結核病上，治療時間是不同的。不包含 RIF 的處方應該要延續到 18 月以上。]
- 注意在 PZA 合併另一藥物使用時，並不能預防該藥物抗藥性的產生。因此，PZA 必須要同時和另外二個抗結核藥物一起使用。
- 經驗性治療處方是當藥物感受性試驗結果尚未獲得之前，經常使用在特定的病人族群的藥物組合
- 不幸的是，常常藥物感受性試驗必須要在數個月後才能得到。
- 經驗性處方是在等待藥物感受性試驗結果之前，建議使用以避免臨床上的惡化和預防多重抗藥性結核病傳播給接觸者。
- 一旦藥物感受性試驗結果得知後，經驗性處方就應該要改成個人化的處方。隨著全球對於多重抗藥性結核病逐漸重視，相信未來將會有更多的實驗室可以進行藥物感受性試驗，結果也會更快取得。



## 多重抗藥性結核病

“在過去五年內我曾被多次治療，但我仍然咳嗽而且無法增加體重。”



ISIC Training Modules 2008

[閱讀幻燈片的描述]。現在我們進入更複雜的議題—“多重抗藥性結核病”。這個病人是一個典型治療失敗的病人。即使沒有痰塗片的結果，持續的症狀加上X光片的空洞病灶，明顯表示治療是失敗的。且病史上有過多次治療也會懷疑是多重抗藥性結核病。

- X光檢查顯示很大的空洞病灶合併著右上肺葉和右中肺野的浸潤。
- 感染控制是在預防多重抗藥性結核病散播的一個重要議題，這個病人在看門診時必須配帶口罩（然而他需要適當教導如何妥善配帶口罩，必須要罩住他的嘴巴和鼻子）。
- 詢問他之前曾使用過的藥物，治療的時間，使用的藥物數目也都是很重要的。通常，病人無法回想或知道藥物的名字。
- 幾個問題可以提供線索，像是：
  - 是否接受過注射？（streptomycin）
  - 是否尿液有呈現橘色？（rifampicin）
- 如果可以取得的話，獲得之前的病歷記載來確定治療的病史及副作用，或是對治療反應的任何微生物學上的評估。
- 在臺灣建議與公衛聯繫，將病人過去的藥物使用狀況提供醫療單位參考。

[互動式教學：在解釋幻燈片之前，問學員病人有什麼樣的特徵會被認為有較高的可能罹患抗藥性結核病。]

[圖片來源：Lung Health Image Library/Sarah England (left), Francis J. Curry National Tuberculosis Center, University of California, San Francisco (right)]

## 多重／廣泛治療策略：世界衛生組織

## 治療的三個策略：

- 標準化處方
- 經驗性處方
- 個人化處方（很理想的做法，但必須要考量可用的資源）

## 選擇何種處方必須要考慮下列幾點：

- 是否可以取得二線藥
- 當地的抗藥性型態，及二線藥的使用病史
- 第一線及第二線藥物的感受性試驗

ISIC Training Modules 2008

從這張投影片開始後的八張投影片，是從世界衛生組織的出版品中取得的資料：

[參考資料：Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361)]

- 目前世界衛生組織建議三種多重抗藥性結核病的治療策略：

1. **標準化處方**應考慮該國過去使用藥物的情形及該地區藥物感受性試驗等資訊。這些資訊可以用來決定對先前治療過的病人、或其他有很有可能是抗藥性結核病的病人之治療方法
2. **經驗性處方**的組成應個別依照過去使用藥物及地方抗藥性型態來評估。
3. **個別化處方**應依照過去治療的用藥史及藥物感受性試驗結果來考慮。應該注意的是因為第二線抗結核藥物感受性試驗結果的取得，通常需要較久的時間，就算試驗結果是可得，大部分病人都應該從標準化或經驗性處方開始。

- 從這三個方法中作選擇時，應該考慮的三種因素已列在投影片上[概述投影片內容]

應該注意的是，第二線抗結核藥物感受性試驗還沒有標準化，且試驗結果很可能不一樣。所以實驗室的品質管控是很重要的，這樣試驗結果才可信。

## 抗結核藥物的分類：世界衛生組織

- 第1類 - 第一線藥物：isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide
- 第2類 - 注射性藥物：streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, (viomycin)
- 第3類 - Fluoroquinolones：ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, (gatifloxacin)
- 第4類 - 口服抑菌性藥物：ethionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid (prothionamide, thioacetazone, terizadone)
- 第5類 - 未定位的藥物：clofazimine, amoxicillin/clavulanate, clarithromycin, linezolid

括號內的藥物表示並非每個國家都可取得

ISIC Training Modules 2008

- 功能上治療結核藥物的分類是 WHO 所發展出來的，是一個簡單的分類成第一線、第二線及實驗性藥物的替代法。
- 這是由世界衛生組織所發展，用來將結核病的藥物做基本分類，是與分成一線、二線、及實驗藥劑這種簡單分類不太相同的另一種分類方法
- 括號內的藥物並非每個國家都可以取得
- 這種分類系統可以用來建構治療處方，這將在之後的投影片中說明

Slide 12

設計多重／廣泛抗藥性結核病的治療處方

世界衛生組織的一般通則

- 使用很可能有效的藥物，最少四種
- 避免使用會有交叉抗藥性的藥物
- 不使用對病人不安全的藥物
- 選擇藥物時，要從第一到五類依序挑選出效度最強的藥物
- 要預防、監控、和處理來自所選擇藥物的副作用

ISTC Training Modules 2008

- 選擇第二線藥物處方的基本原則：[復習幻燈片內容]
- 後續的幻燈片提供每一個原則的詳說明。

Slide 13

世界衛生組織的其他重要原則

- 使用直接觀察治療法 (DOT)
- 使用每日、非間歇的給予
- 治療期間至少18-24個月
- 如果可能，持續地注射藥物直到培養陰轉六個月
- 在整個治療過程中，持續保持有三個以上的口服藥物

ISTC Training Modules 2008

- 由於二線治療通常是病人治療成功的最後希望，所以一定要使用直接觀察治療法給予藥物及監控
- 因為使用注射藥劑，小心仔細觀察是必要的
- 病人及醫護人員間的頻繁接觸可以提供病人接受困難治療的必要支持，且可以迅速發現這些藥物常見的副作用。
- 大部分治療多重抗藥性結核病人的治療指南是從觀察經驗，而非臨床試驗中得到的。但列在這裡的原則是合理而廣為接受的。
- 其他考慮抗藥性結核病治療處方的重點包括：  
[概述投影片內容]

Slide 14

可能的效果：世界衛生組織

效果如何可以由以下幾點判斷：

- 藥物感受性試驗顯示有效
- 沒有藥物治療失敗的病史
- 接觸的感染源對於使用藥物沒有抗藥性
- 抗藥性在類似的病人上是相當少的 (根據研究調查)
- 藥物在該區域沒有大量使用

如果四種藥物都無法確定有效，應根據每一個藥物及其有效的可能性，合併使用五到七個藥物。

ISTC Training Modules 2008

- 對於可能效果的評量，是評估已知或疑似多重抗藥性結核病人藥物治療的基本部分 [概述投影片內容]
- 給予藥物是否有效的假設強度，從上到下列在投影片上
- 當四種藥物治療的效果不確定時，應該加入額外藥物來增強有效性和安全性

Slide 15

交叉抗藥性：世界衛生組織

- 所有rifamycins：極有可能發生交叉抗藥性
- Fluoroquinolones：變化相當大，但可能要假設有交叉抗藥性
- Amikacin及Kanamycin：通常有高度交叉抗藥性，但兩者應該測試
- Capreomycin及Aminoglycosides：偶爾會有交叉抗藥性，應該進行藥物感受性試驗

ISIC Training Modules 2008

交叉抗藥性限制了某些藥物的使用

- Rifamycins 類藥物，例如 rifampicin, rifabutin, rifapentene, rifalzil，彼此之間有極高的交叉抗藥性。
- fluoroquinolones 亦須考慮交叉抗藥性，但即便對這個系列有抗藥性，使用這系列中某些強效藥物，像是 moxifloxacin，仍很有效果
- Amikacin 及 Kanamycin 通常，但並非總是有交叉抗藥性
- Capreomycin 比較不會有交叉抗藥性，但 aminoglycosides 有可能發生交叉抗藥性

Slide 16

藥物禁忌：世界衛生組織

- 已知嚴重的藥物過敏
- 無法控制的藥物不耐症
- 嚴重毒性的風險，例如腎衰竭、肝炎、聽力減損，憂鬱症和精神病的症狀
- 未知藥物的品質（缺乏品質保證的藥物將使病人暴露在未知的風險中）

ISIC Training Modules 2008

- 很顯然的，對病人不安全的藥物不該使用。
- 由於合併症在多重抗藥性結核病人身上是很常見的，也因為二線藥物有許多毒性，所以開始治療前，先對病人做評估是很重要的。
- 評估應該包括病史、是否感染愛滋病毒、肝臟或腎臟疾病、精神疾病、及其他可能掩蓋或混淆藥物毒性的合併病症。
- 使用未受過品質評量的藥物，在某些地方是一個嚴重的問題，可能對病人造成傷害，不但沒有治療的好處，且更使病人暴露在更大的危險中。醫護人員應該堅持不使用這些沒有品質保證的藥物。

Slide 17

決定要使用何種藥物：世界衛生組織

- 使用一線藥物是最有效的（第1類）
- 包含aminoglycoside或capreomycin（第2類）
- 如果認為fluoroquinolone有效，應該使用（第3類）
- 由第4類的藥物中選出藥物以湊足至少四種有效藥劑
- 如果仍無法湊足至少四種有效藥物，就由第5類藥物中挑選

ISIC Training Modules 2008

世界衛生組織勾畫出決定使用二線藥物治療的基本架構：

- 任何可能有效的一線藥物都應該使用，通常說來，相對於其他類的藥劑，一線藥物是比較有效且毒性較低的。當然，依照定義，多重抗藥性結核病對 isoniazid 及 rifampicin 有抗藥性
- 二線治療處方應該包括一種注射藥劑（an aminoglycoside or capreomycin）且至少使用六個月
- fluoroquinolones 可能是最有效也最重要的二線藥物，如果預估可能有效，則一定要使用
- fluoroquinolones 及注射藥劑對於廣泛抗藥性結核病的病人來說是沒有療效的，這樣的結果限制了治療廣泛抗藥性結核病的治療效果，但是治療原則仍然沒有改變。
- 應該從第4類藥物中挑出更多藥物以湊足至少四種有效藥劑，如果不行，在由第5類藥物中挑選
- 一般說來，除 linezolid 以外，不應該期望第5類中的其他藥劑有明顯的效益。



Slide 18

對多重抗藥性結核病的經驗性處方

Predicted Resistance Pattern	Empiric Regimen
INH, RIF	Fluoroquinolone, PZA, EMB, Injectable
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolone, PZA, Injectable, CS, ± PAS or ETH
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolone, EMB, Injectable, CS, ± PAS or ETH
INH, RIF, PZA, EMB	Fluoroquinolone, Injectable, CS, PAS or ETH, ± one more drug

INH = Isoniazid, RIF = Rifampicin, EMB = Ethambutol, PZA = Pyrazinamide, CS = Cycloserine, PAS = P-aminosalicylic acid, ETH = Ethionamide

ISIC Training Modules 2008

- 多重抗藥性結核病的經驗性處方非常多樣，要依照預估的抗藥性型態來選擇
- 抗藥性型態可以依照先前使用的所有結核病藥物來預測
- 注意只要有可能，任何剩下的一線藥物、fluoroquinolones、或注射藥劑（streptomycin 除外）都應該被包括
- [概述投影片中的每種方法]

Slide 19

建立多重抗藥性結核病的處方

**第一步**

開始用任何有效的第一線藥物

根據藥物感受性試驗力

one 和一個另外的藥物

Use any available **PLUS** One of these **PLUS** One of these

First-line drugs	Fluoroquinolones	Injectable agents
Pyrazinamide Ethambutol	Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin Ciprofloxacin	Amikacin Capreomycin Streptomycin Kanamycin

依照順序一步一步建立多重抗藥性結核病的個人化處方：

在多重抗藥性結核菌株存在時，個別治療方法（依照個別病人的藥物感受性試驗結果及之前的藥物史，或當地的藥物使用型態）能避免使用已有抗藥性、有毒及昂貴的藥物

不過個別化的治療方法須要對病人本身、財務負擔、及技術（實驗室）能力做評估，

- 建立多重抗藥性結核病治療處方的第一個步驟，是選擇任何已被證實或可能可以使用的一線藥物。如果藥物感受性試驗結果顯示有效，即使這些藥物在之前失敗的治療方法中曾用過，仍應該使用這些藥物。
- 再來是 **Fluoroquinolone**，是治療處方中最重要且殺菌力大的藥物。如果可得，應該加入使用。如果 fluoroquinolone 沒有被包含在治療處方中，那麼很可能治療結果會不好。廣泛抗藥性結核病的高致死率，與對 fluoroquinolones 的抗藥是有關的。Moxifloxacin 被認為是最有效的 fluoroquinolone（ciprofloxacin 是最沒效果的）
- 最後是應該加入注射藥劑，任何一種這類藥劑一般說來效果相似，但在毒性上有些許差異，由於 streptomycin 的抗藥性發生率在世界上很多地方都 >10%，只有當藥物感受性試驗證實有效時才能使用。
- 以上的考慮也是建立多重抗藥性結核病經驗性處方的順序，除非無法得到藥物感受性試驗的結果

Slide 20

### 建立多重抗藥性結核病的處方

第二步

在第一步之後，如果患者對第一線藥物有抗藥性，則應考慮使用第二線藥物。

Pick one or more of these

Oral second-line drugs
Cycloserine
Ethionamide
PAS

- 在加入第一步的藥物後，下一步就是加入一個或多個第二線的藥物來湊足最少有四個有效藥物的處方，然而若有五個到六個有效藥物是更好。
- 在設計這個處方時，本身的疾病也是必須要考慮進去的。例如 cycloserine 應避免使用在有抽搐或嚴重精神疾患的病人；而 ethionamide 則是在有嚴重肝病的病人要避免。
- [注意: Prothionamide, thioacetazone, 和 terizadone 是另外的第二線藥物，在某些國家應該是可以取得的。]

Slide 21

### 建立多重抗藥性結核病的處方

第三步

如果患者對第二線藥物也有抗藥性，則應考慮使用第三線藥物。

Consider use of these

Third-line drugs	
Clofazimine	Imipenem
Linezolid	Clarithromycin
Amoxicillin/Clavulanate	

- 如果在步驟 1 和 2 後仍不能完成可接受的處方。外加第三線的藥物是應該考慮。
- 在這群藥物中最可能有幫助的是 linezolid。
- 記得，照會專家來幫助診治抗藥性結核病的病人，特別是這些需要使用第三線藥物的病人。
- [**互動式教學**：發展個人化處方是要依靠藥物感受性試驗。請教學員他們自己對這些試驗的經驗。是否可以取得？或是有任何有關藥物感受性試驗的問題。請問學員在沒有藥物感受性試驗時，要如何利用這些步驟建立起經驗性處方？有沒有任何問題？請他們想像一下，這些步驟在治療廣泛抗藥性結核病時，會如何被更多的抗藥性影響。（這些資訊在接下來的一些幻燈片中介紹）]

Slide 22

### 建立廣泛抗藥性結核病的處方

第一步

如果患者對第一線藥物有抗藥性，則應考慮使用第二線藥物。

Use any available PLUS One of these PLUS One of these

First-line drugs	Fluoroquinolones	Injectable agents
Pyrazinamide	Levofloxacin	Amikacin ?
Ethambutol	Moxifloxacin	Capreomycin ?
	Ofloxacin	Streptomycin ?
	Ciprofloxacin	Kanamycin ?
Commonly not susceptible	By definition there is fluoroquinolone resistance	Select agent based on history and susceptibility testing

- 在**廣泛抗藥性結核病**中，第一步幻燈片內表列的藥物，可能會沒有一個有效的。這樣的病人通常會對第一線藥物全部都有抗藥性。
- Amikacin 和 kanamycin 有高度的交叉抗藥性。在一些菌株中，連 capreomycin 都被發現有交叉抗藥性。

Slide 23

建立廣泛抗藥性結核病的處方

第二步

加入第一線藥物直到有四個到六個對患者有效的藥物為止。此病人沒有使用過的

Pick one or more of these

Oral second-line drugs

Cycloserine  
Ethionamide  
PAS

With XDR-TB, often all three of these agents are necessary

- 通常在有廣泛抗藥性結核病的病人，建立處方要直接從第二步開始，使用第二線的口服藥物，來完成最少有 4 個、最好五到六種有效藥物的處方。
- [注意: Prothionamide, thioacetazone, 和 terizadone 是另外的第二線藥物，在某些國家應該是可以取得的。]

Slide 24

建立廣泛抗藥性結核病的處方

第三步

如果第一步仍然沒有四個到六個有效的藥物，要考慮加入第二線的藥物

Consider use of these

Third-line drugs

Clofazimine	Imipenem
Linezolid	Clarithromycin
Amoxicillin/Clavulanate	

- 對於廣泛抗藥性結核病，額外的第三線藥物會是常常需要加入處方的。
- 同樣地，在這群藥物中最可能有幫助的是 linezolid。昂貴的藥費在許多政策和病人會成為使用上的阻礙。
- 應該要照會專家，來幫助這複雜又漫長的廣泛抗藥性結核病病人處理。

Slide 25

開始治療：世界衛生組織

- 確認血液學、生化學及聽力檢測的實驗室服務是可得的
- 在開始治療前，建立臨床及實驗室基礎資料
- 當使用藥物可能導致腸胃系統不適時，逐步的導入治療
- 確認可以取得其他輔助藥物來處理副作用
- 對所有藥物執行直接觀察治療法

ISTC Training Modules 2008

- 當開始治療多重／廣泛抗藥性結核病時，應該要注意：
- [概述投影片內容]
- 副作用是使用二線藥物的主要限制，一定要有實驗室服務，才能安全且有效的使用藥物
  - 導引病人走過整個非常困難的治療過程是很需要經驗跟技巧的。使用二線藥物的治療是非常複雜的，最好是由受過多重抗藥性結核病特別管理訓練的人來處理
  - 如同之前的注意事項，直接觀察治療法是管理多重／廣泛抗藥性結核病的基本要素，用來確認醫囑的依附醫囑性，且能夠支持病人走過整個漫長且經常是很困難的治療過程



## Slide 26

## 多重／廣泛抗藥性結核病：處理的原則

- 隔離直到連續三套痰塗片陰性並且有良好的臨床反應
- 開始多重抗藥性結核病治療的同時，要有密切的管理以適時提供病人教育和監督，並處理藥物的副作用
- 對於特別的藥物修改調整毒性監控
- 在已知有抗藥性時，尋求專家諮商

ISIC Training Modules 2008

## 處理的原則：

- 為了預防多重／廣泛抗藥性結核病的擴散，應該將病人隔離，直到連續三套痰塗片呈現陰性結果，且有好的治療反應為止。
- 開始治療時，嚴密的監督是很基本的，藥物毒性的發生是很頻繁的。
- 使用 ethionamide 產生嚴重的厭食及噁心感，使用 PAS 造成腹瀉，或使用 cycloserine 造成心理狀況轉變都是很常見的。這三種藥物特別需要在整個療程中，逐週慢慢調高劑量，以將副作用的狀況降到最低。
- 副作用監控應該對個別藥物作修改（例如使用 ethionamide 及 PAS 都可能導致甲狀腺機能減退，所有注射藥劑都可能產生腎功能退化及耳毒性）。
- 醫護人員了解所有使用藥物的副作用是**很重要**的。

[藥物副作用和監控的參考資料可以在 Drug-Resistant Tuberculosis 這本書中找到，A Survival Guide for Clinicians, <http://www.nationaltbcenter.edu/drtb/>]

## Slide 27

## 多重／廣泛抗藥性結核病：處理的原則

- 在整個治療過程中，每天都應該執行以病人為中心的直接觀察治療法
- 記錄藥物的給予、細菌學的結果、胸腔影像學的發現、和副作用的發生
- 同時必須將病人原本的內科疾病和營養狀況調整到最好的情況

ISIC Training Modules 2008

- 以病人為中心的直接觀察治療法能確保治療的配合度、針對會造成治療阻礙的社會問題加以處理，也能有效的進行臨床監控。
- 使用案例管理工具來作好記錄，追蹤藥物、細菌學、胸腔影像檢查結果、及副作用狀況，能將錯誤減到最低。這些工具同時也能在治療中幫助追蹤病人的進度（或評估是否缺乏進展）。
- 最後，也是同樣重要的，營養狀況及其他身體狀況的處理對於多重抗藥性結核病人的痊癒是很基本的。

## Slide 28

## 多重／廣泛抗藥性結核病：監控

- 在療程中收集痰樣本來作耐酸染色之鏡檢及結核菌培養，直到培養呈陰性
- 取得治療終止時的痰液檢體來作耐酸染色之鏡檢及結核菌培養
- 在療程中及治療終止時進行胸部X光檢查
- 在資源許可的狀況下，至少要在治療後作兩年的監控（第一年的每一季都要作，第二年則每六個月做一次）

ISIC Training Modules 2008

## 如果資源許可的話，最理想的監控計畫應該包括：

- 每個月收集一次痰液檢體，直到塗片及培養結果改變
- 在治療終止時額外再收集痰液檢體，記錄病人痊癒狀況
- 在療程中定期作胸部 X 光檢查，治療終止時也要作一次（提供有效治療更多的證據）
- 在治療結束後兩年內，定期作痰液檢體收集及臨床評估，來偵測可能的復發



Slide 29

多重／廣泛抗藥性結核病：實驗室檢測

- 在得知rifampicin抗藥時，馬上要進行第二線藥物的感受性試驗
- 在治療二或三個月後的結核菌株應該重覆藥物感受性試驗



ISTC Training Modules 2008

- 多重抗藥性結核病的診斷是用藥物感受性試驗來確診的。
- 一旦知道已經有 rifampicin 抗藥的情形，就應該趕快做二線藥物的感受性試驗（在資源容許的情況下）。
- 如果治療兩到三個月後，結核菌培養或痰塗片持續呈現陽性結果，則應該重複進行藥物感受性試驗。
- [圖片中的是用來作藥物感受性試驗的培養皿。培養皿被含有抗結核藥物的小藥錠分成四個部份，沒有生長的部份就代表菌株對於小藥錠所含的藥物有敏感性]

[圖片來源：Microbial Diseases Laboratory, California Dept of Public Health/ Ed Desmond, PhD]

Slide 30

以病人為中心的直接觀察治療法

比只看病人吞下他們的藥劑多更多

- 以病人為中心的直接觀察治療法是一種支持系統，可以促使病人更能完整的接受整套冗長又困難的抗藥性結核病治療療程。
- 不管病人的社會地位，教育程度或不健康習慣的狀況如何，都需要尊重以及尊嚴
- 對所有的病人，都需要評估其生活型態及支持系統，且要規律的給予照護
- 目的：透過信任與支持的關係，激勵病人並給與堅持下去的動力



ISTC Training Modules 2008

- 需要給予病人非常大量的支持來撐過困難的治療過程
- 自我強加的污名化及沮喪是很常見的
- 直接觀察治療法提供的不只是觀察員
- [概述投影片內容]
- [**互動式教學**：請學員回想他們自己的病人，並分享他們對於如何在以病人為中心的原則下，提供病人更多支持的想法]
- [注意：在“促進與評估治療的依附醫囑性”這個單元可以找到更多資料]

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

Slide 31

直接觀察治療法

對於抗藥及復發的效果

	自行服藥 N=407 (pre 1987)	直接觀察治療法 N=581 (1987 +)
Primary R	13.0%	6.7%
Secondary R	10.3%	1.4%
Relapse	20.9%	5.5%
MDR relapse	6.1%	0.9%

\* P < 0.001

Weis SE, et al. NEJM 1994; 330(17): 1179-84

ISTC Training Modules 2008

數據資料支持對有抗藥性結核病的病人施行直接觀察治療法，能夠有效降低抗藥性的發生及復發

- 這裡的研究資料是將從美國德州 Tarrant 縣總共有 407 個使用傳統結核病治療的案例（從 1980 年 1 月到 1986 年 10 月），拿來和 581 個（1986 年 11 月到 1992 年 12 月）使用直接觀察治療法的案例相比
- 在施行直接觀察治療法之後，除了使用靜脈藥物率及無家可歸的機率較高，並且 13 年間結核病人增加外，原發性抗藥性的頻率從 13% 降到 6.7% (P < 0.001)，且續發性抗藥的頻率也從 14% 降到 2.1% (P < 0.001)
- 復發率從 20.9% 降到 5.5% (P < 0.001)，且復發為多重抗藥性的病人數從 25 降到 1 (P < 0.001)。

[參考文獻：Weis SE, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. NEJM 1994; 330(17):1179-84]

Slide 32

常見的副作用

腸胃道不適	Ethionamide Cycloserine PAS Fluoroquinolones Clofazimine Rifabutin
肝毒性 (早期的症狀以厭食、疲累為主，之後會有腹痛、嘔吐和黃疸)	INH Rifampicin/rifabutin Ethionamide PZA PAS Fluoroquinolones

ISIC Training Modules 2008

- 為何必須使用直接觀察治療法來治療多重抗藥性結核病的一個重要理由，是因為需要監控副作用。
- 醫護人員治療多重抗藥性結核病人者時，必須對副作用有所警覺，才能早期發現，以便作適當的處置
- 很容易發生腸胃系統的不適，劑量分開且在一開始只使用低劑量，然後逐漸加重藥量，可以減緩腸胃系統的不適。
- 肝毒性是最常見的嚴重毒性
  - 如果發生肝毒性，所有可能產生肝毒性的藥物都應該停用
  - 依照結核病及肝毒性的嚴重程度，應持續檢測肝功能，當肝功能從不正常回復到正常情況時，應持續監測肝功能，並開始以一次加入一種藥物的方式，重新將這些藥物納入治療

Slide 33

常見的副作用

周邊神經病變	INH Ethionamide Cycloserine Linezolid Ethambutol
皮膚疹	All
頭痛	Fluoroquinolones Isoniazid Cycloserine Ethionamide Ethambutol
抽搐	Cycloserine

ISIC Training Modules 2008

- 周邊神經病變是一種嚴重的副作用，這通常會發生在周邊神經易受感染的病人身上，例如愛滋病毒感染、糖尿病、腎功能不足、或營養失調等病人。同時使用 pyridoxine (25-50 mg/day) 可以避免這個問題。
- 皮膚疹可能輕微也可能很嚴重 (Stevens-Johnson syndrome)，通常如果皮膚疹情況輕微，治療可以繼續進行。
- 治療疼痛的藥可以處理頭痛的問題，但當同時有愛滋病毒感染的結核病人者有持續的或嚴重的頭痛發生時，應該立刻做進一步評估。
- 使用 cycloserine 可能會發生痙攣現象。

常見的副作用

甲狀腺功能低下	Ethionamide, PAS
聽力喪失、前庭毒性	Aminoglycosides, Capreomycin
行為改變	Cycloserine, Ethionamide, Isoniazid, Fluoroquinolones
視覺變化	Ethambutol, Rifabutin, Isoniazid, Linezolid
腎衰竭，低血鉀，低血鎂	Aminoglycosides, Capreomycin

ISTC Training Modules 2008

- 甲狀腺機能減退可能是最難以捉摸的副作用，會跟疲勞、沮喪等症狀同時出現，可檢測甲狀腺功能加以診斷。可以用甲狀腺素治療，不繼續使用抗結核藥物後，情況就可以回復。
- 聽力損失可能是永久的，所以一旦發現有症狀，就不要持續使用藥物。
- 行為的改變也是難以捉摸的，尤其是使用isoniazid時。Cycloserine則可能會引起劇烈的行為改變，包括精神性疾病或沮喪。
- Ethambutol是最可能引起視力改變的藥物，但劑量為15 mg/kg時，這種副作用並不常見。
- 腎衰竭是很明顯的嚴重副作用，腎功能量檢測應該被納入基礎評估中，當使用注射藥劑時，應該週期性的規律監控腎功能。

這是對於可能產生的嚴重副作用的粗淺介紹，如果想知道更詳細的內容，請參考：

- WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis <http://www.who.int/tb/en/>
- Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians <http://www.nationaltbcenter.edu/drtb/>

[補充投影片：用投影片將可取得的資源列出來]

抗藥性結核病的處理

總結：

- 治療多重抗藥性結核病是複雜且昂貴的。預防是比治療容易多了。廣泛抗藥性結核病是更加難以治療的菌種
- 無論是懷疑多重抗藥性或是廣泛抗藥性結核病，應該要照會專家

ISTC Training Modules 2008

- 總結來說，這個單元的重點就是：[概述投影片內容]。
- 要特別強調的是，治療多重抗藥性結核病很困難，而治療廣泛抗藥性結核病更是難上加難
- 預防遠比治療簡單多了。
- 諮商或是轉介通常都是很必要而且建議要執行的。
- 當開始治療多重抗藥性或是廣泛抗藥性結核病時，列出來的重點要時時記住並遵循。在藥物感受性試驗（如果可得）結果出來前，一開始就要使用標準化處方或是經驗性處方來治療。

Slide 36

### 抗藥性結核病的處理

**總結 (續) :**

- 應該使用標準化處方或經驗性處方來治療病人，最理想的治療處方應該是依照藥物感受性試驗的結果來選擇藥物
- 這裡有些原則可以使用，可以引導治療處方的設計

ISTC Training Modules 2008

- 總結來說，這個單元的重點就是：[概述投影片內容]。
- 當開始治療多重抗藥性或廣泛抗藥性結核病時，列出來的原則應該時時遵守，在藥物感受性試驗（如果可得）結果出來前，一開始就要使用標準化處方或是經驗性處方。

Slide 37

### 抗藥性結核病的處理

**總結 (續) :**

- 治療的監督管理及支持需要大量的關注
- 以病人為中心的直接觀察治療法是成功照護的要素
- 二線藥物的副作用很常見且通常很嚴重。監控這些副作用是很基本的

ISTC Training Modules 2008

- 總結來說，這個單元的重點就是：[概述投影片內容]。
- 使用以病人為中心的直接觀察治療法來小心監督管理並支持治療是很重要的
- 副作用是很常見的，所以監控對於早期發現以免發生重大傷害是很重要的。

Slide 38

總結：國際結核病照護標準涵蓋的的內容

**標準 15 :**

- 抗藥性（特別是多重抗藥性）結核病的病人應該接受包含二線抗結核藥物的特殊治療處方
- 應該使用至少四種對結核菌已知或推測為有效的藥物來治療，且應該持續治療至少18個月

ISTC Training Modules 2008

[Abbreviated version]

- 總結說來，國際標準內陳述這些內容（濃縮過）
- [概述投影片內容]



Slide 39

總結：國際結核病照護標準涵蓋的的內容

標準 15 (續)：

- 必須使用以病人為中心的醫療照護方法來確保醫囑的依附醫囑性
- 應該諮詢多重抗藥性結核病的專家

ISTC Training Modules 2008

[Abbreviated version]

- 總結說來，國際標準內陳述這些內容（濃縮過）
- [概述投影片內容]
- [結束]

Slide 40

選擇性的投影片

ISTC Training Modules 2008

- 補充投影片：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 41

資源

- WHO: Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)
- Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians [www.nationaltbcenter.edu](http://www.nationaltbcenter.edu)
- The PIH guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, International Edition. Partners in Health 2003. [www.pih.org](http://www.pih.org)

ISTC Training Modules 2008

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；而不像一般的指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](http://www.istcweb.org)]

Slide 44

### 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 45

### 測驗題

ISTC Training Modules 2008

- 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 46

### 抗藥性結核病的處理

1. 一位你正在治療的抗藥性結核病婦女，其菌株已知對isoniazid和rifampicin抗藥。她的5歲兒子在最近三個禮拜出現咳嗽和倦怠的症狀，同時胸部X光檢查也顯示不正常。在下列可以使用的處方中，請選擇最好的：
- A. 開始經驗性抗結核藥物治療，至少使用四種對母親的菌株是有效的藥物。
  - B. 開始標準初始治療處方（isoniazid, rifampicin, ethambutol及pyrazinamide），再加上一種fluoroquinolone。
  - C. 開始標準初始治療處方（isoniazid, rifampicin, ethambutol及pyrazinamide）。
  - D. 試著先當作社區性肺炎給予fluoroquinolone來治療。

ISTC Training Modules 2008

正確答案: A

Slide 47

### 抗藥性結核病的處理

2. 對於多重抗藥性結核菌，在已知藥敏結果後，下列幾個開立合適抗結核藥物處方的步驟，何者為非？
- A. 總是先選擇第一線抗結核藥物中仍對菌株有效的藥物。
  - B. 目標是總共使用4到6種對菌株有效的藥物來治療（最好是病人先前未曾接受過的藥物）。
  - C. 比起注射藥物，二線藥物（如cycloserine, ethionimide和PAS）可以降低因為注射所必須之健康照顧資源的使用，並且可以改善病人的舒適度。
  - D. 如果在第一線或第二線抗結核藥物當中，沒有辦法選出對菌株有效的4到6種藥物時，可以考慮使用第三線的抗結核藥物，但最好照會有經驗的專家。

ISTC Training Modules 2008

正確答案: C

Slide 48

### 抗藥性結核病的處理

3. 對於多重抗藥性 (MDR) 或廣泛抗藥性 (XDR) 結核病，臨床處理與監測計畫應包括下列措施（如果資源允許），除了何者以外：
- A. 在整個治療療程裡要每天貫徹執行以病人為中心的直接觀測治療 (DOT)。
  - B. 要詳實記錄給予的藥物、微生物學報告、胸部X光檢查結果、以及任何藥物毒性的發生。
  - C. 固定時間規則進行痰液之耐酸染色之鏡檢與結核菌培養，可以用來記錄培養陰轉的時機及提早發現治療失敗的徵兆。
  - D. 在整個療程裡，每個月留取痰液進行藥敏測試。

ISTC Training Modules 2008

正確答案: D