

第十二章 抗藥性結核病的治療

管理抗藥性結核病通常是很複雜的。與藥物敏感結核相比，即使在最好的治療環境之下，達到治療抗藥性結核病成功的結果還是很困難。

12.1 與專家諮詢會診

治療抗藥性結核病應該由臨床專家或是與專門在管理這些困難個案的專家合作。二線藥物治療通常是病人治癒最後的希望，若沒有適當的管理抗藥個案，會導致治療失敗的結果。

因此抗藥性結核病的專家們可以提供諮詢與協助，而專家們可以：

1. 在懷疑是抗藥性結核病時，協助設計治療處方；已確診為抗藥性結核病後，則依抗藥種類來協助設計治療處方。
2. 當病人有抗藥危險因子時，協助決定藥物感受性試驗的需求與方法。
3. 當出現不良反應時，協助監測藥物毒性與調整治療處方。
4. 協助決定是否應改變處方，例如：停止注射藥物。
5. 提供關於藥物不良反應的資訊。
6. 提供管理抗藥性結核病接觸者的診治指引。

照護已知或可能的 Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)，即至少對 INH 及 RMP 兩種(含以上)抗結核藥物抗藥，的個案時應該：

1. 會診當地或區域內的 MDR-TB 專家，最好以紙本記錄討論過程以及建議。
2. 與專家保持聯絡並定期討論個案。
3. 任何有關治療處方的改變，先與專家諮詢討論。
4. 向專家諮詢個案的治療反應以及藥物不良反應事件。

12.2 開始有經驗且廣泛的治療處方

1. 單一抗藥 *Mycobacterium Tuberculosis*

1-1. 對 INH 單一抗藥

對 INH 單一抗藥是最常見的抗藥性結核病。世界衛生組織，美國胸腔醫學會，以及美國感染學會建議，治療前已知 INH 抗藥，可以考慮 RIF、EMB，以及 PZA (±一種 fluoroquinolone) 服用 6-9 個月。這個建議在台灣不一定適用，因為大多數病人在治療前沒有 DST 結果。通常是在治療 1-2 個月後，才知道 INH 抗藥。治療 1-2 個月後，如果治療反應良好，加上 fluoroquinolone 的優缺點，研究結果並不一致。如果治療反應不佳，不能忽視已產生 rifampicin 抗藥變成 MDR-TB 的可能性，加上 fluoroquinolone 有進一步導致 fluoroquinolone 抗藥的風險。WHO 已邀請國際專家，對 INH 抗藥之治療進行文獻回顧與統合分析，在不久的將來將發佈新的對 INH 抗藥的治療指引。在 WHO 發佈新的治療指引前，不建議貿然加上 fluoroquinolone。fluoroquinolone 是治療 MDR-TB 的重要藥物，

fluoroquinolone 抗藥的 MDR-TB，非常難治療。為保護 fluoroquinolone，使用 fluoroquinolone 前，必須經過專家評估，確保不產生 fluoroquinolone 抗藥。

對 INH 抗藥，是否繼續使用 INH，並無定論。*inhA* 突變引起的 INH 抗藥，通常是低濃度抗藥，一般劑量 300mg INH 所達到的血中濃度，遠超過 *inhA* 抗藥菌種的最低抑菌濃度。如果病人治療反應良好，移除 INH，會弱化治療方案。*katG* 突變引起的 INH 抗藥，通常是高濃度抗藥，需要較高劑量的 INH。

接受一線抗結核藥治療的病人，發現是 INH 抗藥後，如果考慮修改處方，請思考以下三個問題：1)DST 結果是否正確/可靠?2)從取痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 rifampicin 抗藥?3)如何降低 INH 抗藥病人失敗或復發的風險?如果治療反應良好，痰已陰轉，延長一線藥物的治療期間至 9 個月，或許可以降低復發的風險。如果治療反應不佳考慮加藥，建議以 GeneXpert 檢驗是否已有 rifampicin 抗藥。如果 GeneXpert 顯示 rifampicin 抗藥，建議轉 MDR-TB 團隊治療。如果 GeneXpert 未顯示 rifampicin 抗藥，仍應考量 GeneXpert 檢驗 rifampicin 抗藥之敏感度不及 100%，如果考慮加藥，加三種藥可能是相對安全的處置。

(1) 選項一：每天服用 RIF，EMB，PZA，±INH 6-9 個月。

當病人對 INH 沒有不良反應，可以繼續使用 INH，因為 INH 300mg 的血中濃度，超出 *inhA* 突變以及部分 *katG* 突變引起的 INH 抗藥菌種的最低抑菌濃度。專家建議可以考慮將 INH 劑量增加(體重 > 50 公斤 600mg，體重 ≤ 50kg 400mg)。當病人對 INH 有不良反應，可以停用 INH。

反應不佳考慮選項二。

(2) 選項二：每天服用 RIF，EMB，PZA，±INH，加上一種近代的 fluoroquinolone(FQ)(如 Moxifloxacin, levofloxacin)，KM，±prothionamide。KM 及 prothionamide 使用至臨床改善可停用，RIF，EMB，PZA，FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。請謹慎評估使用 fluoroquinolone 之必要性。

如果一開始開立標準的四種藥物處方，得到藥敏結果顯示 INH 抗藥時，以微生物、臨床及影像學評估，病人反應良好，痰陰轉，且對 INH、RIF、EMB、PZA 耐受良好，使用 fluoroquinolone 之必要性就不高。

如果病灶廣泛，胸部 X 光有空洞，耐酸菌染色鏡檢陽性，痰尚未陰轉，考慮加一種 fluoroquinolone 藥物時，須評估從收痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 rifampicin 抗藥。建議以 GeneXpert 檢驗是否已有 rifampicin 抗藥。如果確定 rifampicin 依然是敏感，建議在痰陰轉前同時加上 FQ 和 KM，以保護 FQ，病灶廣泛胸部 X 光有空洞，可考慮加 PTO。KM 和 PTO 使用至痰陰轉，RIF、EMB、PZA、FQ ±INH 繼續治療至 6-9 個月。

(3)請謹慎使用 Fluoroquinolone，務必將使用 Fluoroquinolone 而獲得 Fluoroquinolone 抗藥性的可能性降到趨近於零。Fluoroquinolone 需經過專家評估方可使用。

1-2. 對 RIF 單一抗藥

抗 RIF 但是不抗 INH 的菌株，各國的流行情形差異不小。依世界衛生組織的資料，RIF 抗藥的菌株中 INH 敏感的比例為 8.5% - 43.3%。GeneXpert 只檢測 RIF 是否抗藥，以 line probe assay 檢驗或是傳統藥物感受性試驗才能檢測 INH 是否抗藥。如果病人接受 1-2 個月一線抗結核藥治療後，發現是 rifampicin 抗藥，也要考慮從收痰到取得 DST 結果期間，有沒有可能因為治療而產生 INH 抗藥。請盡速將 rifampicin 抗藥病人轉 MDR-TB 團隊治療。

RIF 與 rifapentine 幾乎完全交叉抗藥；Rifamycin 抗藥的菌株，少數對 Rifabutin(RFB) 敏感。在伊斯坦堡約有 12%的菌株,臺灣有 15 %的菌株對 RIF 抗藥但是對 RFB 敏感。因此，確定藥物敏感時才宜使用 RFB。

當菌株對 EMB,PZA 抗藥(EMB 跟 PZA 的 DST 測驗可能不可靠)

當菌株對 EMB 或是 PZA 抗藥時，會些許影響治療處方的效度。

- (1) EMB 單一抗藥通常不會影響治療，通常不需要延長治療時間。
- (2) PZA 單一抗藥，宜延長三個月的 INH 以及 RIF，變成共 9 個月的治療。
- (3) *M. bovis* 通常對 PZA 天然抗藥

2. 多種抗藥性的結核病菌株

對一種以上結核藥物抗藥，但是非同時對 INH 及 RIF 抗藥的肺結核稱作多種抗藥性結核病。雖然多種抗藥肺結核不只一種，但是只要不抗 RIF，通常都有不錯的治療結果。

若考慮加上二線藥物，尤其是 fluoroquinolone，請務必先找 MDR-TB 團隊專家諮詢討論。

12.3 多重抗藥性結核病的治療

多重抗藥性結核病之定義為至少對 INH 及 RIF 抗藥。治療多重抗藥性結核病需長期服用多種藥物。然而關於用藥數量，藥物種類以及治療時間的科學證據都還很薄弱。

1. 用藥數量以及進階式用藥

根據研究結果分析，建議使用五種有效藥物組合而成的處方治療 MDR-TB(四種核心二線藥物加上 pyrazinamide)。如果 Group A 到 C 的藥物種類選擇無法達到建議的最少四種核心二線有效藥物，則可以從 Group D2 甚至 D3 去做選擇。常規都會加上 Pyrazinamide 除非有 DST 証實抗藥或是其他證據顯示抗藥或是有顯著藥物毒性存在。如果不能用上 pyrazinamide 則考慮從 Group C 或 D(D2 優先再來 D3)選擇藥物。

世界衛生組織把治療 MDR-TB 的抗結核藥物分成四類。這種分類是以藥物效度、使用經

驗、安全性以及藥物種類來分門別列(表 12-1)。

2. 治療時間長度

WHO 2011 MRD-TB 的治療建議
WHO 的治療建議是根據 Ahuja 等作者於 2012 年發表系統性回顧(包含 32 個研究結果)以及超過 9000 位個案(不含 XDR-TB 個案)的統合分析。根據這個回顧： <ul style="list-style-type: none">• WHO 建議 MDR-TB 個案在治療加強期(intensive phase)須服用四種有效藥 (包含 fluoroquinolone 和針劑) 和 PZA，共 5 種藥。• 有效藥的定義為個案之前沒有服用過的藥及 / 或是藥物感受性試驗顯示敏感。• 治療處方應包含注射藥物(AMK,CM,KM), 新一代的 fluoroquinolone，prothionamide，以及 CS(Terizidone)或是 PAS(如果不用 CS),再加上 PZA。
臺灣治療期程的建議
<ul style="list-style-type: none">• 加強期約需治療 6-8 個月• 之前從未接受過 MDR-TB 治療的個案需 20 個月的治療期; 之前有接受過 MDR-TB 治療的個案則需 20-24 個月的治療期

世界衛生組織 WHO 對於抗藥性結核病的治療，治療時間和藥物用法還沒有一定準則，我們可以用 Phenotype 和 Genotype 的藥物感受性試驗(DST)來做個人化的治療，並且可以成功且安全使用 LZD，提高治療成功率。

12.4 藥物種類與劑量的選擇：建構 MDR-TB 治療處方時的考量

設計治療處方是有難度的，需要把許多因素納入考量。設計治療處方時請考慮藥物感受性試驗結果、交叉抗藥、之前是否有接受藥物治療、藥毒性重疊的可能或是忍受度的問題。

1. 交叉抗藥

以藥物感受性試驗結果為設計個人化的處方時，要注意交叉抗藥的可能。

要把病人之前使用過的抗結核病藥物納入考量。

2. 之前已經使用過的 TB 藥物

當個案服用藥物超過一個月後，即使藥物感受性試驗顯示敏感，此藥物的效果可能會減少。大多數的專家建議，可將敏感的一線藥物加入治療處方中，但是不把之前使用過的藥物算在有效藥物的其中一種。

3. 藥物種類選擇時需考慮副作用

如果還有其他選擇，有憂鬱症的病人宜避免 CS。盡量避免使用有相同毒性的藥物。比如：

PAS 與 TBN 合併使用，會增加甲狀腺功能低下的危險以及腸胃道的毒性。但是部分病人並沒有其他選擇，因為僅存有效藥物有限，所幸甲狀腺功能低下可以給予甲狀腺替代藥物直到治療完成。

有腎臟或是肝炎疾病的個案，使用某些藥物也許比較安全。選擇治療處方藥物是以安全以及有效為原則。

3-1. 個案對於某一種藥物無法忍受並不代表對於同一類的其他藥不能忍受。

3-2. 就算只有少數幾種藥物可以選擇，也要盡全力處理藥物不良反應，並維持一個有效的治療處方。

4. 治療處方及選擇藥物的建議:

4-1. 當成年個案是 RR-TB/MDR-TB，密集治療期要有至少五種有效 TB 藥物，包含:pyrazinamide 與四種二線用藥: Group A 一種+Group B 一種+Group C 至少兩種。如果無法達到五種有效藥物，Group D2 一種+其它 Group D3 的藥物，湊到五種治療藥物。

4-2. 當成年個案是 RR-TB/MDR-TB，建議用上高劑量的 INH 及(或)ethambutol 可補足治療處方強度，當個案是孩童，因目前沒有相關研究證據，成人的臨床研究證據沿用到孩童身上。

5. 短期治療處方

最近已有研究指出使用短期治療處方治療 MDR-TB 的個案，治療成果良好。

5-1. Van Duen 於 2010 的研究指出在孟加拉 206 位 MDR-TB 個案以九個月的標準化處方治療，成功率達 88%。

5-2. 2014 年的研究將追蹤病人數擴大到 515 位，84.4%的個案治療成功。約一半的個案九個月完成治療，95%的個案在 12 個月內完成治療。但是對 fluoroquinolone 高濃度抗藥的個案，治療成功率僅約 50%。對 fluoroquinolone 高濃度抗藥的個案，如果其菌株也對 PZA 抗藥，治療成功率更低。

5-3. 西非尼日爾的研究者將孟加拉九個月的標準化治療處方略加調整成 12 個月標準處方，治療 75 位 MDR-TB 的個案，成功率達 89.2%。

5-4. 喀麥隆位於非洲西海岸，以 12 個月標準化治療處方治療 150 位 MDR-TB 的個案，達到 89%治療成功率。

5-5. WHO 於 2016 年正式推薦 9-12 個月的 MDR-TB 標準化治療處方。九個月短期處方加強期使用 Clofazimine(CFZ), High dose Gatifloxacin(or Moxi), EMB, PZA, TBN, KM, High dose INH，持續期使用 Clofazimine(CFZ), High dose Gatifloxacin(or Moxi), EMB, PZA。加強期為四個月，如果四月末依然塗片陽性，延長加強期一個月，如果五月末依然塗片陽性，再延長加強期一個月。持續期固定為五個月。(表 12-2、表 12-3)。

6. 給特定族群 MDR-TB 抗藥型態之治療處方建議

6-1. RR-TB 但不是 MDR-TB

所有 RR-TB 個案不論是大人或是孩童族群，若還沒確認 INH 抗藥可以先以短期 MDR-TB 處方治療(表 12-3)。

6-2. RR-TB 加上 MDR-TB

已知或是強烈懷疑 TB 菌株對 fluoroquinolone 高濃度抗藥或對二線針劑抗藥，則不建議以短期治療處方治療。

6-3. HIV 個案

對於給予 HIV 個案短期 MDR-TB 治療處方時，考量因素與一般 HIV 陰性的患者一樣。

6-4. 孩童

一般來說，MDR-TB 短期治療處方的臨床研究上都把孩童排除。但是並沒有生物學因素顯示短期治療處方作用在孩童身上的功效比大人還少。因此，當孩童被確診為 RR/MDR-TB 可以跟治療成人個案一樣，給予短期治療處方。

6-5. 懷孕婦女

懷孕是短期治療處方的排除因素之一。短期治療處方中的兩種主要核心藥物：注射藥物以及 ethionamide 或是 prothionamide 通常較不適用於懷孕婦女。而不給這兩種藥物可能會影響這個短期處方的效度。因此懷孕婦女的處方須個人特製化，通常會選用四種以上有效且較沒有畸胎副作用的藥物。

6-6. 肺外個案

以目前短期 MDR-TB 治療處方之臨床研究結果對於肺外病人族群的研究仍然有限，也因此無法直接套用於肺外病人的治療，所以目前無法建議肺外病人使用短期治療處方。

12.5 給特定的 MDR-TB 抗藥型態之治療處方

1. 對所有一線藥物和 FQ 類藥物抗藥(Pre-XDR-TB)：對於這類患者，治療方案必須要包括一種注射劑如 aminoglycoside 或 polypeptide 類。個案若是能夠忍受則注射藥物使用 8-12 個月。不得已時，CM 可與 aminoglycoside 類藥物同時使用，因為它們是不同種類的藥物。由於它們的毒性可以疊加，需要密切觀察患者的聽力、前庭功能和腎功能。另外，還應使用至少 4-5 種 D2 及 D3 口服藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3)，若有機會應盡量用上 LZD、bedaquiline(BDQ)或是 delamanid(DLM)。因目前 BDQ 與 DLM 這兩種藥物合併使用的經驗非常少，因此當這兩種藥物合併使用時需要特別小心監測藥物不良反應，尤其是 QT prolongation。也可以考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於高濃度的 MFX 有很明顯的抗藥($MIC \geq 3$)。至少治療 20 個月，治療藥物監測方法(TDM)可能會有幫助。如果存在空洞，考慮外科手術治療。

2. 對所有一線藥物和注射劑抗藥：

MFX 或是高劑量的 levofloxacin[LFX,750-1000mg] 加上至少 4-5 種 D2 及 D3 口服藥物。若有機會應盡量用上 LZD、bedaquiline(BDQ)或是 delamanid(DLM)。

因目前 BDQ 與 DLM 這兩種藥物合併使用的經驗非常少，因此當這兩種藥物合併使用時需要特別小心監測藥物不良反應。也可以考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於高濃度的 MFX 有很明顯的抗藥($MIC \geq 3$)。至少治療 20 個月，治療藥物監測方法可能會有幫助。如果存在空洞，考慮外科手術治療。

12.6 廣泛抗藥結核 (XDR-TB)

XDR-TB 指至少對 INH、RIF、FQ 類藥物以及三種注射劑 (AM、KM 或 CM) 中的至少一種抗藥。治療 XDR-TB 面臨的挑戰包括缺乏有效的抗結核藥物、高頻率的不良反應，以及不好的治療結果(表 12-4)。XDR-TB 患者宜評估是否需考慮外科治療。

1. Jacobson 於 2010 年系統性回顧與整合分析中研究了 13 件觀察型研究，一共 560 位個案中治療成功率 43.7%死亡率約 20.8%。

研究報告指出接受新一代 fluoroquinolone 治療，有比較好的治療結果。

2. Falzon 等人於 2013 年以個別受試者資料綜合分析的結果指出，在治療加強期使用六種藥物以及持續期四種藥物，治療成功率較佳。但 XDR 成功率僅 40%，XDR-TB 個案中，對於二線注射類藥物全部都抗藥的個案其治療成功率比其他人低。

3. BDQ 及 DLM 並不包含於 Jacobson 和 Falzon 的研究中，BDQ 及 DLM 這些新藥提供治療 XDR-TB 的新希望。

總結：

1. 根據以上這些研究，治療 XDR-TB 個案

1-1. 強烈建議考慮用上新藥如：BDQ(DLM)+LZD+CFZ 為核心藥物。

1-2. 考慮使用高劑量的 MFX，除非個案對於 MFX 有高濃度抗藥。

1-3. 如果對 INH 低濃度抗藥，則考慮使用高劑量的 INH。

1-4. 可考慮加 PZA 及/或 EMB。

1-5. 可考慮 Meropenem(MPM)或是 imipenem(IMP)加上 Amoxicillin-clavulanate。

2. 當對 AMK 抗藥，或懷疑是 XDR-TB 的處方，注射藥物選擇 CM(若有藥物敏感)。如果注射藥物為有效處方中的主要藥物，必要時可延長注射期至 12 個月。

3. XDR-TB 個案痰培養陰轉後宜繼續治療 20 個月。

4. 整個治療過程的管理都應於 MDR-TB 治療團隊中進行。

12.7 藥物說明(依 WHO2016 抗藥性藥物分類)

Group A. Fluoroquinolones A 類

Levofloxacin	LFX	7.5~10mg/kg/qd (Max: 1gm)
Moxifloxacin	MFX	7.5~10mg/kg (Max:800mg)
Gatifloxacin	GFX	

1. 新一代的 fluoroquinolones(高劑量的 levofloxacin, moxifloxacin 與 Gatifloxacin)是治療 MDR-TB 中最重要的成份。孩童也可以使用此類藥物。WHO 建議使用順序為高劑量的 levofloxacin, moxifloxacin, Gatifloxacin。
 - 1-1. WHO 建議所有 MDR-TB 病人應服用新一代的 fluoroquinolones (建議淘汰掉 ofloxacin 並避免使用 ciprofloxacin)。
 - 1-2. 兩件回溯性研究中發現，用 LFX(500-1000mg/day)或是 MFX(400mg/day)治療 MDR-TB 病人有相同的治療成功結果。
 - 1-3. Koh 等作者在 2010 年執行的隨機開放性研究發現，以 LFX(500-1000mg/day)或是 MFX(400mg/day)治療三個月後，有一樣的痰液陰轉率。
2. 潛在的藥物副作用可能會影響 fluoroquinolones 藥物的選擇。考慮因素包含：
 - 2-1. LFX 對於 QT interval 影響可能比 MFX 少，對於有 QT interval 疑慮的個案(如服用 CFZ 與 BDQ)可考慮選擇 LFX。LFX 對於腎臟功能受損(renal impairment)的病人有調整劑量的必要性(如果 Ccr 清除率<30mL/min)，但對有肝臟疾病的病人基本上可能是安全的。
 - 2-2. MFX 對於腎臟功能受損的病人沒有調整劑量的必要，但是跟肝毒性有關聯，因此有肝臟疾病的病人要小心使用。

總結：治療 MDR 與 XDR-TB，除了對 MFX 高濃度抗藥的個案，宜使用 MFX 或是高劑量的 LFX(750-1000mg)。對 fluoroquinolone 抗藥，可以考慮測 MIC；MFX MIC1-2mcg/mL 的個案可以考慮每天吃高劑量的 MFX600mg 或是 800mg。

Group B. Second-line injectable agents B 類二線注射藥物

Amikacin	Am	15~20mg/kg
Capreomycin	CM	15mg/kg
Kanamycin	KM	15mg/kg
(Streptomycin)	(SM)	15~20mg/kg

1. 使用二線注射藥物可能會提高 MDR-TB 治療處方的治療成功率，因此建議成年個案無論是 RR-TB 或是 MDR-TB 都應該接受二線注射藥物。治療兒童是否使

用二線注射藥物，要考量療效與不良藥物反應的利弊，如果對 fluoroquinolones 抗藥，通常應使用二線注射藥物。

2. Streptomycin 通常不含有在二線注射藥物。如果病人之前曾經使用過 SM，就算藥物感受性試驗結果顯示菌株對 SM 敏感，許多專家還是建議避免使用。當其他三種藥物都無法使用且可能對 Streptomycin 敏感時，可以考慮使用 Streptomycin。
3. Aminoglycosides 家族(KM 與 AMK)以及 polypeptide(CM)是治療 MDR-TB 處方中重要的藥之一。給藥途徑可以以肌肉注射或是靜脈注射。目前沒有臨床試驗去比較各種注射藥物的效用。面臨要選擇 aminoglycosides 或是 polypeptide 時，會衡量藥物毒性、費用、及不同藥物交叉抗藥的可能性。
4. 使用二線注射藥物要注意個案的藥物不良反應：聽力受損及腎病。因不良反應會隨著使用藥物的累積劑量而增加，對之前有接受過這類藥物的個案(含 Streptomycin)都要特別的監測。尤其是孩童族群，因喪失聽力會嚴重影響生活品質、語言的接收與學校學習能力。
 - 4-1. 所有的注射藥物都有可能造成腎毒性及電解質不平衡疾病。
 - 4-2. AMK 對抗結核分枝桿菌有優異的表現且方便取得。監測 AMK 的血清濃度比 CM 來的容易。使用 AMK 時耳毒性及前庭毒性的發生率比使用 CM 來的多。AMK 肌肉注射量比 CM 高。
 - 4-3. CM 比 AMK 較貴，但是長期給予時有較好的忍受度。
 - 4-4. CM 常引起電解質不平衡(aminoglycosides 也一樣)，須密切監測。
 - 4-5. 懷孕婦女與哺乳期間使用 CM 有藥物安全的報告。
 - 4-6. SM 可用在對 SM 有效的 XDR-TB 個案(藥物感受性試驗或是之前沒有使用過)。SM 肌肉注射比 AMK 較不痛。雖然較少報告嚴重副作用，但仍有 7.3% 成人及 10.1%小孩有嚴重副作用是由注射針劑引起。

5. 注射藥物之間交叉抗藥

aminoglycosides 與 polypeptides 的抗藥常起因於 rrs gene 突變。研究報告指出這些藥物不同比例的交叉抗藥，一般來說：

- 5-1. 許多 AMK-抗藥菌株對 KM 抗藥，KM-抗藥菌株通常對 AMK 抗藥對 CM 抗藥
- 5-2. 一些 CM-抗藥菌株對 KM 跟 AMK 也抗藥
- 5-3. SM-抗藥菌株通常對其它注射藥物敏感，除非個案之前注射過其他藥物。

總結：AMK,KM 通常是注射藥物的首選藥因其容易取得,容易施打以及維持穩定血清濃度。個案對 AMK 抗藥或有聽力受損的情形，可考慮 CM。CM 也可以是懷孕婦女的 MDR-TB 個案中扮演治療藥物的角色。

Group C. Other core second-line agents C 類其他二線用藥

Ethionamide/prothionamide	ETO/PTO	15~20mg/kg bid-tid (Max 1g)
Cycloserine/terizidone	CS/TRD	15~20mg/kg (Max 1g)
Linezolid	LZD	300~600mg/day
Clofazimine	CFZ	200mg/day 前兩個月，100mg /day QD

1. MDR-TB 治療處方通常包含兩種以上的 C 類藥物。選擇此類藥物包括 Ethionamide 或 prothionamide、Cycloserine 或 terizidone、Linezolid、Clofazimine，但因個案本身的特殊性以及藥物利弊常需權衡藥物使用順序。如果不能使用 PZA，則要加上一種 C 類藥物代替。Ethionamide 可以跟 prothionamide 互相取代，而 terizidone 可以取代 Cycloserine。
2. C 類藥物因缺少可信賴的 DST，選擇藥物的關鍵在於平衡臨床反應及其他考量因素。系統回顧中發現，Ethionamide 或 prothionamide 與較高的治療成功率相關。
3. Ethionamide 跟 prothionamide 會干擾腸胃系統，尤其是嘔吐。也有可能造成甲狀腺機能低下，尤其跟 PAS 一起服用時，但是通常停藥後就會好轉。TBN 與 CS 都是抑菌類藥物(高劑量的 TBN 有弱的殺菌力)。在功效方面，甚少證據支持哪一種比較有效。一個獨立資料統合分析報告，使用 TBN 比 CS 的治癒率較高。決定要用哪一種藥物治療的關鍵在於藥物相關副作用、交叉抗藥性、以及是否能測藥物血清濃度 (CS)。
 - 3-1. 結核分枝桿菌的 inhA 基因突變，除對 INH 抗藥也會對 TBN 產生交叉抗藥。
 - 3-2. Cycloserine 跟精神疾病不良反應有關。若病人用藥前已有憂鬱症或是其他精神疾病，應謹慎用藥，需用此類藥物時可考慮使用 Terizidone。此藥沒有明顯的腸胃副作用，可以與 TBN 或是 PAS 一起使用。

總結：當 TBN 與 PAS 一起服用時，有高比率的腸胃道不適應性與甲狀腺功能低下。

LZD

WHO 2016 年將 linezolid 歸為 Group C。LZD 在體外研究中表現出各種不同效果，而在老鼠研究中則是中等效力，早期殺菌力效果不高。如果給 600mg 一天 1-2 次在人類身上有不錯的效果，但不良事件非常多。

- (1)系統性回顧 (11 個研究報告，148 位個案) 指出每天給予劑量 $\leq 600\text{mg}$ 或是 $> 600\text{mg}$ 的治療成功率並沒有明顯的不同，平均治療成功率約 68%。不良反應事件發生率為 62%，36% 因為不良反應停止服用 LZD。
- (2)兩個隨機研究中，與對照組比較之下，用 LZD 治療 X DR-TB 個案有比較高的

痰液培養陰轉與治療成功率。

*這兩個研究中，高達 82%的個案有明顯的臨床不良反應，約 93%的不良反應事件可能與 LZD 相關。若是給予 300mg 低劑量，不良反應較少，但是劑量可能不足，有可能發生抗藥。

(3)使用 LZD 出現骨髓抑制與神經毒性機會高(周邊以及視神經病變通常是不可逆的)。從一天兩次 600mg 減低劑量到一天一次 600mg，血液學毒性降低，但是神經毒性機率一樣高，導致 70%停止服藥。

(4)同時給予 LZD 與血清素製劑，如：抗憂鬱劑 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRI)，可能導致嚴重(甚至致死)反應，例如血清素症狀或是抗精神病藥物惡性症候群。

(5)Koh 等作者在南韓研究指出使用一天使用 300mg 在 XDR 個案上有不錯的效果，但是仍有 27%的個案因為周邊神經炎與視神經炎而停止服用 LZD。

總結：LZD 是種有效的藥物，為了避免血液學毒性發生，建議一天給予一次 600mg。應密切監測個案是否發展出神經性或是血液學毒性。

CFZ

Clofazimine 是九個月治療處方中重要的藥物，過去主要用於治療 multibacillary *M.leprae*。近來的研究中指出，CFZ 也可以治療抗藥性結核病。體外實驗報告 CFZ 與 EMB 或是 MFX 之間有協同效應。

(1)有三篇系統性回顧查驗以 CFZ 治療 MDR-TB。CFZ 有好的耐受度(除了皮膚脫色反應以及對光照敏感的問題)。

*嚴重不良反應率約 0.1%並需要即刻停止 CFZ。

*治療成功率約 62-65%。

(2)含有 CFZ 組合的處方有較高的痰培養陰轉率 (40% vs.29%)；CFZ 與 XDR-TB 痰陰轉以及存活率有正相關。

(3)在一個小型的隨機型研究發現，治療處方納入 CFZ 的個案其痰液培養陰轉與空洞閉合時間都較早，治療成功率也較高(75% vs. 54%)。

總結：CFZ 是耐受度好的藥物且在多種藥物處方中也表現出好的藥物效力。

Group D. Add-on agents (not part of core MDR-TB regimen)

D 類加強輔助用藥 (非 MDR-TB 處方中的主要用藥)

D1. Pyrazinamide	Z
Ethambutol	E
High-dose Isoniazid	H ^h

1. D1 藥物類型的功能通常是補足主要的二線用藥的不足，除非已確認有抗藥性、

太多藥丸、個案無法忍受或是藥物交互作用等缺點大過於使用此類藥物的利益。

2. **Pyrazinamide PZA** 可縮短由 INH 及 RIF 當為基本藥物之治療處方至六個月。但是 PZA 在 MDR-TB 治療中的角色仍不明確。根據系統性回顧與統合分析，WHO 建議把 PZA 納入治療 MDR/XDR-TB 的治療處方。

2-1. 2012 年 Chang 等作者在香港進行 MDR-TB 回溯分析，194 位個案以服用 PZA 及藥物感受性試驗分類。與未服用 PZA 藥物個案以及服用 PZA 但是對 PZA 抗藥的個案來比較，服用 PZA 且對 PZA 敏感的個案有較早的痰液培養陰轉以及較高的治療成功率。

2-2. 2015 年 Franke 等作者在秘魯以 668 位 MDR-TB 的個案執行回溯行研究結果顯示，個案服用五種有效藥，包含可能有效的 PZA，其死亡率與服用五種有效藥卻沒有吃 PZA 的個案一樣。沒有證據顯示當 PZA 被判定為無效藥時，用上 PZA 會有幫助。

總結：根據這些研究結果，如果認為 PZA 是有效藥，PZA 應該納入治療處方。

High dose INH 高劑量的 INH

當確認個案有 rifampicin 抗藥，但是 isoniazid 藥敏尚未確定時，建議在 MDR-TB 治療處方中加上 INH。高劑量的 INH 是短期 MDR-TB 治療處方的藥物之一。

INH 抗藥常起因於 katG 或 inhA 基因突變。katG 突變常導致高濃度 INH 抗藥(在固體培養基對 1.0mg/mL 抗藥)，而 inhA 突變常導致低濃度抗藥(0.2mg/mL 抗藥)。提高 INH 的劑量可能可以克服部份的高濃度抗藥。

在一個雙盲隨機的臨床試驗中除了二線藥物之外比較高劑量的 INH(16-18mg/kg) 與安慰劑，服用六個月高劑量的個案的痰液培養陰轉速率是安慰劑組的 2.38 倍，六個月時痰液培養陰轉率是安慰劑組的 2.37 倍，然而服用高劑量的 INH 組有較高的週邊神經炎發生(但是並沒有提供 pyridoxine B6)。

總結：高劑量的 INH 對部分 INH 抗藥個案仍然有效。

D2. **Bedaquiline BDQ** 400 mg qd 2 週後改為 200mg 一週三次
Delamanid DLM 成人劑量 100mg bid
 兒童劑量(6-11 歲) 50mg bid

1. D2 類藥物是兩種新藥 bedaquiline 與 delamanid。

2. BDQ 是 diarylquinoline 藥，無論是在體內或是體外對抗結核分枝桿菌都有很顯著的效果。世界衛生組織與美國疾管局根據以下臨床研究發佈 BDQ 用於治療 MDR 及 XDR-TB 的治療規範：

2-1. 已執行三個 Phase IIb 的藥物效力研究，其中兩個是隨機以安慰劑作為對照組的臨床試驗，另一個是無對照組的單臂開放式臨床試驗。

- 2-2. 服用 BDQ 組的 8 週與 24 週的痰液培養陰轉率高於安慰劑組。
- 2-3. 2014 年 Diacon 等作者的 Phase IIb 研究中發現，與對照組的死亡率(2%) 相比，BDQ 組有較高的死亡率(13%)。7 位個案在最後一次給藥後平均 386 天死亡。沒有發現共同的死亡原因，且追蹤觀察研究報告中並沒有呈現高死亡率。
- 2-4. Guglielmetti 等發表研究報告，35 位 MDR-TB 個案，包含 19 位 XDR-TB，以法國規範的 BDQ 恩慈療法治療。經過六個月的治療後，痰液培養陰轉率高達 97%。7 位個案(20%)有 ≥ 60 毫秒的 QT interval 延長，其中 2 位因此停藥(6%)。
- 2-5. 當實驗室數據已證實為 MDR-TB 的成人個案而且在一定要加入 BDQ 才能建構完整有效處方的狀況下，美國 CDC 建議使用 24 週的 BDQ 療法。BDQ 也可以在特殊狀下用於孩童、HIV 陽性、懷孕婦女、肺外 MDR-TB 以及個案有共病的情形。特殊情況下也可給予比 24 週還要長的 BDQ 療程。建議要監測 EKG。
- 2-6. 目前正在研究以 BDQ 替代注射藥物治療 MDR-TB。
- 2-7. 很不幸的，對 BDQ 抗藥的報告已經出現，必須小心警慎使用。
- 總結：當已經沒有其他有效治療處方的時候，建議把 BDQ 加入治療 MDR 以及 XDR-TB 的合併療法中(最少四種藥物)，並由 DOT 送藥到手。

Delamanid (DLM) 是 nitro-dihydro-imidazooxazole 衍生物，已被歐洲藥品管理局 European Medicines Agency (EMA) 許可用來治療 MDR-TB，但還未獲得美國食品藥物管理局 FDA 許可。雖然使用 DLM 來治療 MDR-TB 的相關資料較少，WHO 對於使用 DLM 已發佈使用建議。

- (1) 2012 年 Gler 等發表一篇隨機對照臨床試驗，481 位個案服用 WHO 建議的治療處方外再加上隨機分配服用兩個月的 DLM 100mg 一天兩次，200mg 一天兩次或是安慰劑。服用 DLM 兩個月後痰液培養陰轉率為 45.4%，而安慰劑組則為 29.6%。QT 延長很普遍，但是臨床不良反應事件中沒有與 QT 延長有關。
- (2) Skripconoka 等在 2013 的一篇開放性研究中指出，統合分析三篇研究結果顯示服用 DLM 六個月的個案死亡率減少到 1%；而服用 \leq 兩個月的死亡率為 8.3%。

總結:DLM 可用於治療 MDR/XDR-TB。同時使用 DLM 與 BDQ 的經驗已有報告。

D3. <i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS150mg/kg bid-qid (Max 12gm)
Imipenem-cilastatin	Ipm1000mg q12h(依腎功能調整)
Meropenem	MPM1000mg q12h(依腎功能調整,小孩建議)
Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone)	Amx-Clv 含 clavulanate 125 mg bid-tid (T)

1. D3 類藥物是在密集治療 MDR-TB 的處方裡不足五種有效藥物時才建議加入處方裡。
2. **PAS:**根據一項成人臨床研究與分析發現使用 PAS 對於治療成功率沒有明顯的影響，PAS 與高頻率的藥物不良反應有關，可保留此藥在沒有其他藥物可選擇時才使用 PAS。PAS 相關的不良反應有干擾腸胃系統以及甲狀腺功能低下(尤其與 ethionamide/rpotionamide 併用時)。甲狀腺功能低下在停藥後可改善。

Carbapenems

Carbapenems 是 β -lactam 類抗生素， β -lactam 酵素的作用是破壞 β -lactam。而合併 amoxicillin 與 β -lactamase inhibitor 在體外的研究發現可對抗結核分枝桿菌的活動性，及體內早期清除細菌。Carbapenems 是 β -lactam 酵素是很微弱的基質，它們在體內及體外都有多樣的活性去對抗結核分枝桿菌。Carbapenems 與 β -lactamase inhibitor clavulanate 合併使用可以增進 MPM(meropenem)的 efficacy 而且對於老鼠體內的結核分枝桿菌有殺菌作用。使用 Carbapenems 治療 MDR/XDR-TB 個案的臨床經驗仍然很少，其治療時間通常限制於治療加強期。

研究報告

- (1) 個案以靜脈注射 IMP(imipenem)為治療多重抗藥性治療處方中之一種藥物，10 位個案裡面有 8 位痰液陰轉，其中 7 位個案治療結束後持續的痰陰轉。
- (2) 6 位嚴重的 XDR-TB 個案以含有 MPM 和 amoxicilline/clavulanate 的處方治療，5 位痰液培養陰轉。

總結：根據這些研究結果顯示，WHO 建議 carbapenems 應合併 amoxicillin-clavulanate 一起用於治療 MDR/XDR-TB。

12.8 治療方案的管理

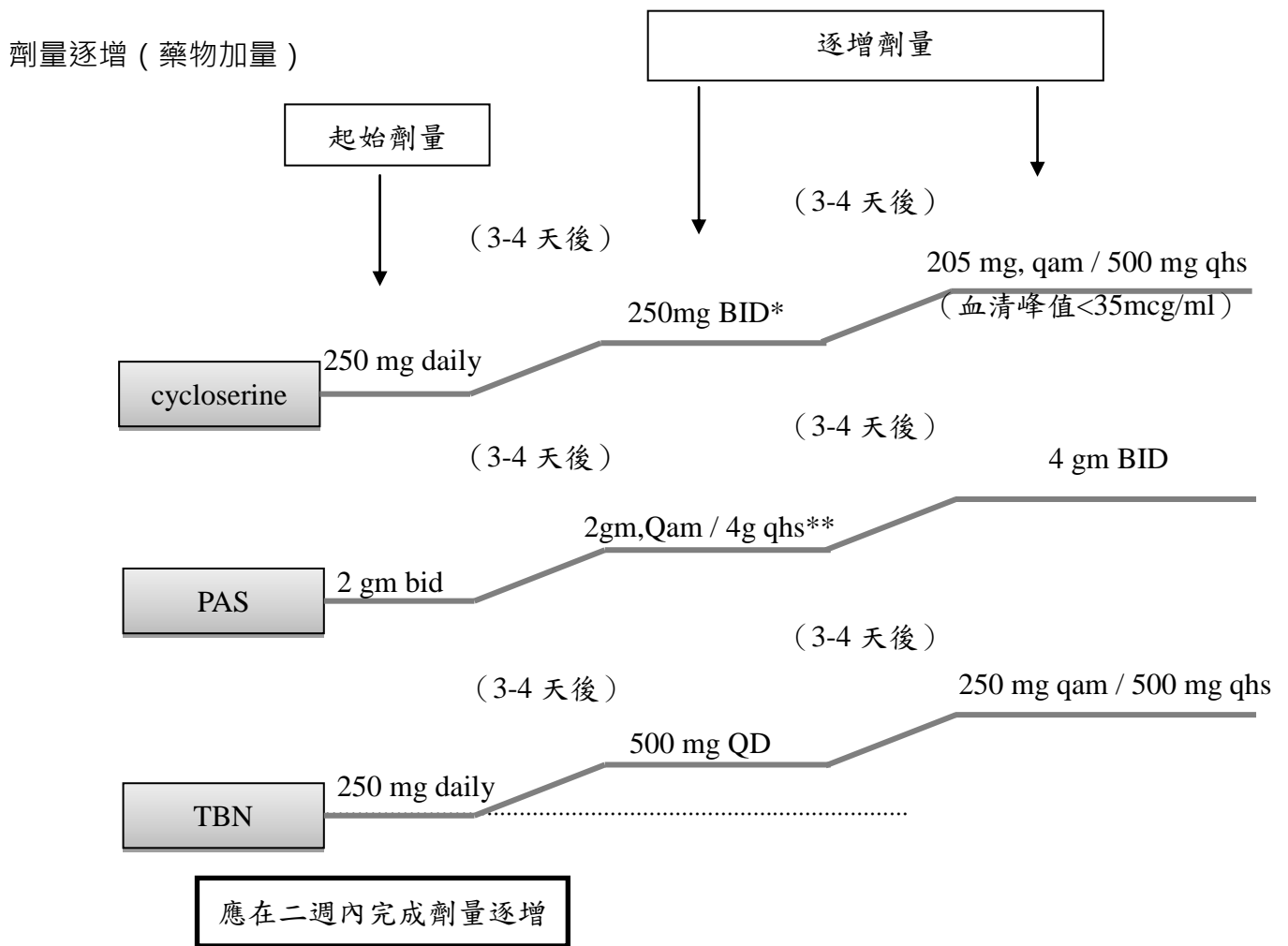
與藥物敏感結核病相比，MDR-TB 患者療效通常較差，藥物毒性也較常見。儘管單一抗藥結核病的治癒率較高，但如果有錯誤治療、治療中斷或高濃度的單一抗藥，可能會導致更多的抗藥種類。因此，對所有類型的抗藥結核病，宜採取 DOT 管理。

1. 對所有抗藥結核病患者徹底實施個案管理、DOT-PLUS，並加入 MDR-TB 團隊。
 - 1-1. 在門診或在其他地方(或是最新的視訊設備)都可以實施 DOT-PLUS。
 - 1-2. MDR/XDR-TB 口服藥物是每天服藥而非採取間歇性治療。

1-3. 雖然一個禮拜七天的 DOT 是最佳管理方式，但實際上執行困難。如果一個禮拜七天是不可能執行的，那對於不住院或在某一機構治療的患者，可以採取 DOT 在直接面視下一週服藥五天、週末進行自我藥物管理的方式。

2. 劑量逐增 (藥物加量)

大部分的藥物一開始就要給予足夠的治療劑量，但是 CS、TBN 與 PAS 可以逐增劑量，以 1-2 週時間後達標準劑量。開始治療時先給予低劑量，之後逐漸增加。一些患者對這種服藥方式更易接受，醫生也有時間處理藥物相關的不良反應。這種逐漸增加藥物劑量的方法稱為「藥物逐漸加量」。當已達到目標劑量 1-2 週後，即可監測血中藥物濃度 (尤其是 CS)。舉例見下圖。



藥物從低劑量開始，每隔數日增加一定的劑量，直至達到有效劑量。要在兩週內完成劑量漸增。有些個案可以忍受三種藥物一天一次的劑量，這樣可以增加服藥遵從性。

* 有些個案每天服用 CS500mg 即可以達到藥物濃度目標

**嬌小的個案也許比較適合每天服用 PAS 6mg

3. 治療藥物監測 Therapeutic drug monitoring (TDM)

3-1. 什麼時候實施治療藥物監測?

許多狀況下可考慮實施治療藥物監測:

- (1) Aminoglycoside/CM 血中藥物濃度，尤其是腎功能不全個案。
- (2) CS 血中藥物濃度，主要是減低中樞神經系統中毒危險以及使用最佳劑量的安全性。
- (3) 已知或是懷疑吸收不良(如:糖尿病、腸胃疾病)。
- (4) 已用上適合的藥物與劑量並且 DOT 給藥，仍缺少期待中的臨床反應或是復發。
- (5) 因治療處方中只有少數幾種有效藥，為了達到現有藥物的最佳效果。
- (6) 個案有潛在顯著的藥物交互作用，比如 rifamycins 與 antiretrovirals。
- (7) 個案有顯著的腎功能不全，檢驗 EMB 濃度

3-2. 許多抗藥性結核病專家規律的監測某些 TB 藥物的濃度，去預測藥物毒性並在可能的狀況下逐漸增藥。

4. 如何解釋治療藥物監測的結果

4-1. 許多因素去解釋藥物濃度:

- (1) 抽血的時間相對於服藥時間。
- (2) 對治療反應不佳的證據或是副作用。
- (3) 了解增加或是降低藥物廓清率的因素(如:肝、腎功能不全、藥物交互作用)

4-2. 我的個案是否在暴露在適當的藥物？血中藥物濃度可以解答。

- (1) 在大部分情況下於已知的正常範圍，代表暴露在安全與有效的藥物。
- (2) 就像其他的檢驗，血中藥物濃度不能預測失敗或是復發。但是血中藥物濃度可以代表個案目前服用藥物的劑量指標，如果血中藥物濃度指標比預期中還要低，則可以逐漸增加劑量。
- (3) 如果血中藥物濃度報告與臨床狀況不符合，調整劑量之前須重複再做一次檢驗。

5. 最高濃度 (C_{max}) 半衰期($t_{1/2}$):

把兩個血中藥物濃度分開幾個小時(通常四個小時)後即可計算最高濃度 (C_{max}) 半衰期($t_{1/2}$)。這些濃度也可以偵測出吸收延遲與吸收不良的情形。一般來說，兩個小時的血中濃度比六個小時的高。發生吸收延遲情形時，六個小時的數值會比兩個小時的高之外，六個小時的數值可能會很接近治療範圍。當吸收不良時兩個數值都會降低

5-1. 如果血中藥物濃度比預期中的高，考慮把該藥的劑量調低尤其是當藥毒性已經出現 (高 CS 濃度會出現躁動或是憂鬱症、高 AMK 濃度則會出現聽力喪失)

5-2. 如果血中藥物濃度比預期中的低，考慮把該藥的劑量調高來達到預期濃度。當血中藥物濃度低時，可以開比一般最高劑量還多的劑量，但是一定要特別謹慎與監測。

12.9 外科手術對於治療抗藥性結核病的角色

1. 有時候須要考慮以外科手術來治療 MDR 或是 XDR-TB 個案。執行切除手術的決定必須與治療抗藥性結核病之專家諮詢過，並考量抗藥程度、CXR 開洞的情況以及個案是否有能力忍受手術。

兩篇研究報告評估手術的影響以及相關危險性：

1-1. MDR-TB 個案肺部切除手術最高的治療成功率為 82%，其中 92%達成早期成功(術後 30 天)以及 87%長期成功。接受外科手術的個案比只有接受化療的個案有高出兩倍的治療成果，且低死亡率。

1-2. 研究結果顯示影響治療結果的因素包括外科手術切除、BMI \geq 18.5 以及用上 \geq 4 種有效治療 MDR/XDR-TB 處方。

1-3. 手術期間併發的副作用是 0-39%(平均 23%)，死亡率 0-5%(平均 1.3%)。

2. 應考慮手術的情況:

2-1. 當 MDR/XDR-TB 治療 4-6 個月後痰液培養持續陽性，以及/或;

2-2. 有廣泛抗藥性存在且以化療單獨治療已經無法治癒的情況，以及/或;

2-3. 個案發展出嚴重併發症如:大量咳血或是支氣管胸膜瘻管。

3. 如何使手術成功率增加:

3-1. 個案必須是在可以接受手術的狀態,有合適且充足的肺功能狀態並可忍受手術。

3-2. 必須由經驗豐富的外科醫師來執行手術而且是在給化療後幾個月執行。

3-3. 即使手術切除成功，個案也應完成全部的療程。如果術後沒有再出現痰液培養陽性，那麼就可以考慮以手術當天算為痰液培養陰轉日期。

摘要

- 所有 MDR/XDR-TB 個案病況都應加入 MDR-TB 團隊治療。
- 應根據 DST 結果、治療肺結核的病史、藥物交互作用的可能性、藥物毒性重疊的可能以及其他主要臨床與流行病學因素來設計 MDR-TB 治療處方
- MDR-TB 治療處方宜包含至少 4-6 種有效藥物(最好五種)，而 XDR-TB 宜包含 6 種有效藥物
- 個案管理是成功治療抗藥性結核病很重要的一環
- 所有的 MDR/XDR-TB 個案都要由 DOT-PLUS 給藥
- 新藥也許會帶來更好的治療結果以及較短的治療時間
- MDR-TB 短期 9-12 個月標準治療處方或許是未來主流

參考文獻

1. Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):672-82.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. 2016. WHO.
<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
3. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: *Drug-Resistant Tuberculosis: a survival guide for Clinicians, Third Edition*.
4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011. Available from:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
5. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug -resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf
6. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf
8. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from:
<http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf>
9. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.

10. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1188–94.
11. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
12. The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [STREAM-TRIAL] [Internet]. [cited 2014 Sep 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164715/>
13. Rapid diagnostics of tuberculosis and its resistances [Internet]. Nehren: Germany: Hain Lifescience GmbH; 2015. Available from: http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf
14. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1508–18.
15. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1588–98.
16. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 May 1;60(9):1361–7.
17. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):161–70.
18. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2013 Oct;17(10):1257–66.
19. Andries K, Villellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102135.
20. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, Rieder

- HL. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1180-1187.
21. Bastos MY, Hussain H, Weyer K, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(10):1364-1374.
 22. Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in relation to treatment, initial and acquired second-line drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2015;doi: 10.1093/cid/civ910.
 23. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Leung ECC, Leung WM, Tam CM, Zhang Y. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemo-ther.* 2012;56:5465-5475.
 24. Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4097-4104.
 25. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcomes of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):59-68.
 26. Deepa D, Achanta S, Jaju J, et al. The impact of isoniazid resistance on the treatment outcomes of smear positive re-treatment tuberculosis patients in the state of Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76189.
 27. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68: 284-293.
 28. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014;371:723-732.
 29. Du Q, Dai G, Long Q, et al. Mycobacterium tuberculosis rrsA1401G mutations correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77:138-142.
 30. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42:156-168.

31. Franke MF, Becerra MC, Tierney DB, et al. Counting pyrazinamide in regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc.*2015;12(5):674-679.
32. Georghiou SB, Magana M, Garfein RS, Catanzaro DG, Catanzaro A, Rodwell TC. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin, and capreomycin: a systematic review. *PLoS ONE.*2012;7(3):e33275.
33. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2010; 366(23):2151-2160.
34. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O' Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1001-1007.
35. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of French cohort. *Clin Infect Dis.* 2015;60:188-214.
36. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*2014;58(5):2979-2981.
37. Horita Y, Maeda S, Kazumi Y, Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):7010-4.
38. Huyen MNT, Cobelens FGJ, Buu TN, et al. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3620-3627.
39. Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Outcomes of pulmonary MDR-TB: impacts of fluoroquinolone resistance and linezolid treatment. *J Antmicrob Chemother.* 2015;70(11):3127-3133.
40. Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(1):36-41.
41. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371:1599-1608.

42. Jo K-W, Lee S-D, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*2014;18(1):39-43.
43. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):858-864.
44. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.*2012;67:1503-1507.
45. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.*2014;44:23-63.
46. Lee H, Jeong BH, Park HY, et al. Treatment outcomes of fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Nov 2. [Epub ahead of print]
47. Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multi-drug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Int Med.* 2011;26(2):153-159.
48. Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:812-820.
49. Miglioro GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42:169-179.
50. Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:3103-3107.
51. Payen MC, De Wit S, Martin C, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):558-560.
52. Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* 2014;383(9924):1230-1239.
53. Reeves AZ, Campbell PJ, Willby MJ, Posey JE. Disparities in capreomycin resistance levels associated with the rrs A140G mutation in clinical isolates

- of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:444-449.
54. Reves R, Heilig CM, Tapy JM, et al. Intermittent tuberculosis treatment for patients with isoniazid intolerance or drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis.*2014;18(5):571-580.
 55. Schon T, Jureen P, Chryssanthou E, et al. Rifampicin-resistant and rifabutin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strains: a breakpoint artifact? *J Antimicrob Chemother.*2013;68(9):2074-7.
 56. Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS ONE.*2013;8(5):e63057.
 57. Somoskovi A, Bruderer V, Homke R, Blumberg GV, Bottger EC. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur Respir J.*2015;45: 554-557.
 58. Sotgiu G, Senti S, D' Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-1442.
 59. Tang, S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.*2015;60:1361-1367.
 60. Velasquez GE, Becerra MC, Gelmanova IR, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin Infect Dis.*2014;59:9-15.
 61. Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low-and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86316.

表 12-1 世界衛生組織建議用於治療 rifampicin 抗藥以及多重抗藥性結核病的用藥¹

類別	藥物種類	藥物名稱		藥物縮寫
A	Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin		LFX MFX GFX
B	Second-line injectable agents 二線針劑藥物	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin) ²		Am CM KM (S)
C	Other core second-line agents 其他主要二線藥物	Ethionamide/Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine		ETO/PTO CS/TRD LZD CFZ
D	Add-on agents 加強藥物	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H ^h
		D2	Bedaquiline Delamanid	BDQ DLM
		D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin ³ Meropenem ³ Amoxicillin-clavulanate ³ (Thioacetazone) ⁴	PAS Ipm MPM Amx-Clv (T)

¹ 這個新的藥物分類是為了引導設計長期處方

² 參考本文中 streptomycin 可替代其它可注射藥物的條件

³ carbapenems 與 clavulanate 要一起使用; clavulanate 僅在與 amoxicillin 組合的製劑中可用

⁴ 使用 thioacetazone 前要先確認個案非 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染者。

表 12-2 MDR-TB 短期治療處方建議表

加強期 (Intensive phase) : GEZC KHP <u>4 months</u> , 延長治療到痰陰轉, 最長 6 個月	持續期 (Continuation phase) : GEZC <u>5 months</u>
Kanamycin (K)	
Prothionamide (P)	
Isoniazid (H)*	
Gatifloxacin (G)*或 moxifloxacin (M) *	Gatifloxacin (G)* 或 moxifloxacin (M) *
Clofazimine, C	Clofazimine, C
Ethambutol, E	Ethambutol, E
Pyrazinamide, Z	Pyrazinamide, Z

*high dose

表 12-3 WHO 對 9-12 個月 MDR-TB 短期治療處方之劑量建議表(*Version: 11 June 2016*)

Drug	Weight group		
	Less than 30 kg	30 kg to 50 kg	More than 50 kg
Gatifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimine	50 mg	100 mg	100 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamycin [†]	15 mg per kilogram body weight (maximum 1 g)		

†For adults over 59 years of age, the dose will be reduced to 10 mg/kg (max dose 750 mg).

表 12-4、Pre-XDR/XDR-TB 治療處方建議表

抗藥類型	推薦方案	最短療程(月)	備註
INH,RIF, fluoroquinolone (Pre-XDR)	4~5 種 D2、D3 藥物及一種注射藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3)	培養陰轉後 20 個月	如果個案可以忍受，建議施打 8-12 個月的注射療程。考慮使用高劑量的 MFX 以及外科手術。TDM 也許會有幫助。
INH,RIF, injectables (Pre-XDR)	MFX(或是高劑量的 LFX)加上至少 4~5 種 D2、D3 藥物。可考慮使用高劑量 INH(劑量如表 12-3 三)	培養陰轉後 20 個月	考慮外科手術，TDM 也許會有幫助。
INH,RIF, fluoroquinolone, injectable(XDR)	5~6 種 D2、D3 藥物。再加上高劑量的 MFX (除非有抗藥)。用上 PZA 及/或 EMB 如果有藥敏。加上一種注射藥物如果有藥物敏感。	培養陰轉後 20 個月	如果對低劑量的 INH 抗藥，考慮使用高劑量的 INH。考慮外科手術。TDM 也許會有幫助。