



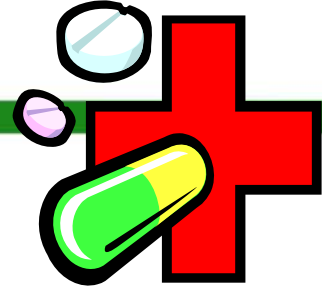
多重抗藥性結核病之診治

99年結核病個案管理專員教育初階訓練

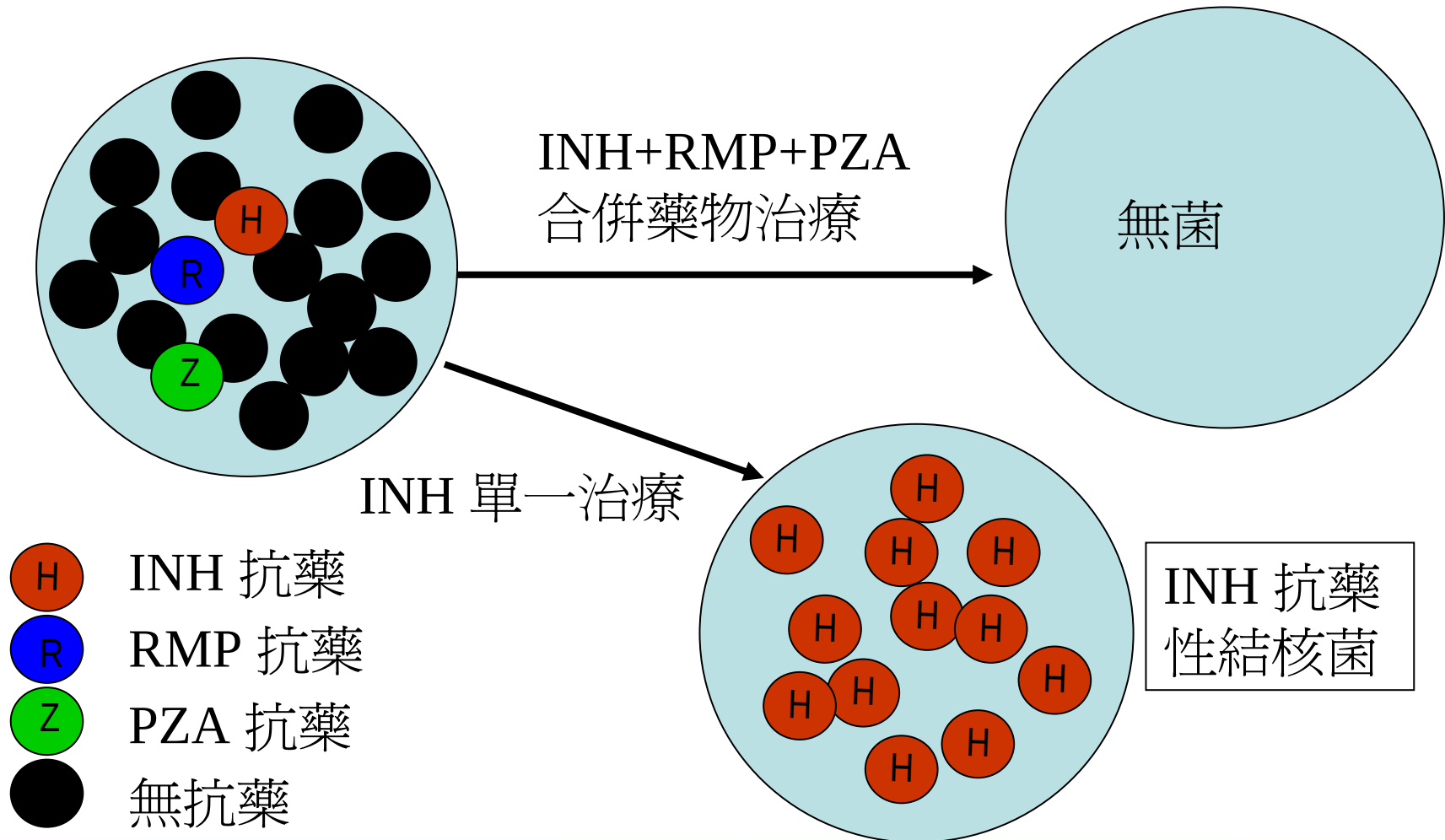


結核菌發生抗藥性突變菌株的機率

藥名	抗藥機率
Rifampin	10^{-8}
Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol, Kanamycin, Para-AminoSalicylate	10^{-6}
Ethionamide, Enviomycin, Cycloserine, Capreomycin, Viomycin, Thiacetazone	10^{-3}

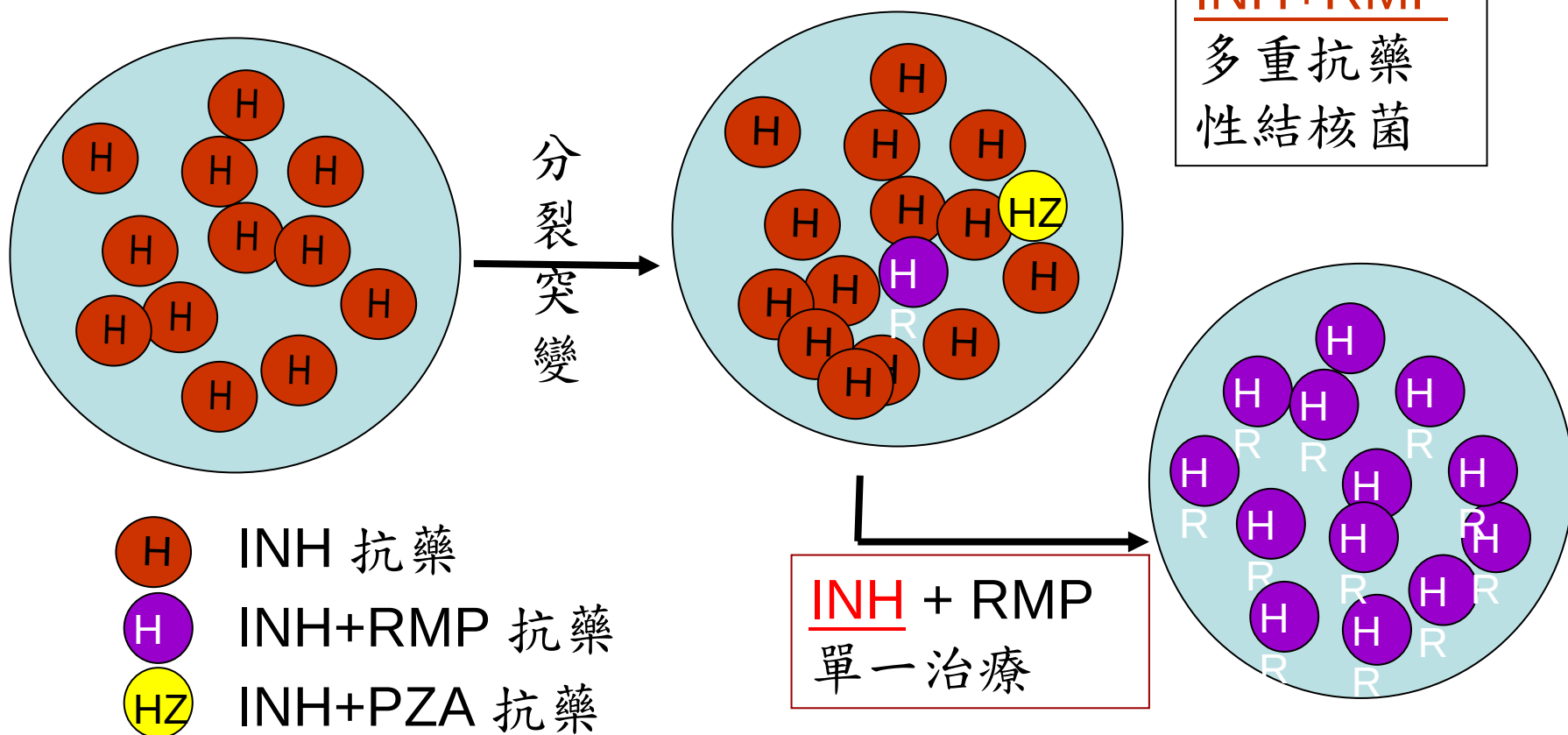


抗藥性結核菌如何發生



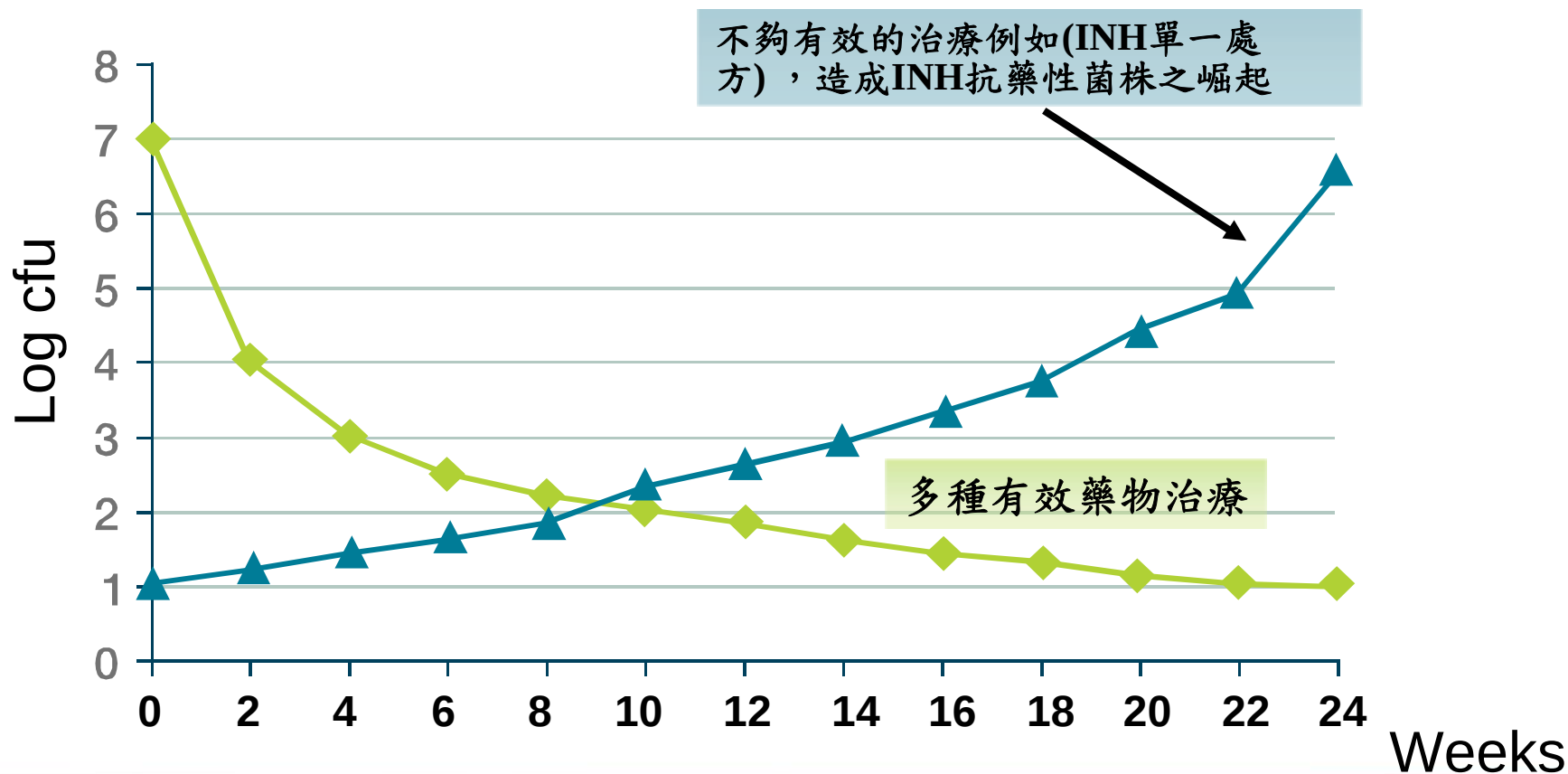


抗藥性結核菌如何發生 (續)



治療在結核桿菌病人的效果

- ◆ 混合族群 (感受性和抗藥性的)
- ▲ INH 抗藥性桿菌





MDR-TB and XDR-TB

多重抗藥 與 廣泛(超級)抗藥結核菌

- ❖ Multidrug-resistant TB
 - Resistance to at least both INH and RMP
- ❖ Extensively (Extremely) Drug-resistant TB
 - Resistance to at least both INH and RMP (MDR-TB) in addition to resistance to any fluoroquinolone, and to at least one of three injectable 2nd-line anti-TB drugs (capreomycin, kanamycin and amikacin)

- ❖ 多重抗藥結核菌
 - 同時對 **INH** 和 **RMP** 有抗藥性。
- ❖ 廣泛(超級)抗藥結核菌
 - 除了對 **INH** 和 **RMP** 抗藥之外，也對任一種 **FQ** 和任一種針劑的二線藥也同時具有抗藥性。



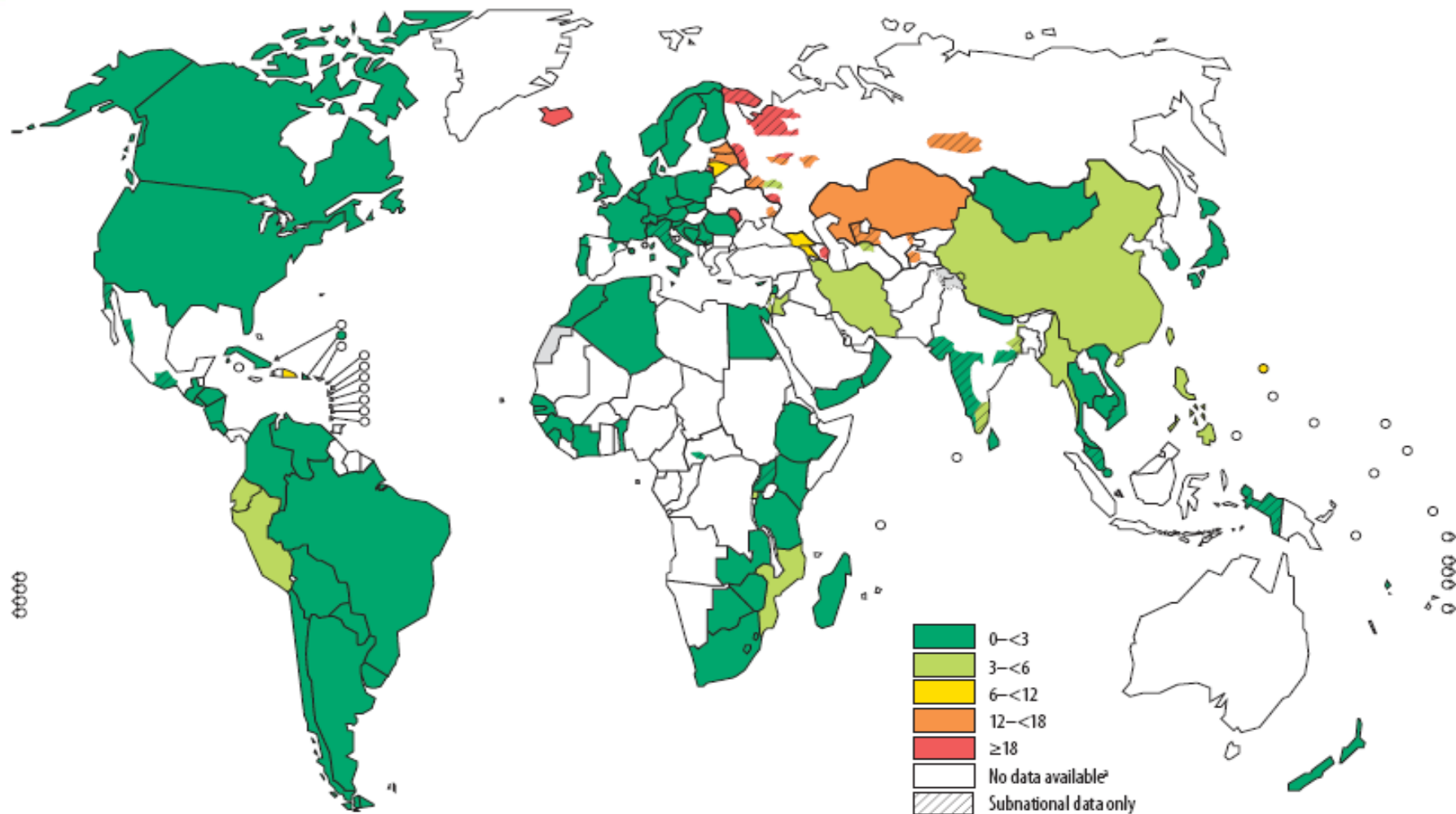
Acquired and primary resistance

獲得性抗藥 與 原發性抗藥

- ❖ Acquired drug resistance
 - Emergence of resistance to a formerly active drug during or after therapy
- ❖ Primary drug resistance
 - Presence of resistance in a previously untreated case

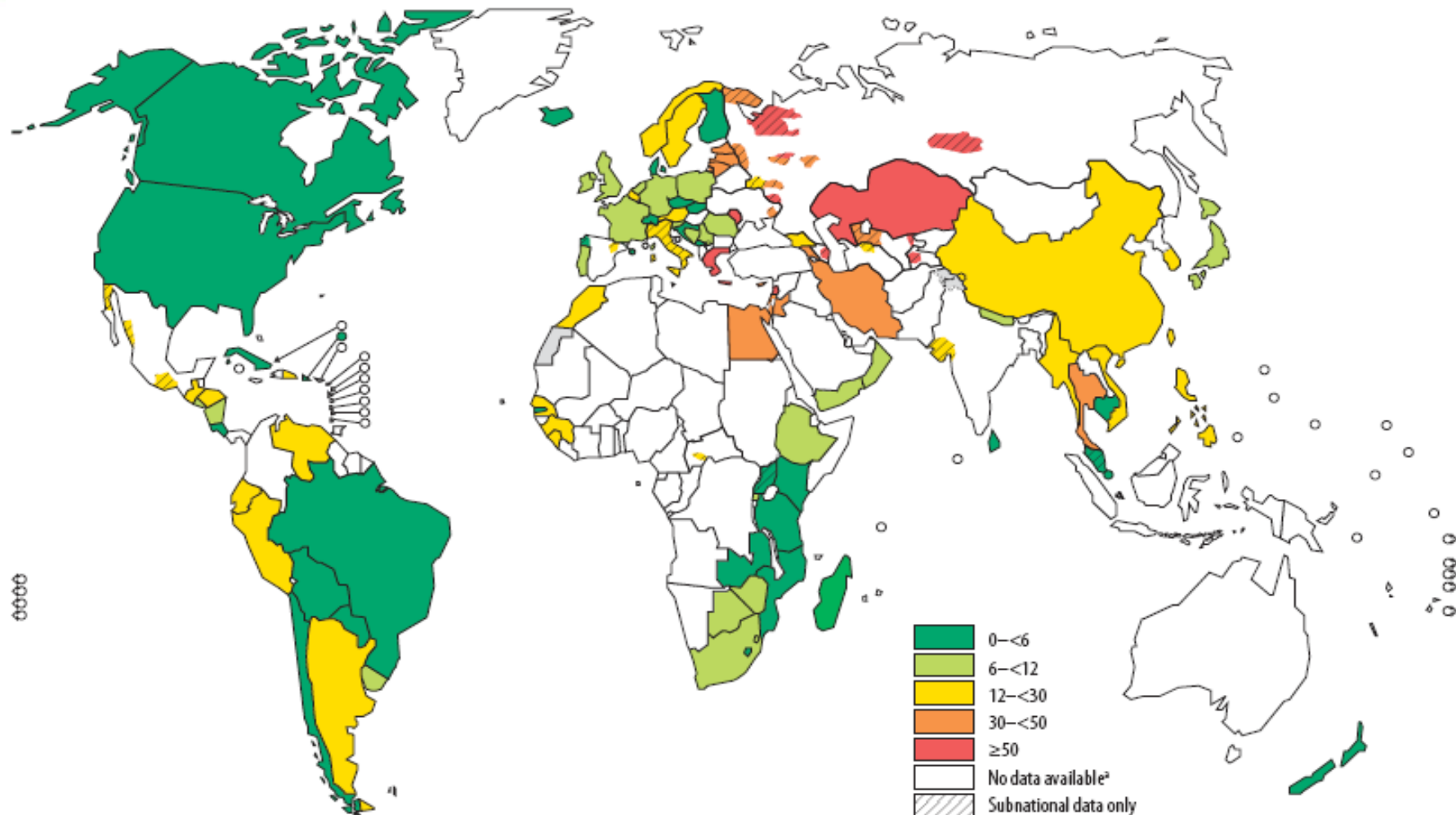
- ❖ 獲得性抗藥
 - 原來沒有抗藥性，在治療期間或治療之後，細菌產生抗藥性。(在台灣約佔MDR-TB 7成比例)
- ❖ 原發性抗藥
 - 未曾治療過，細菌即已有抗藥性。
(即受到抗藥性細菌的感染，約佔3成)。

Distribution of proportion of MDR-TB among new TB cases, 1994–2009



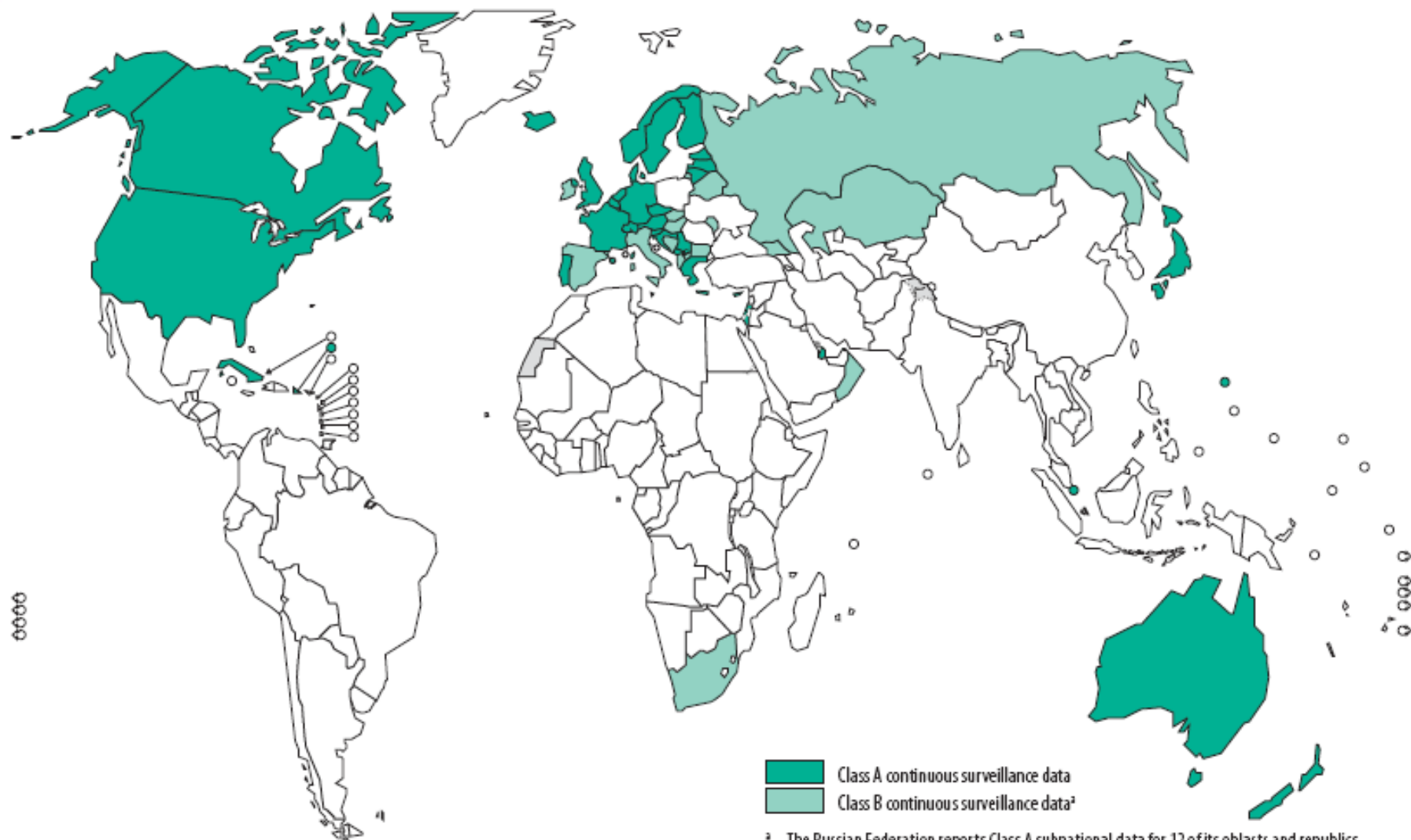
² Australia, Democratic Republic of the Congo, Fiji, Guam, New Caledonia, Solomon Islands and Qatar reported data on combined new and previously treated cases.

Distribution of proportion of MDR-TB among previously treated TB cases, 1994–2009



^a Australia, Democratic Republic of the Congo, Fiji, Guam, New Caledonia, Solomon Islands and Qatar reported data on combined new and previously treated cases.

Distribution of countries with Class A and Class B continuous drug resistance surveillance data

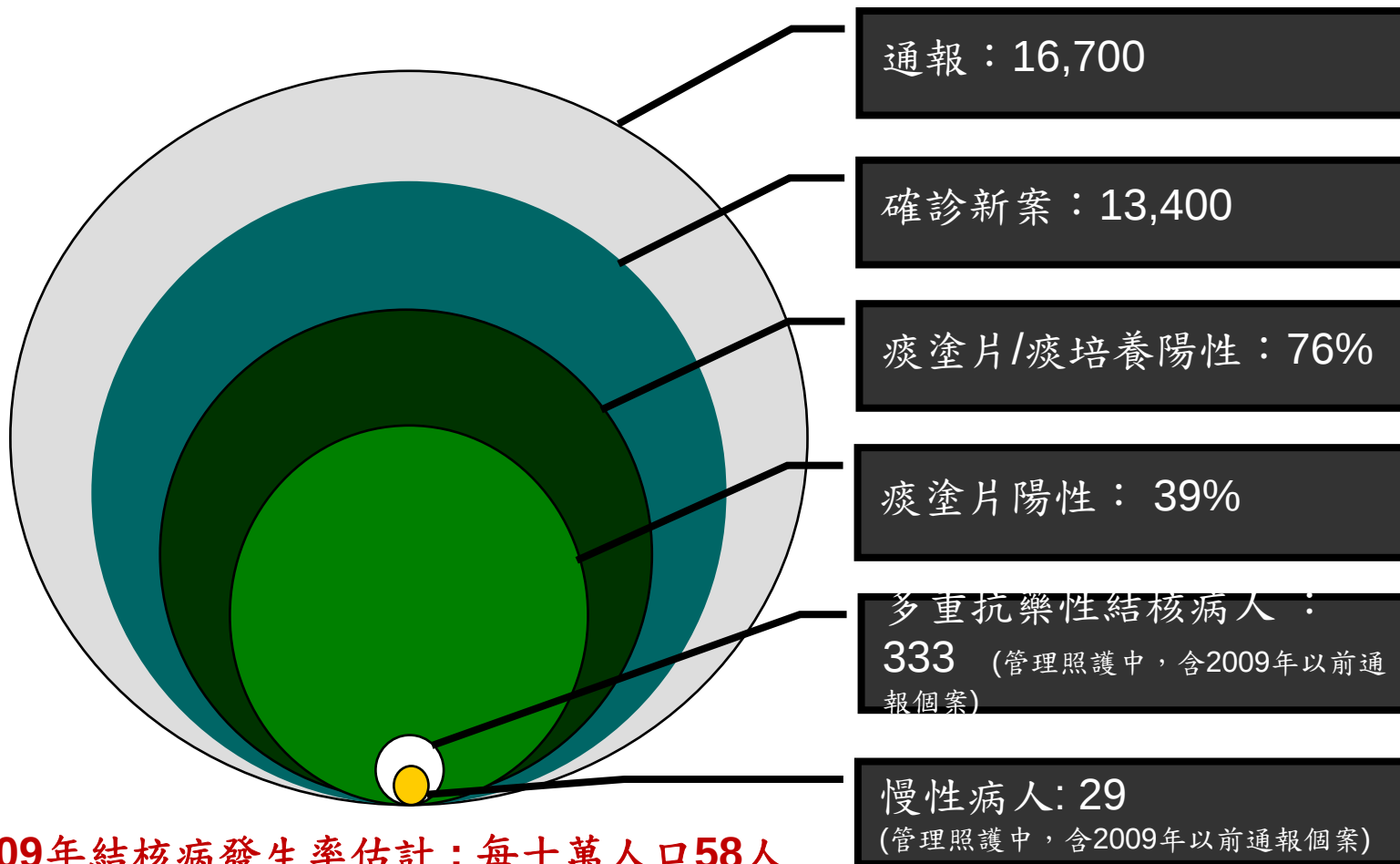


² The Russian Federation reports Class A subnational data for 12 of its oblasts and republics.

Distribution of ongoing drug resistance surveys as of January 2010



2009年結核病通報與確診監測





Drug resistance patterns in Taiwan, 1960–2004

Drug resistance (%) +

Hospital*	No. strains	Study period	INH	EMB	RMP	SM	Any	MDR
*Primary drug resistance								
A	162	1960-1962	13.4	-	-	11.7	22.2	-
B	154	1962	8.4	-	-	7.8	14.3	-
B	557	1971-1972	22.6	-	-	15.4	30.8	-
B	1,914	1979-1982	8.4	0.1	0	9.2	17.9	-
B	1,924	1984-1988	6.8	0.4	0.2	5.0	9.9	-
B	1,935	1990-1995	9.2	0.7	1.5	5.7	12.3	1.2
B	249	1996	12.0	0.8	2.0	4.8	16.1	1.6
C	254	1996-1999	4.7	5.9	5.9	11.0	22.0	1.6
D	456	2001-2002	14.9	2.6	3.3	11.4	20.6	2.4
E	190	2001-2002	11.1	5.8	2.1	5.3	16.8	2.1
F	611	2002-2004	6.8	0.8	1.8	6.2	12.8	1.8



Drug resistance patterns in Taiwan, 1960–2004

Drug resistance (%)⁺

Hospital*	No. strains	Study period	INH	EMB	RMP	SM	Any	MDR
Acquired drug resistance								
B	200	1996	63.0	28.5	46.5	21.5	67.0	46.0
C	199	1996-1999	25.6	11.1	32.2	17.1	49.2	15.1
B	183	2000-2001	37.7	10.9	25.1	17.5	42.6	24.6
D	57	2001-2002	31.6	15.8	17.5	19.3	36.8	15.8
E	62	2001-2002	54.8	33.9	45.2	17.7	64.5	45.2
F	324	2002-2004	50.9	12.6	44.4	17.9	55.8	42.2
Combined drug resistance								
G	942	1982-1986	20.4	15.3	8.8	9.8	27.8	8.1
A	651	1990-1992	14.7	10.3	10.6	11.2	22.6	8.3
G	884	1992-1996	20.9	12.8	11.8	9.1	28.9	10.1
B	1,091	1996	31.5	11.4	18.2	11.9	35.5	17.3
C	453	1996-1999	13.9	8.2	17.4	13.7	34.0	7.5
H	693	1996-2000	35.9	15.7	13.4	28.6	52.4	11.4
I	1,411	1998-2002	19.0	15.7	6.1	10.0	30.5	5.1
D	513	2001-2002	16.8	4.1	4.9	12.3	22.4	3.9
E	252	2001-2002	21.8	12.7	12.7	8.3	28.6	12.8
F	935	2002-2004	22.2	5.2	16.5	10.2	27.6	15.8

抗結核化學治療處方錯誤

- ❖ 藥物劑量不足或數目不足
- ❖ 在治療失敗時，僅加上一種新的藥物，形成只有單一藥物治療





TABLE 1.1 Causes of inadequate antituberculosis treatment (1)

**HEALTH-CARE PROVIDERS:
INADEQUATE REGIMENS**

Inappropriate guidelines
Noncompliance with
guidelines
Absence of guidelines
Poor training
No monitoring of
treatment
Poorly organized or funded
TB control programmes

**DRUGS:
INADEQUATE SUPPLY/QUALITY**

Poor quality
Unavailability of certain
drugs (stock-outs or
delivery disruptions)
Poor storage conditions
Wrong dose or
combination

**PATIENTS:
INADEQUATE DRUG INTAKE**

Poor adherence (or poor
DOT)
Lack of information
Lack of money (no treatment
available free of charge)
Lack of transportation
Adverse effects
Social barriers
Malabsorption
Substance dependency
disorders

MDR痰檢體分子快速檢測 (GenoType)

❖ 檢驗時程

－收件至發報告約一週時間

❖ 符合以下條件，視同MDR確診

- －至少二次痰液採檢**GenoType**結果一致 **且**
 - 為再治個案（含復發、失落、失敗） **或**
 - 與多重抗藥結核病人有密切接觸史

GenoType效益

❖ 一般MDR檢測

採痰-抹片-培養-鑑定-藥敏 〈100-120天〉

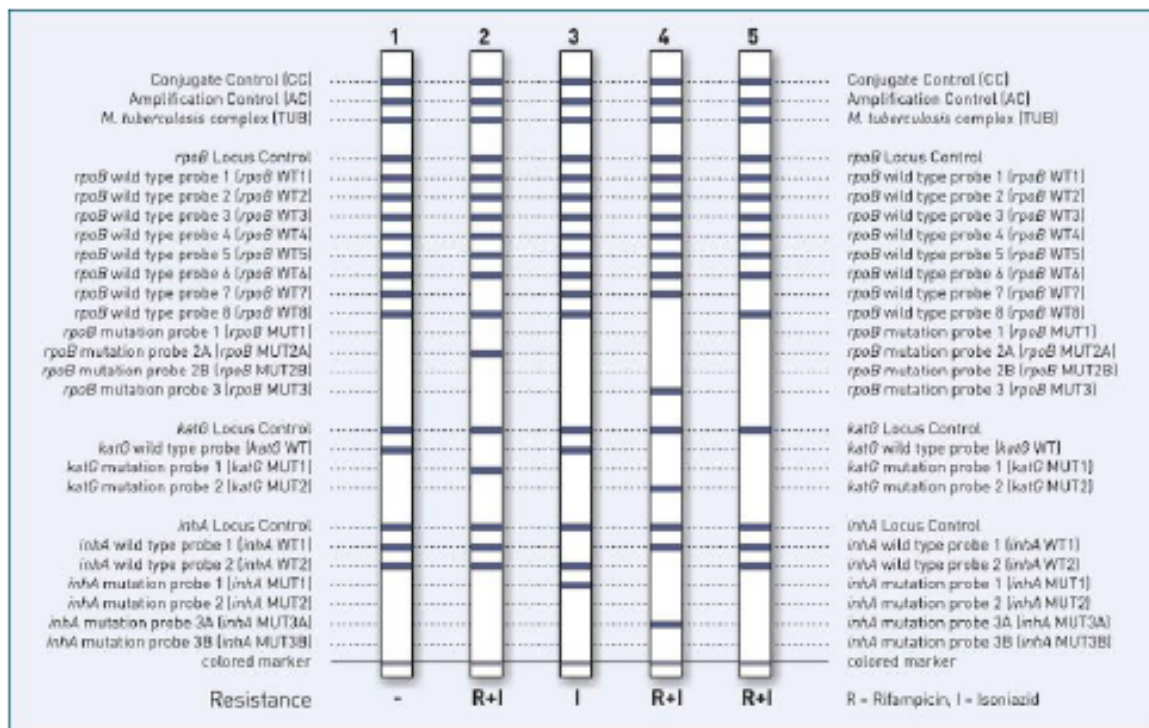
❖ 分子快速檢測

採痰-分子快速檢測 〈7天〉

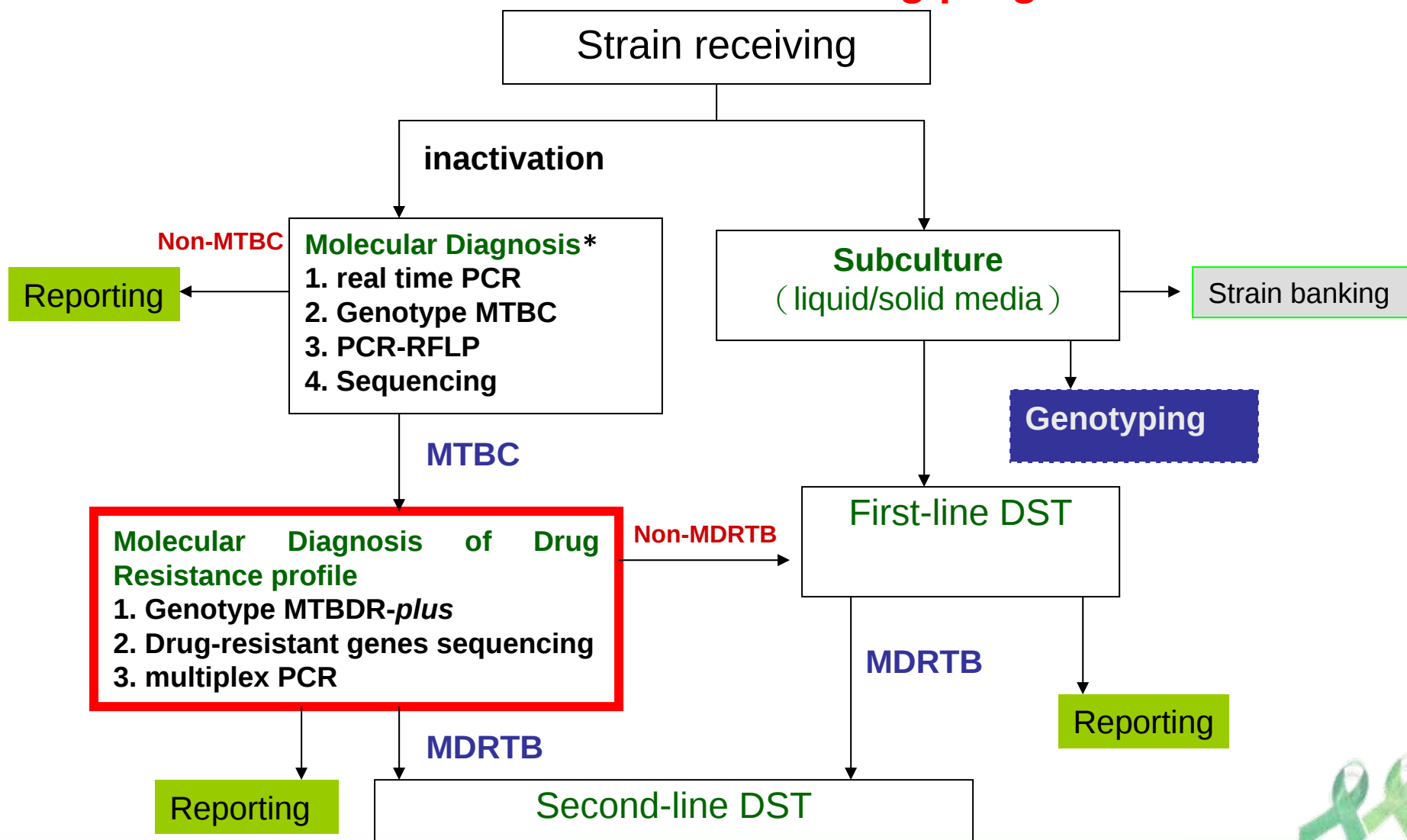
※可大幅縮短MDR確診時間，早期且快速診斷，提早進行防治措施介入，避免進一步傳播。

GenoType[®] MTBDRplus

- DNA extraction + PCR + reverse hybridization of amplified DNA to oligonucleotide probes on strips
- *rpoB*, *katG* and *inhA* genes examined



MDR-TB isolate rechecking program



政策說明



疾病管制局公佈96年MDR結核病醫療照護團隊名單

[疾病管制局公佈96年MDR結核病醫療照護團隊名單](#)

疾病管制局公佈 96年MDR結核病醫 療照護團隊名單

區域	醫療團隊	合作醫院
台北區	台北市立萬芳醫院團隊 聯絡人：余明治醫師 02-29307930#52958	台北市立萬芳醫院 台北市立聯合醫院和平院區 衛生署台北醫院 馬偕醫院
北區	衛生署桃園醫院團隊 聯絡人：林美宏個管師 03-3699721#2457	衛生署桃園醫院及新屋分院 衛生署新竹醫院 衛生署竹東醫院
中區	衛生署彰化醫院團隊 聯絡人：黃伊文醫師	衛生署台中醫院 衛生署彰化醫院 衛生署南投醫院 衛生署苗栗醫院 衛生署草屯療養院 衛生署豐原醫院 台中榮民總醫院 中山醫藥大學附設醫院 中國醫藥大學附設醫院
南區、 高高屏區	衛生署胸腔病院團隊 聯絡人：簡順添主任 06-2705911#3266	衛生署胸腔病院 成功大學醫學院附設醫院 衛生署台南醫院 嘉義灣橋榮民醫院 衛生署旗山醫院 衛生署屏東醫院 衛生署嘉義醫院 高雄榮民總醫院 高雄市立民生醫院
東區	防癆協會團隊 聯絡人：李仁智主任 03-8561825#2118	慈濟醫院 門諾醫院 台東馬偕醫院 衛生署花蓮醫院 衛生署台東醫院 鳳林榮民醫院



計畫收治對象

依本局昆陽實驗室藥敏檢驗結果，
至少同時對INH及RMP產生抗藥者
（含舊案，且96年1月1日起痰培養
結果仍為陽性的病患）。



MDR-TB 醫療照護計畫之治療策略

❖ 個案確診：

- 臨床病程，CXR, 菌株培養 和鑑定ID
- Chest CT 和病理報告
- 排除 NTM 感染
- 藥物敏感性試驗(DST)：區域參考實驗室報告HR抗藥
- MDR-TB 治療委員會確認個案
- 由 CDC 參考實驗室(昆陽)再次確認：
Mycobacterium tuberculosis complex 菌株確認、
Genotype MTBDR_{plus} 快速複驗、RIF/INH 抗藥基因
定序、第一線藥物敏感性試驗複驗



個案選定

- 1.結核病失落、失敗、復發個案
- 2.多重抗藥結核病個案接觸者

痰檢體收集、貼條碼

- 1.檢體寄送應遵循生物安全檢體包裝規定
- 2.檢附防疫檢體送驗單

各結核病臨床/代檢實驗室

痰檢體消化去污染

依疾病管制局公布之結核菌檢驗方法
(必需使用NaOH/NALC 去污染法)

同一檢體

疾病管制局

進行
抹片與培養

已消化去污染之剩
餘痰檢體至少0.5
ml (不需加熱處理)

陽性菌株進行
鑑定及抗藥性
試驗

進行分子檢測

報告登錄系統

報告傳真回覆

1.結核病臨床/代檢實驗室將已消化去污染檢體之原始50 ml離心管，遵循生物安全檢體包裝規定送疾病管制局 (併同防疫檢體送驗單影本)

2.聯絡疾病管制局分枝桿菌實驗室
(02)26531332；27850513 轉 839

Treatment strategies for MDR-TB

- ❖ **Guidelines** for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006. 361)
- ❖ Editors-in chief
 - Michael Rich
 - Peter Cegielski
 - Ernesto Jaramillo
 - Kitty Lambregts





經驗性處方(Empirical treatment)

❖ 處方決定前必須評估

- 以前之抗結核藥物治療史
- 第一線藥物之抗藥型式
 - HER, SM , sometimes ofloxacin
 - 胸腔病院：HER , SM , Ethionamide , PAS, ofloxacin
- 接觸史：指標個案的抗藥型式
- 台灣的初始抗藥之比率(Primary drug resistance rate)



決定治療處方

- ❖ 先經驗處方(Empirical treatment) ，再根據藥敏試驗決定個別處方 (Individualized treatment)
- ❖ 大部分的MDR-TB個案治療已知 HER, SM 是否抗藥
- ❖ 根據胸腔病院統計，在HR有效的病人，其二線藥抗藥的比例極低
- ❖ 所有MDR-TB個案，均須送二線藥敏
- ❖ 根據二線藥敏再調整處方



如何選擇藥物 Regimen selection

- ❖ 根據過去治療史
- ❖ 至少四種確定有效或極可能有效的藥物
 - 全程均應有四種藥物 (包括intensive phase and continuous phase)
 - 如果藥物有限，或因副作用無法使用，在維持期(continuous phase) 至少須有3種藥
- ❖ 如果DST未知，或藥物有效性存疑，或疾病為兩側廣泛而嚴重，則須4種藥以上
- ❖ 根據體重調整劑量
- ❖ 須每天給藥
 - 第一線藥如PZA, EMB 和二線部分藥品Fluoroquinolones 可一天一次
 - 為執行DOTS-PLUS，二線藥儘量一天兩次
 - 打針藥物：至少每個星期5次



如何選擇藥物 Regimen selection(續)

- ❖ 針劑(streptomycin / kanamycin/ amikacin)至少使用6個月
 - 如果痰抹片仍陽性，且無副作用產生，可延長至痰陰轉
- ❖ 選擇一新的Fluoroquinolones (levofloxacin or Moxifloxacin)。即使DST 為ofloxacin 抗藥
 - 如果 ofloxacin 抗藥 ,建議使用 moxifloxacin
- ❖ 每次劑量均須執行 DOT給藥
- ❖ 建議PZA 全程使用
 - 除非病人無法使用或證實無效
 - PZA 通常不計算在有效藥之內
- ❖ 使用藥物紀錄卡

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加入 fluoroquinolone 和一個注射的藥物

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

建立多重抗藥性結核病的處方

第二步

如果第一步仍未達到四個有效藥物：加入第二線藥物直到有四個到六個對此菌株是有效的藥物（並且最好是之前此病人沒有使用過的）

Pick one or more of these

Oral second-line drugs

Cycloserine

Ethionamide

PAS

建立多重抗藥性結核病的處方

第三步

如果第二步仍然未達到四個到六個有效的藥物，要考慮照會專家後加上第三線的藥物

Consider use of these

Third-line drugs	
Clofazimine	Imipenem
Linezolid	Clarithromycin
Amoxicillin/ Clavulanate	



治療時間 Duration of Treatment

❖ 至少痰培養陰轉後**18**個月





Treatment Regimens for MDR-TB

Pattern of Drug Resistance	Suggested Regimens	Minimum duration of Rx	Comments
INH, RIF ($\pm$ SM)	PZA, EMB, FQN, injectable, $\pm$ another 2nd -line drug	18-24 beyond culture conversion	
INH, RIF ($\pm$ SM) ,and EMB or PZA	FQN, EMB pr PZA, injectable, Plus 2 other 2nd -line drugs	24 beyond culture conversion	consider surgery
INH, RIF, EMB , PZA ($\pm$ SM)	FQN, injectable, 3 other 2nd-line drugs	25 beyond culture conversion	consider surgery
INH, RIF ,EMB, PZA, FQN	3 2nd -line drugs, injectable, plus consider 3rd-line drug	26 beyond culture conversion	consider surgery
INH, RIF ,EMB, PZA, injectables	FQN, 3 2nd -line drugs, plus consider 3rd-line drug	27 beyond culture conversion	surgery if possible
INH, RIF ,EMB, PZA, FQN, injectables	At least 5 2nd and 3rd-line drugs	At least 24 beyond culture conversion	surgery if possible



住院原則

❖ 新個案

- 因未治療之傳染性較強，建議住院治療
- 加強衛教，找出變成MDR-TB的原因，個別處理

❖ 藥物副作用，調整副作用

❖ 評估開刀可能(尤其治療3~8個月後培養仍未陰轉者)

❖ 不合作，強制住院



衛教Education

- ❖ 病人及家屬衛教
- ❖ 找出一線藥治療失敗的原因
- ❖ 確定順從性不佳的原因
- ❖ 營養治療
- ❖ 副作用處理





出院

- ❖ 通常住院**1至2 個月**
- ❖ 痰陰轉：
 - TB 培養陰轉：較好
 - AFB 抹片陰轉：可接受
- ❖ 處方已完成且病人可接受，並確定服藥順從性
- ❖ 病人同意接受社區或居家 **DOTS-PLUS**



多重抗藥結核病患者治療過程的追蹤

多重抗藥結核病患者開始治療前需要詳細的詢問病史，並作理學檢查，需要施行胸部X光檢查和痰檢驗，治療開始後要定期追蹤，注意病人是否有進步、是否有副作用。如有副作用，須小心調整藥物。





注意事項

1. 每個月至少要到門診由臨床醫師評估壹次。醫生必須詳問病人的症狀是否有改善、是否有副作用出現。
2. 每個月量體重。
3. 每個月皆需送痰做耐酸菌塗片檢查及結核菌培養直到痰陰轉。痰陰轉後改為每兩月送痰直到治療結束。痰陰轉是最重要的評估因素。
4. 藥物敏感試驗在進入治療前須確定患者有多重抗藥。治療後如果痰培養持續陽性可以每3至6月再做藥物敏感試驗。
5. 胸部X光片：每6個月照一次。病人臨床症狀如果有惡化，可提前照胸部X光片。

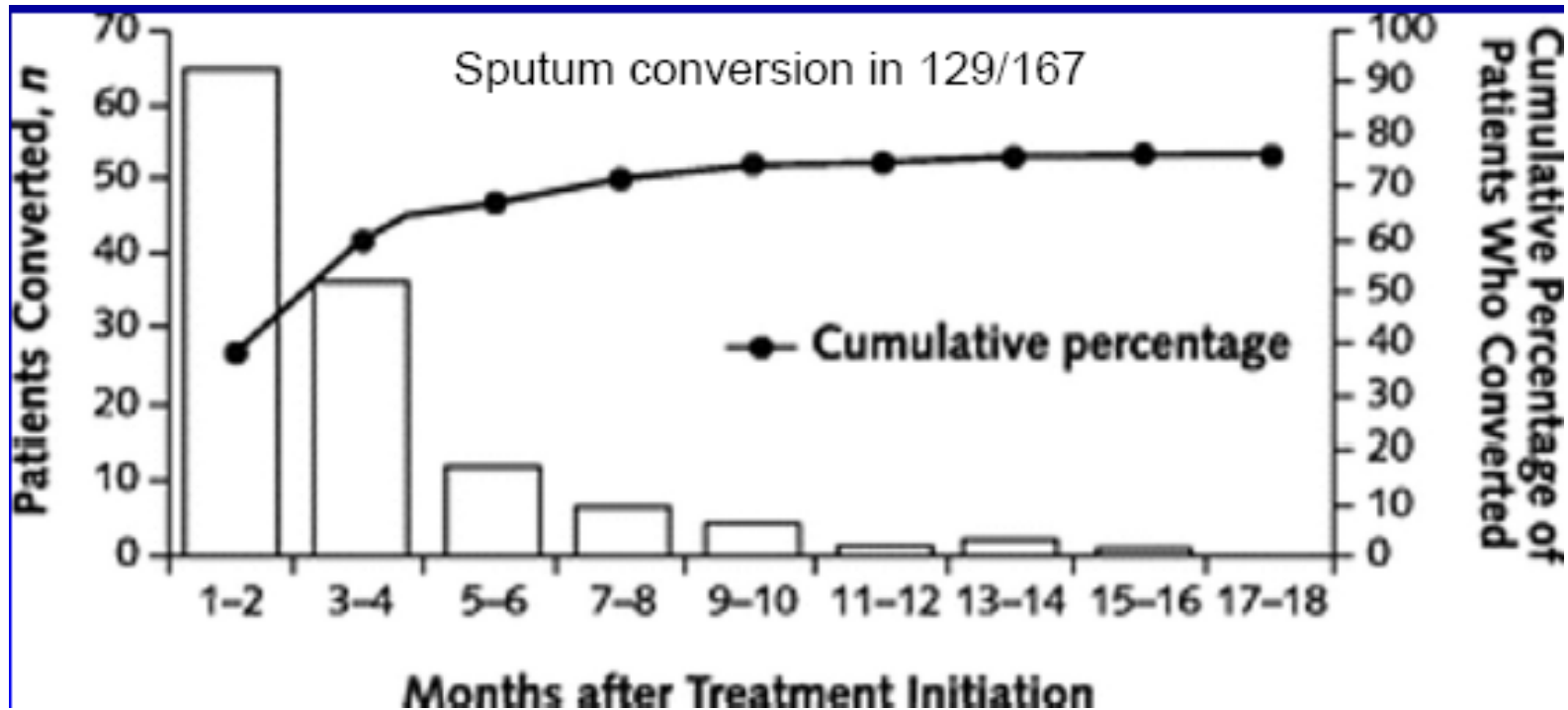


注意事項(續)

6. 腎功能：每隔壹至參個月驗一次肝腎功能。
7. 病人如接受**Aminoglycocide**的注射時須每個月驗腎功能。
8. **HIV**檢驗—進入治療時須驗壹次，且需徵得病人同意，以後視狀況而驗。
9. 懷孕檢驗—生產年齡的女性進入治療時須驗壹次，以後視狀況而驗。
10. 視力檢查—病人如服用**EMB**，須每個月驗壹次。
11. 關懷員須每天送藥到患者手上。必須訓練關懷員了解治療的副作用，如果有任何副作用發生須盡快通知醫護人員。

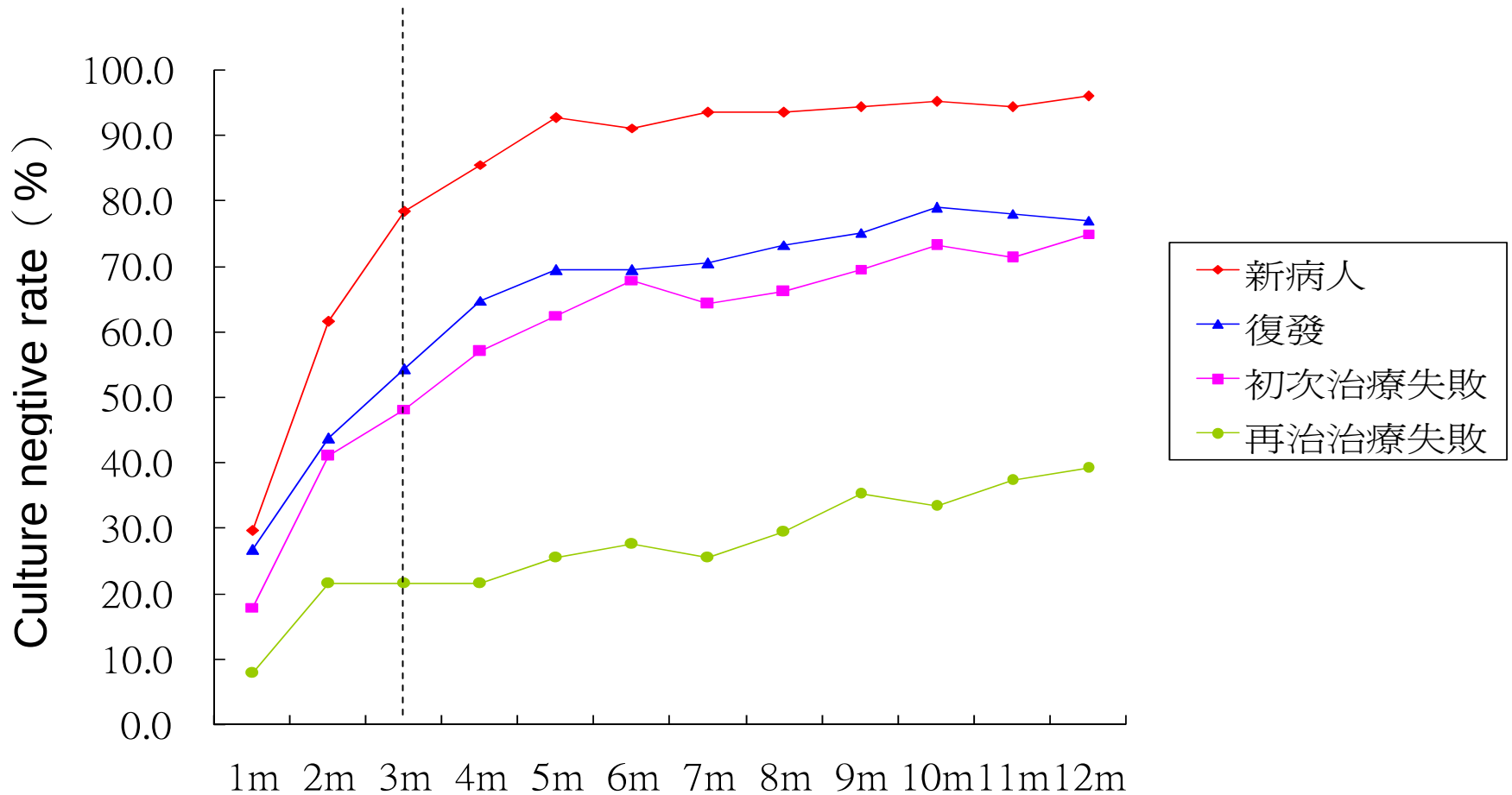


Sputum Culture Conversion in MDR-TB, Patients, Latvia



Of patients with initial sputum conversion within 60 days of treatment, 86% had a good outcome vs 51% who did not achieve conversion ($p < 0.001$)

使用二線藥超過425天且使用前痰培養陽性或使用後第一套培養陽性



分析人數364人



手術治療 Surgical intervention

- ❖ 應在藥物治療4個月懷疑有藥物失敗之可能時，即進行外科手術評估
- ❖ 開刀原則 Criteria for surgery
 - 侷限病灶，可切除
 - 開完刀後有足夠肺功能
 - 有足夠藥物可使用
 - 內科治療已3至4個月
- ❖ 何人須考慮開刀 Candidate for surgery
 - 壁厚之開洞，大的開洞
 - 內科治療3至6個月，痰側未陰轉
- ❖ 開刀前評估 Pre-operative survey
 - 電腦斷層CT
 - 肺功能 Lung function test
- ❖ 術後照護 Post-operative care
 - 仍須服藥12-24個月



Outcomes of Surgery in Patients with MDR-TB

Reference	Country	Years	N	Operative Mortality	Post-op Mortality	Mortality	Culture Conversion
Sung	S. Korea	1994-98	27	0	0	25.9%	82%
Park	S. Korea	1995-99	49	0	—	16%	94%
Kir	Turkey	1993-05	79	2.5%	—	5%	95%
Shiraishi	Japan	2000-02	30	0	3%	23%	100%
Li	China	1990-05	188	0.5%	3.2%	13.9%	99%
Takeda	Japan	1998-03	35	2.9%	—	14.3%	—
Pomerantz	USA	17 years	172	3.3%	6.8%	12%	99%



Anti-tuberculosis drug available in Taiwan

Grading	DRUG
Group-1 –First-line	Isoniazid , Rifampicin , Ethambutol , Pyrazinamide
Group 2- injectable agents	Streptomycin , Kanamycin , Amikacin , capreomycin
Group 3 – Fluoroquinolones	Ciprofloxacin , OFloxacin , Levofloxacin , Moxifloxacin
Group 4- bacteriostatic second-line agents	Ethionamide , Cycloserine , p-aminosalicylic acid(PAS), terizidone
Group-5 ATTwith unclear efficacy	Amoxicillin/Clavulanate , Clarithromycin, Linezolid, clofazimine

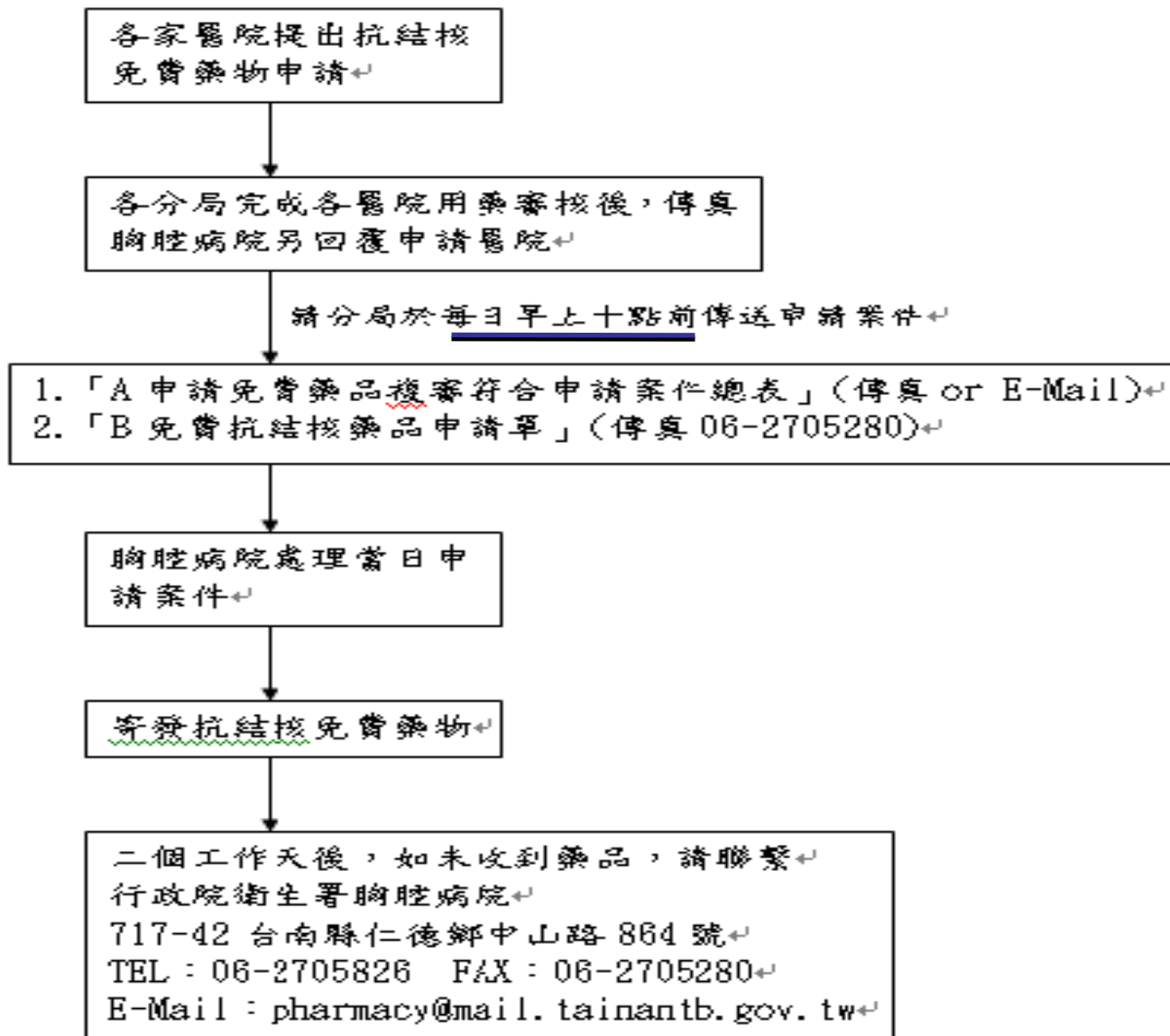


藥物供應 Drug management

- ❖ 所有的二線藥物由疾病管制局供應
(除了第五類藥物中的Augmentin、
Clartithromycin、Linezolid)
- ❖ 二線藥物申請，須經審查委員審查
- ❖ 未經申請者，應注意使用不足種類之二
線藥治療病患，有健保核刪之風險

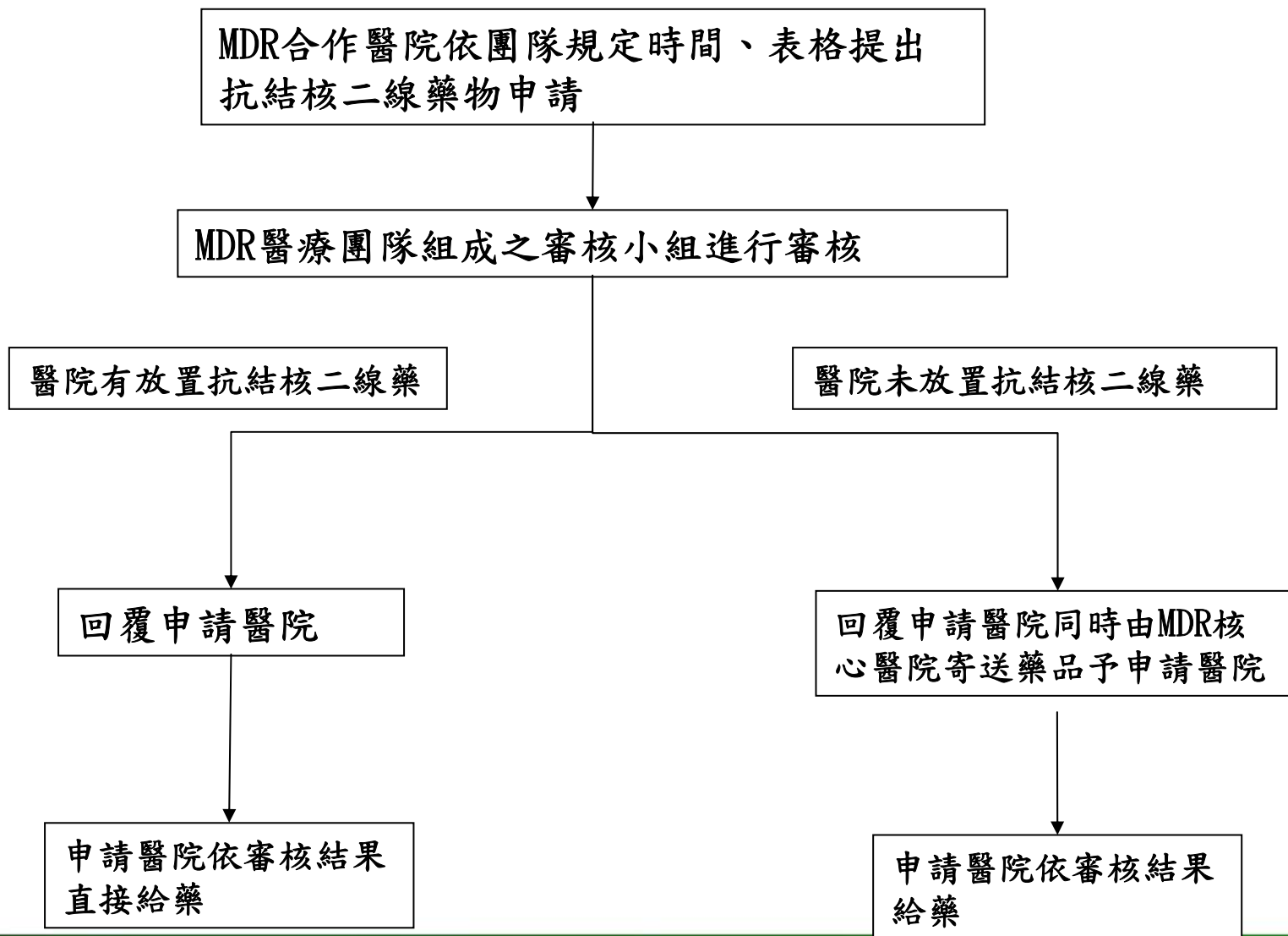


二線抗結核藥物申請流程(一般醫院)





MDR醫療團隊申請免費抗結核二線藥流程





DOTS-PLUS-病人

- ❖ 每個 MDR-TB 病人均須接受 DOTS-PLUS 治療
- ❖ 以病人為中心之 DOTS-PLUS
 - － 病人為中心：在家，工作場所，在學校，醫院，藥局，咖啡廳...
- ❖ 病人補助 Incentive for patient(視各團隊規劃)
 - － 交通費 Transit fee
 - － 營養費 Nutrition fee :
 - － 門診及住院免費



DOTS-PLUS—觀察員，關懷員

- ❖ 至少一天兩次，最好每個劑量
- ❖ 關懷員，醫院個管師與公衛系統(衛生局，衛生所，公衛護士)須緊密結合，共同照護病人

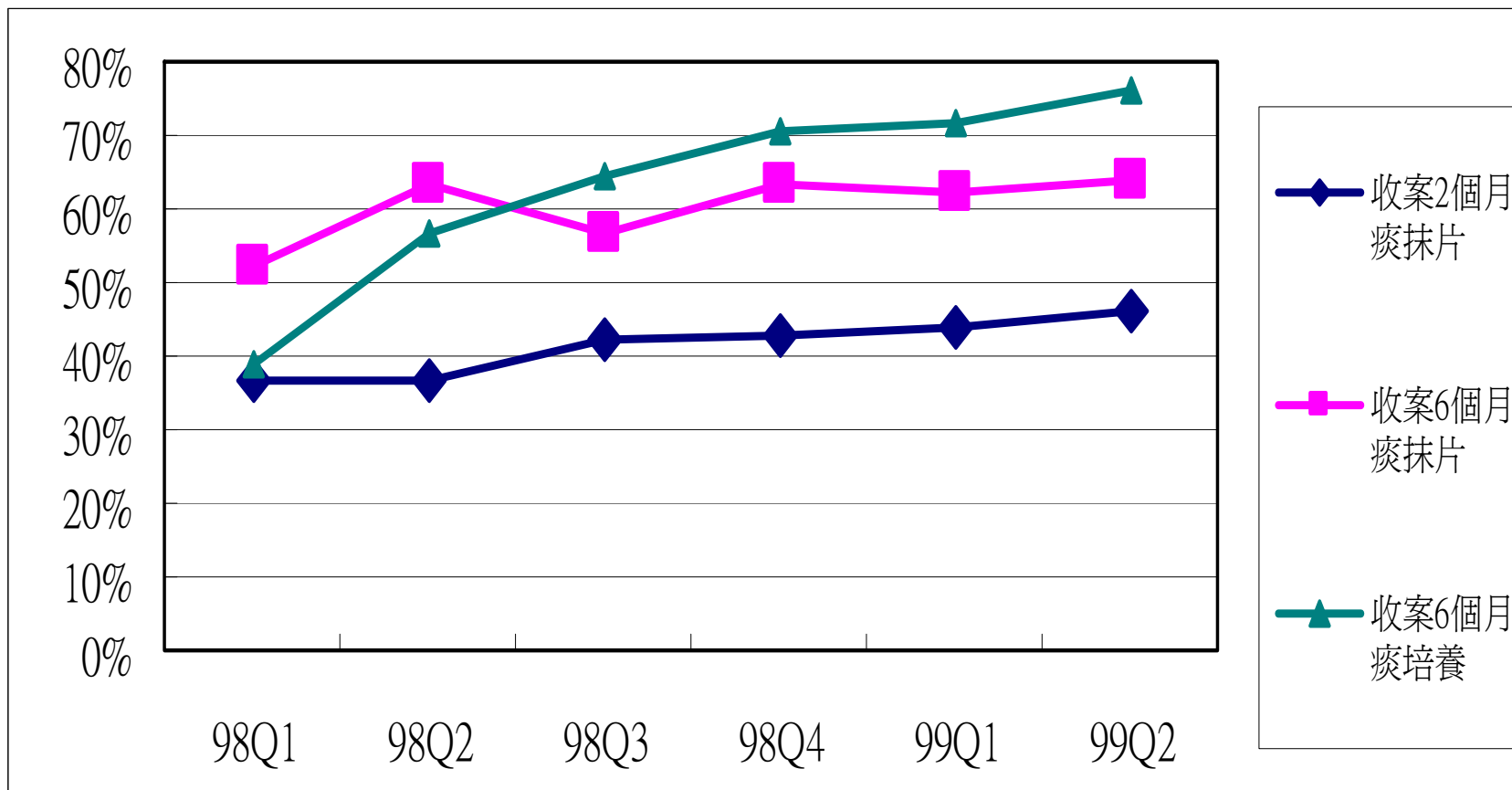


Treatment Outcome of MDR-TB at CDCB, 1992-1994

慢防局
1996

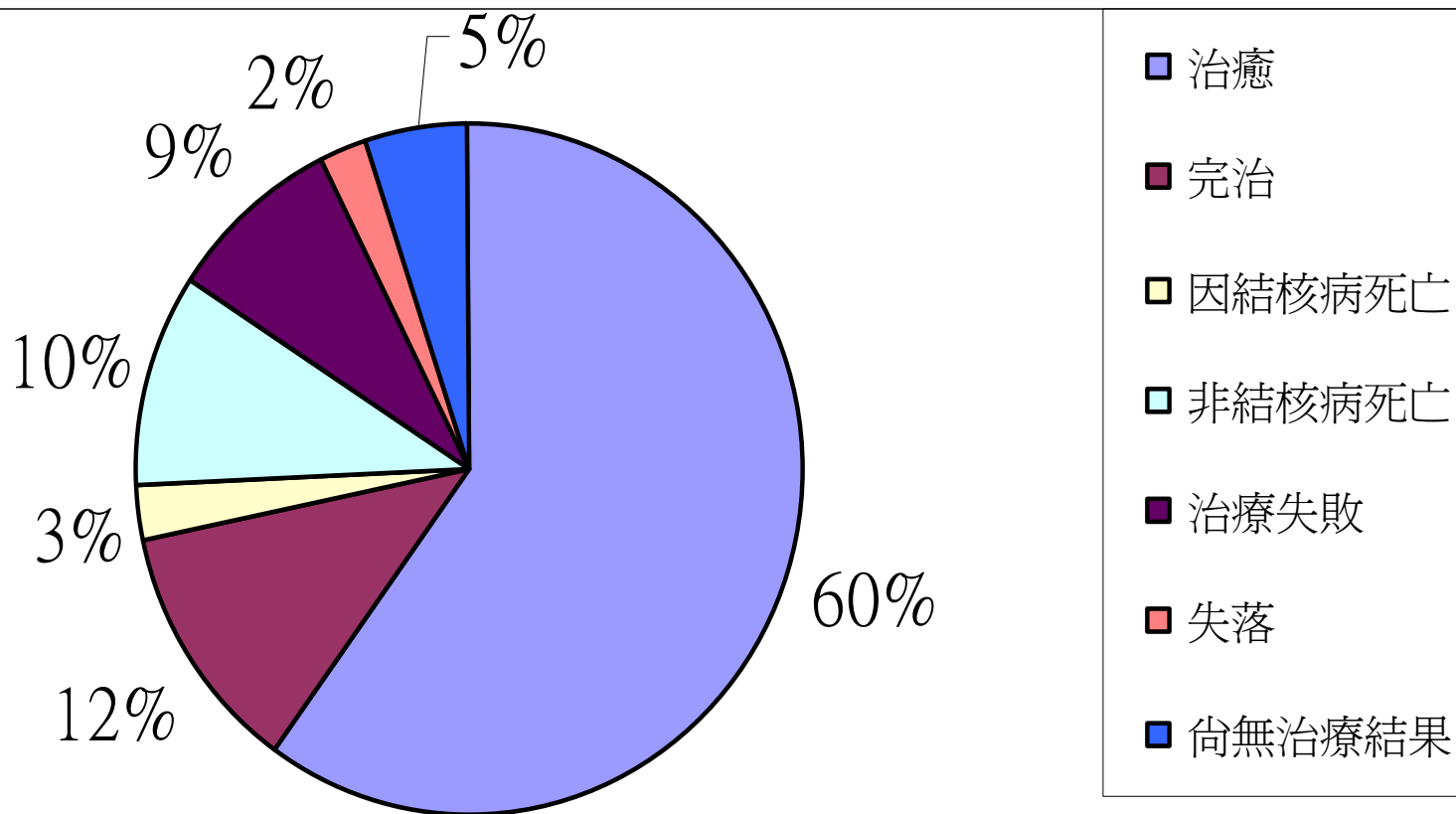
Outcomes	No.(225)	%
Successful treatment	121	53.8
Unfavorable responses	34	15.1
Died of TB	37	16.4
Died of non-TB	4	1.8
Defaulters	29	12.9

MDRTB 醫療照護團隊收案個案痰陰轉率變化





MDRTB 醫療照護團隊治療結果 99.06.01



279位已收案達24個月之個案納入分析，其中尚無治療成果者均已陰轉，
Favorable outcome : 79%,



容易發生副作用的危險因子

- ❖ 年老
- ❖ 營養不良
- ❖ 懷孕
- ❖ 酗酒
- ❖ 肝腎功能異常
- ❖ 愛滋病
- ❖ 糖尿病
- ❖ 過敏體質
- ❖ 不規則用藥
- ❖ 除抗結核藥物外還需使用其他藥物



副作用	人數 (%)
噁心/嘔吐 (Nausea/vomiting)	268 (32.8)
腹瀉 (Diarrhoea)	173 (21.1)
關節痛 (Arthralgia)	134 (16.4)
頭暈 (Dizziness/vertigo)	117 (14.3)
聽力減退 (Hearing disturbances)	98 (12.0)
頭痛 (Headache)	96 (11.7)
失眠 (Sleep disturbances)	95 (11.6)
電解質失調 (Electrolyte disturbances)	94 (11.5)
腹痛 (Abdominal pain)	88 (10.8)
無胃口 (Anorexia)	75 (9.2)
胃炎 (Gastritis)	70 (8.6)
週邊神經炎 (Peripheral neuropathy)	65 (7.9)
憂鬱 (Depression)	51 (6.2)
耳鳴 (Tinnitus)	42 (5.1)
過敏反應 (Allergic reaction)	42 (5.1)
皮疹 (Rash)	38 (4.6)
視力降低 (Visual disturbances)	36 (4.4)
痙攣 (Seizures)	33 (4.0)
甲狀腺機能低下 (Hypothyroidism)	29 (3.5)
精神病 (Psychosis)	28 (3.4)
肝炎 (Hepatitis)	18 (2.2)
腎衰竭 (Renal failure/nephrotoxicity)	9 (1.1)



結核藥物常見之副作用

藥物副作用	臨床表徵	常見藥物
皮膚症狀	搔癢、皮疹、皮膚潮紅、色素沉著、水泡	RMP, EMB, INH, 較少見於PZA, RBT
肝炎	胃口變差、噁心、嘔吐、黃疸、倦怠	INH, RMP, PZA, TBN 較少見於EMB, RBT
胃腸症狀	胃口變差、噁心、嘔吐、上腹部痛	RMP, PZA, RFB,TBN,PAS
週邊神經病變	麻木、針刺感、燒灼痛或手足軟弱無力	INH, EMB
關節病變	痛風、SLE樣病變	PZA, INH
腎病變	血尿、高尿素血症、急性腎衰竭	RMP, SM, KM, Capreomycin
血液病變	白血球偏低、血小板低	INH, RMP, PZA, EMB, RBT
視力異常	視力模糊、紅綠色盲	EMB
聽覺、前庭功能異常	聽力變差、暈眩、耳鳴	SM, KM, Capreomycin



Thanks for your attention!

