

出國報告（出國類別：國際會議）

第 44 屆國際抗癆及肺健康聯盟年會

服務機關：衛生署疾病管制局

姓名職稱：詹珮君 防疫醫師
鄭憶雯 科員

派赴國家：法國

出國期間：2013/10/29-11/5

報告日期：2012/12/16

摘要

今年國際抗癆及肺健康聯盟年會的主題為 *Shared Air, Safe Air?*，改善室內空氣的品質和安全，會使得健康的或者易感族群的肺部疾病減少，而對於最貧窮最沒有能力發聲的族群來說，環境來的傷害是最大的，爲了未來世代的健康，對於煙害以及空氣汙染，我們這個世代應該有行動。此次開會共計五天，內容有 workshops、symposia、poster discussion, and oral presentation 及 Union Scientific Working group meetings，在報告中對特定的議題有詳細的介紹。

STOP TB partnership 今年的焦點是在 2015 後之結核病策略中，對於第三個策略---intensified research and innovation 的重要性；不論是資源分配及希望各出資者 (尤其是 BRIC 國家) 出資投入外，如何選出疫苗藥物和新診斷工具的候選者，以及研發應該要有新意 (innovation ideas)以避免不必要的資源浪費在同一個失敗的籃子之中，有諸多討論。

台灣今年在大會有數篇海報發表及口頭報告，較去年在馬來西亞開會要少些，畢竟巴黎較遠，反觀大會因爲回到巴黎舉行，整體的海報發表及口頭報告都增加，持續性地參與值得政府及民間攜手努力；報告最後對政策提出若干建議，期待透過與會，能讓我們熟悉國際間對結核病控制的新知及共識，逐步修訂台灣後 2015 年國家型結核病控制計畫，繼續往十年減半後的新目標形成前進。以下三點建議：

1. 若國家結核病控制要繼續維持領先的態勢,必須要有穩定增加的資源.
2. 人口密集機構及學校醫院等，是家戶外容易發生結核病的高發生危險場域，室內空氣品質管理，是維持十年減半及未來的根除計畫，重要的跨部會合作領域。
3. 隨著個案數逐年的下降，我國的國家結核病政策，加強對於接觸者檢查 (contact investigation)與高發生危險群 (enhanced case finding)的策略，除了可達到提早診斷的目標，也能逐步朝向降低發生率的目標前進。

目次

壹、目的-----	p4
貳、過程-----	p4-29
參、心得及建議 -----	p30

壹、目的

參加一年一度的國際抗癆聯盟年會，熟悉國際間對結核病控制的新知及共識，使台灣後 2015 年結核病控制計畫書，以外部評核結果為基礎，合理且具國際觀地完成新目標的設定。與國際間友好的結核病夥伴齊聚一堂，互相觀摩交流。

貳、過程

行程

日期	工作日誌	地點	行程內容
10/29-30	啓程	台北→巴黎	路程
10/30-11/4	抵達、開會		開會
11/4-5	回程	巴黎→台北	路程

大會議程

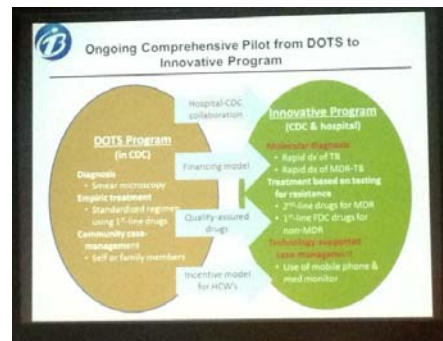
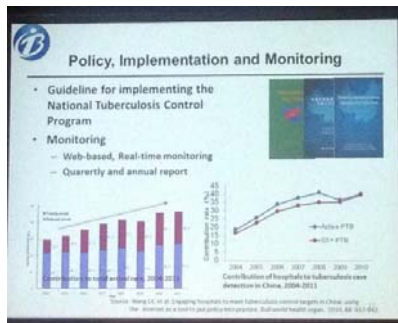
	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2013/10/29-30	出發及抵達法國巴黎		
2013/10/30	Opening & registration	STOP TB symposium: (Union, WHO Stop TB department, Stop TB Partnership)	
2013/10/31	Workshop & post graduate course	今年共有 10 個 workshops, 8 個 post-graduate courses	Side meetings: New Diagnostic Working Group FIND and TB Alliance /Awards Ceremony /Welcome Cocktail
2013/11/1	Plenary/Symposia/poster discussion and oral presentation	不同主題的 symposia 1-18 海報口頭說明 1-22, 口頭報告 1-9, 分享及吸取經驗 (本局共 1 篇 poster discussion, 國內	Union Scientific Working group meetings/ Sponsored satellite symposia/ Side meetings

		<p>專家 1 篇 poster discussion, 及口頭報告 2 篇)</p> <p>Plenary: Are we winning the battle against HIV?/ Is MDR-/XDR-TB a real threat in India?</p>	
2013/1/2	Plenary/ Symposia/poster discussion and oral presentation	<p>不同主題的 symposia 19-37, 海報口頭說明 23-44, 口頭報告 10-18, 分享及吸取經驗 (本局有一場 symposium, 國內專家 4 篇海報口頭說明和 1 篇口頭報告)</p> <p>Plenary: Pneumonia in children – still a major challenge to child health globally</p>	<p>Union Region Meetings/Union Sub-Section Meetings/ Sponsored satellite symposia: Life after Xpert: access to new point-of-care TB diagnostics in an increasingly competitive market</p>
2013/11/3	Poster discussion, display and thematic slide presentation	<p>不同主題的 symposia 38-53 , 海報口頭說明 45-67, 口頭報告 19-27, 分享及吸取經驗 (本局共 2 篇海報口頭說明, 國內專家 4 篇海報口頭說明)</p> <p>Plenary: Tobacco control in Africa: successes, obstacles and</p>	<p>Meet the expert session/ Union/US CDC late breaker session /Closing ceremony and reception</p>

		perspectives	
2013/11/4-5	離開法國巴黎-> 抵達 台灣		

Day 1

每年的大會前一天都是 Stop TB partnership，2013 年是過去十年來，第一次全球基金 (global fund) 的總量反轉，這讓許多做結核病的防治團隊頓失所依，沒錢難辦事。金磚四國中的中國和印度，在整個會議中的報告，形成有趣的對比。中國上台報告，每 10 年一次的三次盛行率大調查中，盛行率逐步地下降外，由於 global fund 在過去幾年的挹注，加上中國自己健康相關保險 (醫保) 在十二五的重整中，提高對多重抗藥性結核 (MDRTB) 病人的治療部分負擔的給付，增加了治療的意願，雖然治療成功率只有 55%，但涵蓋率確實有上升。中國謙虛地說，它們還有很多努力的空間。在 Day 3 的 Sponsored Satellite Symposium 中，中國代表在報告 case study: improving treatment of MDRTB 中，也遺憾地表示，global fund 對於中國治療多重抗藥結核病的挹注，只到今年底，再來就得靠自己 (雖然去年其實也發生過，因為帳目嚴重有問題，global fund 短暫不願意提供中國有關 HIV 防治相關的經費)。那些沒有能力負擔的多重抗藥性病人經過補助費用開始治療，若沒能一氣呵成，是否會影響台商及眷屬在中國居住的健康風險，是值得小心應對的，尤其第五類藥物在中國開始使用，但又不見得有辦法妥善都治，我國確實已經觀察到帶病返台之台商，廣泛性抗藥結核病 (XDRTB) 的問題。這個警訊讓台灣不能不注意，目前已有的規範如：從 WHO 所標示之高負擔國家及多重抗藥高負擔國家返國，過去一年內居住該地區超過一個月的民眾，若診斷通報結核病，提供 MDRTB 快速篩檢，而且務必及時提供，才能減災。更進一步應從系統中管考高風險族群匡列後的執行成果，快速檢查到影響治療的 turn-around time，促使提早診斷的美意，更加落實！另外，是否能如期有效完成治療或者增加慢開病人的風險，也必須長期追蹤注意。



Sponsored Satellite Symposium 04 17:00 - 18:30 Room 241

Putting the puzzle together: meeting the MDR-TB challenge

Section

Tuberculosis

Organised by

Lilly MDR-TB Partnership

Coordinator

Amy Israel (Switzerland)

Chair

Evan Lee (Switzerland)

Target audience

A broad audience interested in MDR-TB, policy-makers, national TB programme staff, civil society organisations, researchers, donors, health care professionals, national and international partners

Description

This symposium will examine the complexities of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and identify successful models. Improving treatment outcomes in the highest burden countries takes collective efforts from individuals, communities, governments and donors. Together the speakers will paint a picture of the current situation whilst addressing what is needed for the future. Different perspectives will be highlighted: a young woman who survived MDR-TB, a community-based organisation training pharmacists as a first point of contact, a Chief TB doctor and a funder addressing health systems strengthening.

Objectives

- To understand country experiences on addressing MDR-TB in high-burden countries
- To highlight models at different levels of health systems in order to replicate elsewhere
- To move beyond the problem and collectively work towards solutions

Presentations

- 17:00 - 17:10 Welcome and context – Evan Lee (Switzerland)
- 17:10 - 17:20 Listen to what I need: a personal story of struggle and survival – Xolelwa Jani (South Africa)
- 17:20 - 17:30 Case study: strengthening India's national TB programme at a community level – Nalini Krishnan (India)
- 17:30 - 17:40 Case study: improving treatment in China – Li-Xia Wang (China)
- 17:40 - 17:50 Case study: improving treatment in Russia – Irina Vasilyeva (Russian Federation)
- 17:50 - 18:00 Strengthening investment in health care systems – Mphu Ramatlapeng (USA)
- 18:00 - 18:30 Moderated panel discussion



Day 2

今天的工作坊一如往常是比較初階的課程；參加的接觸者檢查 workshop 是 ATS 主辦的，結合 WHO 的接觸者調查(contact investigation, CI)部門和 San Francisco 的 TB control 來進行一些練習。首先分享約有 90%的被調查國家，在 national TB program (NTP)中，有包含 CI 也實際執行 CI；但對於 CI 要執行的接觸者，只有 1/4 的受訪國家有接觸者定義，只有七成有 CI 資料。從參與的學員舉手問的問題，可以理解大家終於搞懂，active case finding 其實是應該要包含 CI，而且不應該把它們分開在兩處討論。除了指標的傳染病和暴露接觸者的時間和量之外，隨著接觸者有大量的 HIV 帶原或年齡較長，有較高的糖尿病以及免疫缺失疾病，大家討論時，也開始希望，能夠就接觸者的風險做比較有效的管理。在坦尚尼亞實際推動 CI 時，幾個困難以及建議: 1. 個案給錯誤的 CI 資訊，以至於找不到接觸者；2. 需要較多的資源去完成地理位置較偏遠的 CI 以及將有症狀的接觸者送到有醫療資源的地方；3. 需要更多在職訓練以及互相學習增進 CI 技巧的機會。

What do survey data indicate in 80 countries?

Items	Total country number	Number of countries	Proportion
* Countries investigated	AFRO	5	6.3%
	AMRO	18	22.5%
	EMRO	4	5.0%
	EURO	30	37.5%
	SEARO	4	5.0%
	WPRO	19	23.8%
	Total	80	100.0%
* CI included in the national policy	80	75	93.8%
* CI carried out on routine basis	75	69	92.0%
* Clear definition of index case	75	38	50.7%
* Clear definition of contact	75	20	26.7%
* Staff rely on index case to refer contacts with symptoms	75	56	75.7%
* Any recording system on CI	75	53	71.0%
* Provision of some data on CI activities			
- 2006	75	27	36.0%
- 2007	75	26	34.7%

另一場 workshop 題目是 Collaboration employers-governments to ensure early TB diagnosis and treatment for migrant work force；近年來，在 TB 低負擔國家，非本國出生人口的 TB 發生率上升；另外在 TB 中高負擔國家，移民至他國之人口增加；外籍人士在移民過程中，因文化、社會及經濟的屏障，所造成的壓力使得移民者暴露於較高的疾病風險中；而移民者易因害怕遭到遣返而不願尋求診斷及治療；另外 TB 個案若缺乏保險，確診後容易發生中斷治療的情況，導致抗藥性發生，之後傳播抗藥性的菌種，增加整個族群抗藥性 TB 的發生率。針對外籍勞工的建議策略包含：1.篩檢(確保早期診斷及提供治療，不間斷的照護及監測)；2.行前準備(提供相關訊息，使移民過程較順暢，鼓勵於需要時尋求醫療協助)；3.適當的社會保護(確保治療不中斷，在治療過程中不遣返；提供保險，降低治療障礙；去除歧視)。

會中西班牙學者分享對於移民者 TB 的防治經驗，西班牙的移民人口 TB 發生率為每十萬人口 70.6 人，本國人口 TB 發生率為每十萬人口 19.2 人，顯示移民人口的相對危險性是本國人口的 3.67 倍，為此，西班牙將社區保健員(包含公衛護士、社區衛生機構及文化中介者)納入巴塞隆納的 TB 計畫中，以提高接觸者檢查數，在西班牙全民享有社會保險，對於所有登記的移民者提供保險卡，並在發給移民者保險卡時，進行 TB 篩檢，對於罹患 TB 的個案，如正進行遣返的程序，則停止該程序直到完治，以上是西班牙對於移民者 TB 的正向防治經驗；另

外，學者分享在 2012 年西班牙施行 Royal Law Decree 16/2012，此法案拒絕對未登記的外國人提供保險，巴塞隆納衛生局為分析此法案可能的影響，追蹤 100 位在 2012 年 6-8 月通報疾病的個案，其中 96%的個案常使用保險卡進行治療，2013 年 6 月，再次追蹤，其中 77%的人表示可能因為沒有工作而失去保險卡，而 90%的人與 1-6 人共同居住，估計 Royal Law Decree 16/2012 造成的影響為提高疾病盛行率及死亡率、造成伺機性感染、提高入院人次，對於經濟的影響評估則是在短期節省的經費將未如預期、對西班牙的公共衛生造成負面衝擊，並且長期來說將提高醫療支出。因此，學者再次強調對於移民者提供保險卡是行政上優先應施行的。

大會演講 (plenary) 除了介紹 HIV 今年 WHO 新政策 (CD4 count 只要達 500 以下，就建議開始治療)，也由印度衛生部部長親自來報告印度的現況。還沒報告就有 STOP TB 的支持者上台抗議，將報告台佔住，以抗議缺藥及無法取得真的有效高品質的藥物。



Stop TB Partnership 透過以下四個策略來運作資源分配，其中 TB REACH 與 global drug facility (GDF) 都會在後續提到。

Stop TB Partnership Operational Strategy 2013-2015

The Operational Strategy outlines the Partnership Secretariat's four strategic priorities based on comparative advantages and available financial resources.

Strategic Goals:

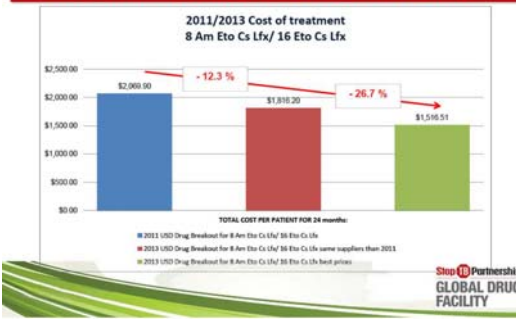
- 1. Partner Engagement:** Facilitating meaningful and sustained collaboration among partners
- 2. Global Advocacy:** Increasing engagement by world leaders and key influencers to double external financing for TB from 2011 to 2015
- 3. TB REACH:** Promoting innovation in TB case detection and care
- 4. Global Drug Facility (GDF):** Ensuring universal access to quality assured TB medicines and diagnostics



Global fund 是 TB 世界最大的外在贊助者(funder) (80-90%)，2012-2016 預計可利用 Global Fund 都治 2 百萬個 TB 病人，並提供 MDRTB 診斷治療與 TB/HIV 整合介入措施。台灣因為政治問題無法申請 Global fund，但事實上以台灣的經濟狀況就算沒有政治問題，也一樣不是 Global fund 想要贊助的國家。以我們的狀況只有擔任贊助者的機會。一直以來由加拿大主導的 TB REACH，提供小量資金 (8000-200000 US 不等)，給在一定貧窮水平以下的國家，具創意地將不論是診斷、治療或者主動發現個案(active case finding)等結核病服務，傳送到最偏遠的鄉下去。它的過程包括每年 11 月初提出意向書(letter of initiative, LOI)，到固定的網站送出 LOI，在經過 6 個月的審查和評比之後 (約有 2000 份計畫書會湧入)，會在來年的五月開始執行計畫。固定的人事費用不可超過計畫的 12%，但地方上的義工等臨時人力部算在固定人事費用中。計畫是否繼續補助，最佳的評比是跟計劃表現 (performance) 連動，這點可以給中央政府，做為提供給各縣市的預算，朝依照計畫成果和表現，來進行下一年度的分配比例來參考。

GDF 主要是提供診斷及治療資源給開發中高結核病負擔國家，除了穩定一線和二線藥物來源外，兒童抗結核病藥物以及 MDRTB 藥物，GDF 逐步將 MDRTB 治療所需的二線藥物，三年內價格降低 40%，到達 24 個月治療僅 45480 NTD。

GDF Impact on SLD Dynamics: 2011 vs. 2013 treatment cost comparison / Low end regimen



Day 3

SYMPOSIUM 03 08:00 - 10:00 Room Maillot

Tuberculosis reinfection: impact on tuberculosis control

Section

Tuberculosis

Coordinators

Edward Nardell (USA)
CN Paramasivan (Switzerland)

Chairs

Edward Nardell (USA)
Qian Gao (China)

Target audience

This symposium should be of broad interest to those concerned with all aspects of TB control from epidemiology through to pathogenesis, MDR scale-up, vaccine development, LTBI treatment, TB infection control and laboratory diagnosis

Description

TB reinfection is a critical but neglected consequence of ongoing transmission in high-burden settings, contributing especially to MDR and XDR-TB incidence, with major implications for TB control strategies such as airborne transmission control, vaccine development and implementation, latent tuberculosis infection treatment (LTBI), and laboratory diagnostics. This symposium will deal with all of these issues, documenting the prevalence of reinfection, the difficulty of proving it, and its potential impact on vaccine and LTBI strategies.

Objectives

- To address the prevalence of TB reinfection and the difficulty of proving it
- To discuss the implications of reinfection on variable laboratory culture results
- To discuss the implications of reinfection on vaccine development
- To discuss the implications of reinfection on LTBI treatment
- To discuss the implications of reinfection on modeling the epidemic

Presentations

- 08:00 - 08:15 The prevalence and impact of TB reinfection in China - Qian Gao (China)
08:20 - 08:35 The essential role of the reinfection in TB pathogenesis: the Don Smith hypothesis - Edward Nardell (USA)
08:40 - 08:55 Implications of reinfection on assessing treatment outcomes - Florian Marx (Germany)
09:00 - 09:15 Implications of reinfection for vaccine development - Willem Hanekom (South Africa)
09:20 - 09:35 Implications of TB reinfection on LTBI treatment - Gavin Churchyard (South Africa)
09:40 - 09:55 The implications of TB reinfection on modeling the epidemic - Ted Cohen (USA)

再次感染 (reinfection) 是復發 (relapse) 以外再次發病 (recurrence) 的重要原因。在完成治療和完成潛伏感染治療時，從環境之中的再感染，不論是 30% 還是 75% (在上海的 160 組復發的樣本數下，有 40% 是 reinfection，中國之前的研究也達到 33%；南非則可高達 75%，也有像烏干達做出來是 0%)，其實都嚴重影響防治成效。在低發生率國家，再次感染的機會小，短期 anti-TB 治療只要六個月而潛伏感染治療只要 6-9 個月，防制作為的成效卓著；但是在高盛行率的南非或者像中國雖然結核病盛行率有下降的趨勢，因為其再感染率仍高，提供 HIV 病人九個月 isoniazid preventive therapy (IPT) 治療，只要 IPT 一停下來，HIV 病人過去接受的 IPT 對於結核病再感染所帶來的死亡，就不再有保護力，必須一直不停地服用 IPT，而這樣的結果當然也造成肝炎和其他副作用。最重要的比喻是，如果環境中的感染像是下雨，如果再感染的機會多，那麼不打著 INH 傘，就一定會被淋到。這些觀察也在南非後來的臨床藥物試驗的報告中，反映出南非等國

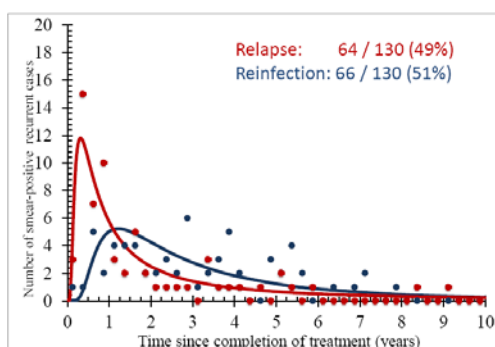
Summary of observational studies measuring reinfection tuberculosis after successful treatment in sub-Saharan Africa

Authors	Year published	Country	Study design	Total recurrence	Both RFLP	Reinfection tuberculosis (N)	Reinfection tuberculosis (%)
Hawken et al.	1993	Kenya	Prospective cohort (RCT)	11	3	1	33%
Godfrey-Faussett et al.	1994	Kenya	Prospective study	n/a	5	1	20%
van Rie et al.	1999	South Africa	Retrospective Study	48	16	12	75%
Johnson et al.	2000	Uganda	Prospective cohort	13	4	0	0%
Sonnenberg et al.	2001	South Africa	Prospective cohort	85 (41)	39 (21)	14 (13)	36% (62%)
Fitzpatrick et al.	2002	Uganda	Retrospective study	40	40	9	23%
Verver et al.	2005	South Africa	Retrospective cohort	61	31	24	77%
Charalambous et al.	2008	South Africa	Prospective cohort	42	16	11	69%
Crampin et al.	2010	Malawi	Retrospective cohort	53	39 (23)	13 (12)	33% (52%)
Luzze et al.	2013	Uganda	Cohort from RCT	170 (120)	107 (67)	18 (12)	17% (21%)

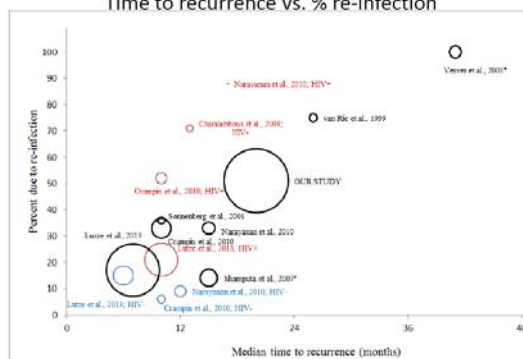
相對高的再感染率。

再感染對於成功治療的病人的再次發病有什麼影響，與時間的關係又是什麼？來自德國在南非工作的 Florian Marx, 在發生率高於 1000/10 萬的地區觀察，並收集再發病 (recurrence) 後的菌株，來確認是否為再感染。在 1869 完成治療的個案中，計有 16.5%在追蹤 10 年裡發生再次發病，有 66%的個案是有細菌學證據，61% 收集到菌株。利用分型的結果可以看出:在第一年復發是遠超過再感染，但在如此高發生率的國家，第二年之後，再感染的比例就一直略高於復發，直到追蹤 10 年都雷同。整體來看，臨床上看到的再次發病，復發和再感染各半，只是時間點不同，故研究的族群是哪一年開始被追蹤，決定了復發和感染的比例。

Relapse/Reinfection tuberculosis as a function of time to recurrent treatment



Time to recurrence vs. % re-infection



ORAL ABSTRACT SESSION 06 12:45-14:15 Room 342 A

Innovations in studying the transmission of TB

Chairs: Bonita T Mangura (USA), ID Rusen (Canada) - **Section:** Tuberculosis

OP-144-01

Quantification of shared air: an innovative technology platform to measure potential TB transmission

C Morrow,¹ S Ginsberg,² E Piccoli,³ K Middelkoop,¹ R Wood¹

¹Desmond Tutu HIV Centre, Institute for Infectious Diseases and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town,

²Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering & the Built Environment, University of Cape Town, Cape

Town, South Africa, ³Faculty of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

OP-146-01

Requirement of isolation room and risk assessment in tuberculosis control in clinical settings

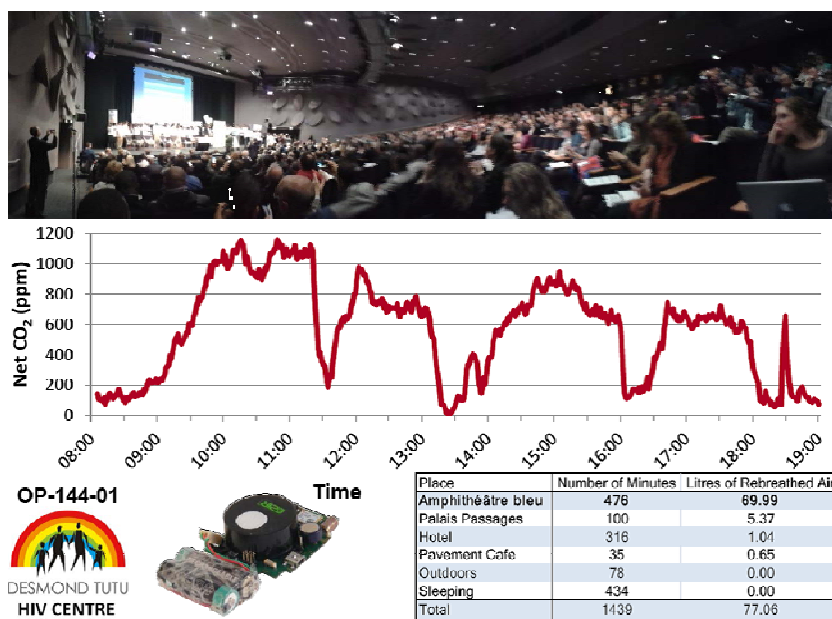
S-F Huang,¹ S-L Cheng,² W-J Su,¹ JY Feng,¹ C-P Li,³ C-L Tung³

¹Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, ²Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, Taipei,

³Nursing, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

今年的主題是安全的空氣，探討結核病傳播當然不能忽略空氣品質的議題。在這個口頭報告的 session 中，一位來自開普敦(cape town)的 Carl Morrow 醫師，報告利用他們自己開發的手持式電池版 CO₂ meter (二氧化碳測量器)，來偵測學校群聚事件中二氧化碳濃度與傳染發生的相關性，開會期間，最大的開會會場

Amph blu 也被測量，當會場有人開會，CO₂ 的濃度都超過 1000 ppm，換氣相對不足。台灣的胸腔科黃醫師也報告，利用臨床通報資料，研究兩家醫院，不同的呼吸隔離病房設置，是否足夠接納具傳染性的病人以及與醫護人員通報之間的關係。國外的專家表示，由於並不是所有具傳染性的病人都需要住院，而造成院內感染最重要的因素，最可能的是，具傳染性病人，還未診斷時，醫護人員被結核菌暴露的時間長度，呼吸隔離病房的床數與院內感染之間的關係，研究結果需要小心地詮釋。



ORAL ABSTRACT SESSION 07 12:45-14:15 Room 251

Factors impacting diagnosis, treatment and sputum distribution of tuberculosis

Chairs: Akira Shimouchi (Japan), Christopher Kuaban (Cameroon) - Section: Tuberculosis

OP-147-01 Investigating the impact of health care visits on incident tuberculosis in Taiwan: population-based study

S-C Pan,^{1,2} Y-T Chiang,² C-C Chen,² H-H Lin²

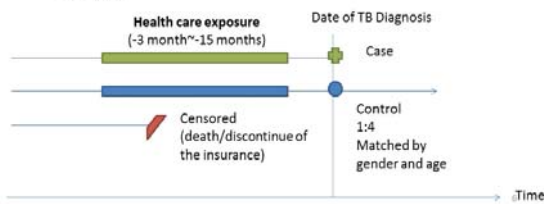
¹Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, ²College of Public Health, National Taiwan University, Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, Taipei, Taiwan.

台灣的感染科醫師也在口頭報告中報告，透過健保資料庫百萬抽樣檔，去計算個案就醫的累積次數與之後變成結核病新病人的關係。用 nested case control design，經過 1:4 的 control selection (matched age and gender)，multiple logistic regression 發現調整了共病，年齡及性別的因素，結核病的發生隨著結核病被診

斷前 3~15 個月時的就醫次數增加而增加 (TB 個案約 25 次, 非 TB 約 17 次), 每增加 10% 的看門診, 增加 11% 變成病人的機會。至於到底是因為結核病而造成就醫增加, 或者因為就醫增加而造成結核病增加, 有待更詳細的研究設計才能釐清。

Definition of cases and control

- Definition of TB cases:
 - ICD-9 code: 010-018; **AND**
 - prescription of at least two anti-TB medication for 28 days



Results: conditional logistic regression

Frequency of healthcare visit	OR for Crude model	AOR for Adjusted model
Per 10 visits/year	1.17 (1.16-1.19)	1.11 (1.09, 1.13)

Categorical	OR for Crude model	AOR for Adjusted model
0-5 times/year	reference	reference
6-15 times/year	1.69 (1.52-1.87)	1.60 (1.44-1.77)
16-30 times/year	2.38 (2.15-2.64)	1.98 (1.78-2.20)
> 30 times/year	3.30 (2.97-3.67)	2.34 (2.09-2.61)

ORAL ABSTRACT SESSION **08** 12:45-14:15 Room 253

TB research from the bench to programme outcomes

Chairs: Joseph Burzynski (USA), Yogan Pillay (South Africa) - Section: Tuberculosis/HIV

OP-162-01

TB treatment outcomes in Singapore, 2002-2011

C Chee,¹ LKY Lim,¹ K y Han,¹ K M Kyi Win,¹ S H Gan,¹ J Cutter,² PL Ooi,² Y T Wang¹

¹TB Control Unit, Tan Tock Seng Hospital, Singapore, Singapore, ²Communicable Disease Division, Ministry of Health, Singapore, Singapore.

發生率已經降到 30+/10 萬人年的新加坡, 發生率碰到下降的瓶頸, 今年齊醫師用 2002-2011 年 10 年的國家結核病狀況來進行口頭報告。雖然老年人口跟我們一樣多, 近幾年的個案因為有外來人口的加持, 老年化有在減緩, 治療完成率從 73% 上升到 82%。雖然還沒有達到 WHO 的 85% 的目標, 我們都可以理解理由在哪裡。私人醫院的醫師的低通報, 一直是法定傳染病通報的問題; 經過五年以上的努力, 發現即使有法律規範, 到了 2011 年仍然有 200 多名個案的通報是透過結核病中心去提醒, 私人醫院的醫師才願意通報進入系統。而齊醫師同時也在 Day 5 的海報口頭討論, 報告 interferone gamma release assay (IGRA) 在結核病專責醫院的健康照顧者長期追蹤的陽轉及陰轉狀況; 他們的報告與台灣樹醫師的洗腎病人的潛伏感染診斷報告都告訴我們, 當 ELISPOT 或者 QFT-IT 的結果較高的時候, 持續陽性的機會就會增加, 但是持續陽性是否就會變成病人? 至少

在短期的研究中都沒有辦法觀察到；高發生國家例如南非，研究的結果並不支持 >10 IU/ml 的結果比 <10 IU/ml 更容易發病。

Xpert 的發展

Xpert 是 2011 年開始，針對高發生高個案負擔國家，通過的新的現場 (point of care) 檢驗方式，透過核酸增幅確認痰液中的結核分枝桿菌，再進一步依基因突變位點來偵測 rifampine 的抗藥性。病人的檢體上機一個下午就會有結果，且操作簡單沒有感染控制的問題，2013 已經逐步推廣到都治單位來使用。對於缺乏培養技術的國家，Xpert 的使用隨著 WHO 的推動，用量越來越大，涵蓋率也越來越廣，光是 2013 年已經有超過 400 萬份的使用量。但是當使用在 rifampin 抗藥性不高的族群，偽陽性會不會是問題？在兒童的結核病診斷上，Xpert 的角色是什麼？

SYMPOSIUM 01 08:00 - 10:00 Amphithéâtre Bleu

Critical issues and challenges for maximising the impact of Xpert MTB/RIF

Section
Tuberculosis/Bacteriology & Immunology

Coordinators
Manuela Rehr (Netherlands)
Armand Van Deun (Belgium)

Chairs
Mustapha Gidado (Nigeria)
Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Rwanda)

Target audience
National TB and HIV control program managers, national TB reference laboratory personnel, health facility laboratory personnel, clinicians and health care workers, implementing partners and donors

Description
Following the endorsement of Xpert MTB/RIF by WHO in 2010, experience showed that a well-planned programmatic Xpert MTB/RIF implementation strategy, which takes into account the epidemiological context, the TB laboratory network and the treatment capacity, is key to secure impact of Xpert MTB/RIF on diagnosis and treatment of (DR)TB. During this symposium, National TB Programs will share their different strategic approaches, challenges and financing strategies to maximise the impact of Xpert MTB/RIF.

Objectives

- To learn about the different context-dependent strategies for programmatic Xpert MTB/RIF implementation
- To learn about the impact of Xpert MTB/RIF on diagnosis and treatment
- To learn about algorithm development and the impact on financial aspect of the TB control
- To learn how collected evidence about Xpert MTB/RIF impact influenced national policies

Presentations

08:00 - 08:15 Roadmaps to successful Xpert MTB/RIF implementation – *Manuela Rehr (Netherlands)*

08:20 - 08:35 Strategic approach for Xpert MTB/RIF implementation and results from Nigeria – *Mustapha Gidado (Nigeria)*

08:40 - 08:55 Financing the introduction of new TB diagnostics and treatment: reflections from Rwanda and Uganda – *Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Rwanda)*

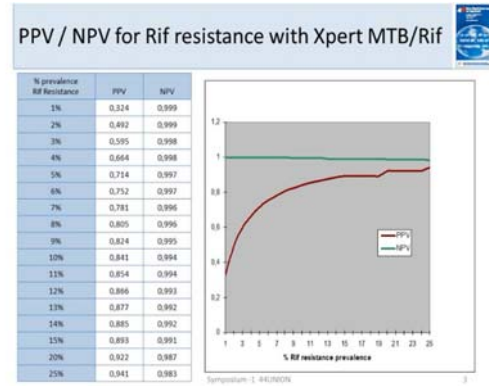
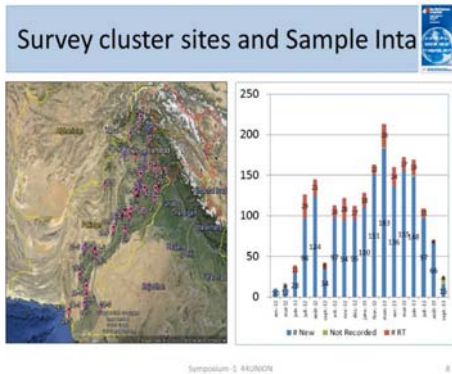
09:00 - 09:15 Is Xpert MTB/RIF accuracy for rifampicin resistance really so much dependent on prevalence? – *Sabira Tahseen (Pakistan)*

09:20 - 09:35 Global evidence, tools and revised WHO guidance for Xpert MTB/RIF – *Wayne Van Gemert (Switzerland)*

09:40 - 10:00 Discussion

在 Day 3 來自巴基斯坦的 Dr. Tahseen 報告他們在 geneXpert 的全國抽樣 1600 位成人病人的比較性研究 (分布位置如下圖)，有效樣本約 1200。原則上，如報告者表中整理所示，如果 RMP 抗藥性盛行率低於 15%，陽性預測值就可以掉到 90% 以下，但是如果低於 10%，就掉到 60% 以下。這個調查結果顯示，RMP 抗藥性盛行率不高 (new case 4%，retreatment 則約 22%)，則預估偽陽性 (false

resistance)及偽陰性 (false susceptible), 如表中所整理。實際上 Xpert 與 LJ 結果做比較, 可取得菌株的 12 位, supranational reference lab 再做一次 Xpert 及 LJ, 發現剩下少數是不相同的結果, 觀察到 Xpert 只有 false susceptible (Xpert 判 drug susceptible, 但真的有 drug resistance), 沒有 false resistance。即使是盛行率不高, 但敏感性(sensitivity)沒有很差, 專一性 (specificity) 維持得不錯。



Expected Xpert false RMP results based on Prevalence

New cases @ 4.0% RMP R				ReRx cases @ 22.0% RMP R			
PPV	# Rif R	Est. True R	Est. False R	PPV	# Rif R	Est. True R	False R
0.664	49	33	16	0.922	37	34	3

NPV				NPV			
# Rif S	Est. True S	Est. False S	False S	# Rif S	Est. True S	False S	False S
1069	1066	2	2	137	135	2	2

Symposium-1 44UNION 11

RMP Results : Xpert vs LJ

NEW CASES				RETREATMENT CASES			
XPERT-RIF RESULTS	Phenotypic (LJ) RMP Results (NRL-Pak)			Phenotypic (LJ) RMP Results (NRL-Pak)			
	R	S	Tot	R	S	Tot	
	R	42	7	49	32	5	37
S	6	1063	1069	8	129	137	
Tot	48	1070	1118	40	134	174	

Symposium-1 44UNION 12

Problem of Xpert is False susceptible NOT False resistant

NEW CASES	SRL Result			NEW CASES		NEW CASES	SRL Result			NEW CASES	
	R	S	Tot	PV-R	PV-S		R	S	Tot	PV-R	PV-S
	R	23	0	23	100%		97.4%	R	21	3	24
S	1	38	40	97.4%	92.1%	S	3	35	38	92.1%	
Tot	24	38	62			Tot	24	38	62		
Sens			95.8%		Sens			87.5%			
Spec			100%		Spec			92.1%			

Symposium-1 44UNION 17

RMP Results : Xpert vs LJ

NEW CASES				RETREATMENT CASES			
XPERT-RIF RESULTS	Phenotypic (LJ) RMP Results (NRL-Pak)			Phenotypic (LJ) RMP Results (NRL-Pak)			
	R	S	Tot	R	S	Tot	
	R	42	7	49	32	5	37
S	6	1063	1069	8	129	137	
Tot	48	1070	1118	40	134	174	

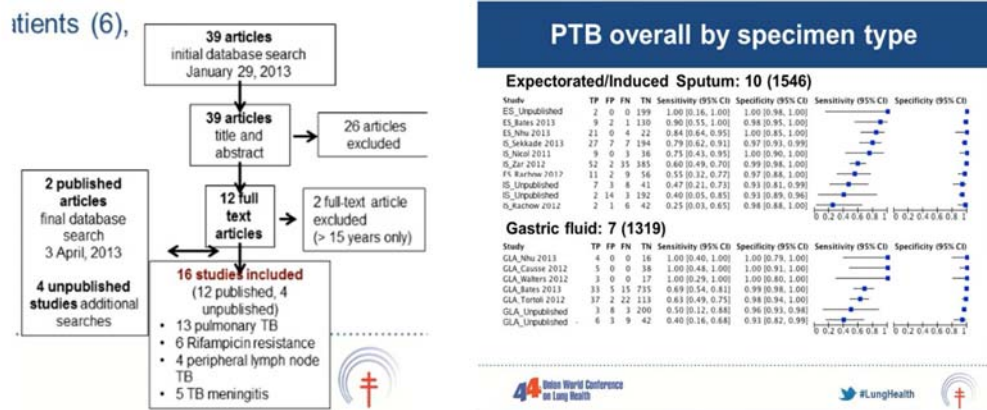
Symposium-1 44UNION 12

Novel concept in the diagnosis and treatment of tuberculosis and children

Chairs: Jeffrey Starke (USA), Peter Burney (UK) **Section:** Adult and Child Lung Health

- OP-205-02** **Opportunities to detect tuberculosis among severely acute malnourished children admitted to nutritional rehabilitation centres in Bihar, India, 2012**
 R Pathak,¹ BK Mishra,² S Ghosh,³ A Sreenivas,¹ M Gandhi,¹ A Kumar,⁴ P Moonan,³ S Mannan¹
¹TB Control in India, WHO country office for India, New Delhi; ²Health and Family Welfare, Govt. of Bihar, State Tuberculosis Training and Demonstration Centre, Patna, India; ³Division of TB Elimination, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; ⁴Research, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, South-East Asia Regional Office, New Delhi, India.
- OP-206-02** **Xpert® MTB/RIF in the diagnosis of childhood TB: the experience of Pakistan**
 S Tahseen,¹ E Qadeer,¹ FM Khanzada¹
¹National TB Reference Laboratory, National Tuberculosis Control Programme, Islamabad, Pakistan.
- OP-207-02** **Xpert® MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis in children: systematic review and meta-analysis**
 A Detjen,¹ A Dinardo,² J Leyden,³ K Steingart,⁴ R Menzies,⁵ I Schiller,⁶ N Dendukuri,⁶ A Mandalakas^{7,8}
¹Child Lung Health, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, New York, NY; ²Adult Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, TX; ³Bioengineering, Rice University, Houston, TX; ⁴Independent consultant, Portland, OR, USA; ⁵Respiratory and Epidemiology Clinical Research Unit, Montreal Chest Institute, McGill University, Montreal, QC; ⁶Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Centre Research Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷The Tuberculosis Initiative, Texas Children's Hospital, Houston, TX; ⁸Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA.

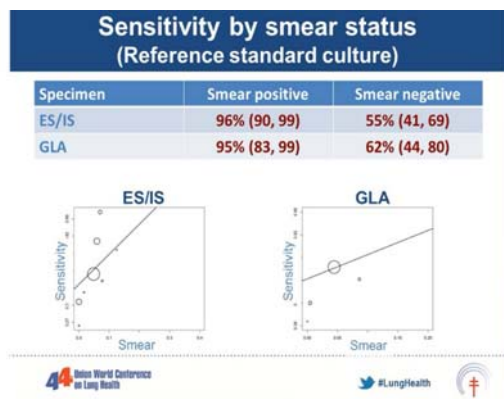
在 Day 4，Anne Detjen 則透過對兒童使用 Xpert 證據的 metaanalysis，來呼應 WHO 今年對於成人及兒童的結核病及肺外結核的 Xpert 檢驗的推薦 (5)。在 39 篇有關兒童使用 Xpert 來做診斷的文獻中，16 篇符合目標，但清一色是在高負擔國家，有些是橫斷研究有些是世代研究，這些研究都是在較高級的醫學中心或特殊照護醫院進行，HIV 的陽性率在 0-54%之間，普遍為高發生國家，採用的 metaanalysis 是 random effect model。如果就兒童肺結核而言，Xpert 是與痰液或者胃部抽取液送分支桿菌培養鑑定為結核分枝桿菌來當作黃金標準做比較。然而因為 Xpert 偏貴只會送一套，培養卻送很多套 (有 10 個研究的培養送到 6 套)，其實是沒辦法統一標準套數的。而研究之間最大的差異，在於兒童結核病臨床診斷的標準不一，以至於如果去看整體肺結核的診斷，那痰檢查敏感性可以從 0.25-1.00，胃部抽取液檢查則為 0.4-1.0。若以培養為黃金標準，痰檢查的 pooled 的敏感性為 66% (52-77)，胃部抽取液檢查則為 66% (51-81)，而 pooled 的特異性則皆為 98% (96-99)。初步估計第二套 Xpert 可望增加 17.5%的診斷，但 Xpert 相對昂貴。



如果思考 Xpert 在痰培養陰性但被臨床醫師開始治療的孩童，診斷所扮演的角色，則痰的敏感性只有 4% (1-12)，胃部抽取液檢查則為 15% (5-31)，增加的不多，理由應該是即使是分子生物診斷方式，仍有其量的限制，Xpert 的偵測限制約為 131/CFU/ml，對於培養偵測不出來的，也無法增加太多。如果依照痰塗片來分層，以培養為黃金標準，痰塗片陽性則痰的敏感性為 96% (90-99)，胃部抽取液檢查則為 95% (83-99)，這比痰塗片陰性的情況要好得多，因為痰塗片陰性則痰的敏感性只有 55% (41-69)，胃部抽取液檢查則為 62% (44-80)。若將兒童再分為幼童 (0-4 歲)及 (5-15 歲)來分析，則一樣是塗片陽性，0-4 歲的敏感性為 93%，而 5-15 歲則是 97%。若是痰塗片陰性，則敏感性各自掉到 49% 及 76%。偏偏幼童的病人絕大多數都是痰塗片陰性。利用塗片診斷培養陽性的結核病，則 pooled 敏感性只有 29%，比較起前述的 66%差很大；如果在塗片陰性時，當作增加診斷的工具，則 pooled 敏感性可達 55% (41-69)。此外，在多變項迴歸分析中，HIV 的狀況並不影響 Xpert 於兒童結核病診斷的效果。至於 rifampin 抗藥性的診斷力，pooled 敏感性為 86% (53-98)，對於淋巴結核為 86% (65-96)，特異性分別為 98% (94-100)及 81% (54-93)。

故整體來說 Xpert 在兒童結核病的診斷力，遠遠比顯微鏡看片要好太多，但是表現高度與痰塗片結果相關，這跟菌量有關係。約有 20-60%的臨床兒童結核病培養是陽性，推測 40-80%的兒童結核病 Xpert 仍然是陰性。兒童一向沒有辦法診斷得更好的肺外結核，似乎有比起培養多一些的診斷能力，現階段看起來 Xpert 取代塗片可行，但最終還是需要更好的檢驗工具。在 Day 4 還安排更多有

關不同國家的 Xpert 在實際運用上所遭遇到的問題，還經濟面的分析，台灣在使用新診斷技術時，也要考慮到我國原本的醫療生態，購入的價格，以及病人的就醫習慣，自然就能了解新技術帶來的衝擊是什麼。



SYMPOSIUM 26 14:30 - 16:30 Amphithéâtre Bleu

Can new diagnostic tools reduce the time to appropriate TB treatment initiation?

Section: Tuberculosis/Bacteriology & Immunology
Coordinator: Anne Detjen (USA)
Chairs: Ya Diuf Mukadi (USA), Drusio Barreira (Brazil)

Target audience: Government health programme and health policy staff, academic researchers and non-governmental organisations with interests in operational research and new diagnostic tools

Description: More and more countries are scaling-up new TB diagnostics such as LPA and Xpert MTB/RIF. How do they decide which tool to implement, where in the system, for which patients? What is the impact of these efforts on the health system in terms of cost and human resources, as well as patients' costs and outcomes? And, do all these effects add up to increased case detection and the reduced time to TB treatment initiation needed to reduce TB transmission? The TREAT TB PROVE IT studies in Brazil, South Africa and Russia, combined with virtual implementation, addressed these questions comprehensively.

Objectives:

- To present a comprehensive approach for the impact assessment of new diagnostic tools
- To present data from 3 settings with different approaches for implementing either LPA and/or Xpert MTB/RIF
- To show how virtual implementation can help in the decision making process for implementation and scale-up
- To show how process evaluation and policy transfer analysis improve uptake of research into policy and practice

Presentations:

14:30 - 14:45 The PROVE IT studies: a comprehensive approach to assess impact of new diagnostic tools – S Bert Squire (UK)
 14:50 - 15:05 LPA implementation in the civil sector and penitentiary system in Arkhangelsk, Russia – Andrey Maryandynhev (Russian Federation)
 15:10 - 15:25 Health systems evaluation of implementation and scale-up of LPA and Xpert MTB/RIF in Cape Town – Franeyum Ndoo (South Africa)
 15:30 - 15:45 A pragmatic randomised trial to assess impact of LPA versus Xpert MTB/RIF versus MGIT in Brazil – Afranio Kritski (Brazil)
 15:50 - 16:05 Going to scale: assessing health system requirements and impact using virtual implementation – Ivor Langley (UK)
 16:10 - 16:25 Lessons learnt: process evaluation and policy transfer analysis of PROVE IT – Karen Bissell (New Zealand)

Day 4

SYMPOSIUM 27 08:00 - 10:00 Room 243

Diagnostic and therapeutic challenges for latent tuberculosis infection

Section: Tuberculosis
Coordinators: Frank Van Leth (Netherlands), Christine Ho (USA)
Chairs: Nathan Kapata (Zambia), Simon Schaaf (South Africa)

Target audience: Programme managers, public health specialists, medical doctors, epidemiologists, policy-makers, and other health care workers involved in TB care and control

Description: The diagnosis and therapeutic management of individuals with a latent tuberculosis infection (LTBI) is a key element in the 3Is-strategy proposed by the WHO. Despite its proven effectiveness, it is not universally implemented in neither low- nor high-burden countries. This symposium provides new insights into the future of LTBI management in different settings. It addresses the role of diagnostic tests in high-risk populations, therapeutic strategies on individual and population level, and the management of contacts of known MDR-TB patients.

Objectives:

- To describe the diagnostic challenges for LTBI in high-risk or immune-compromised populations
- To describe therapeutic strategies for individuals with LTBI
- To describe the experience of treating contacts to MDR-TB patients with alternate regimens
- To discuss ways forward in LTBI management in low and high TB-burden countries
- Preventive therapy, LTBI, diagnosis, IGRA, MDR, implementation

Presentations:

08:00 - 08:10 Preventive therapy for tuberculosis infection: from past, through present, to future – Stephen Lawn (UK)
 08:15 - 08:25 Limitations of diagnostic test for LTBI: results of a European multi-centre study – Martina Sester (Germany)
 08:30 - 08:40 The predictive value of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) conversions – Roland Oef (Germany)
 08:45 - 08:55 A new approach to preventive therapy provision: results of a cluster randomised trial in Kenya – Jeremiah Chokayo Muthoo (Kenya)
 09:00 - 09:10 Use of the 12-dose Isoniazid/Rifampin Regimen for LTBI: two years after positive trial results – Christine Ho (USA)
 09:15 - 09:25 LTBI treatment of MDR-TB contacts – Ane Van Delft (South Africa)
 09:30 - 09:40 The way forward in preventive therapy provision: a round table discussion – Knut Lorenz (Switzerland)
 09:45 - 10:00 Discussion



這次來巴黎開會，美國 CDC 受到國債上限影響而停止聯邦政府運作 (government shut-down) 的影響，有十幾個 members 都沒有辦法出國開會；故這場本來由 Chrisitine Ho 所 coordinate 的 LTBI 治療，找詹醫師幫忙代打其中一個演講，詹醫師介紹了台灣的 NTP 和 LTBI 在執行上如何落實，台灣的兒童結核病人 (<15 歲) 僅僅佔全部通報人的 0.6-0.8%，隨著接觸者追蹤及潛伏結核感染治療的推廣，青少年族群 (10-15 歲) 在 2012 年的年齡別發生率，已首度從 3.5-4/10 萬的發生率，穩定地降到 2.2-2.6/10 萬，印證了不是沒有辦法突破瓶頸，是要花多少資源來突破瓶頸？所以，透過研究了解自己的接觸者中，哪些是未來發病的高危險群，提高這群接觸者的 LTBI 治療完成率，就會看到績效。

08:00 - 08:15 Preventive therapy for tuberculosis infection: from past, through present, to future
Stephen Lawn (UK)

08:15 - 08:30 Limitations of diagnostic test for LTBI: results of a European multi-centre study
Martina Sester (Germany)

08:30 - 08:45 The predictive value of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) conversions
Roland Diel (Germany)

08:45 - 09:00 A new approach to preventive therapy provision: results of a cluster randomised trial in Kenya
Jeremiah Chakaya Muhwa (Kenya)

09:00 - 09:15 Use of the 12-dose Isoniazid-Rifapentine Regimen for LTBI: two years after positive trial results
Brian Baker (USA)

09:15 - 09:30 Operational research for LTBI treatment among child contacts in Taiwan
Dr Anita Chan (Taiwan)

09:30 - 10:00 The way forward in preventive therapy provision: a round table discussion
Knut Lonnroth (Switzerland)

跟詹醫師一起在同一場 symposium 演講的德國的 Dr. Diel Roland (寫了相當多 IGRA 檢驗是否能預測 TB 和 LTBI 的流行病學家) 也跟詹醫師有一模一樣的感受，這藥只有美國人用得起! 再加上一次要吃 900mg (6#)，再加上還要 900mg INH (即使是 300mg 也要 3#，如果只用 100mg 就又是另外 9#)。目前也沒有 900mg INH + 900mg Rifapentine 的劑型。碰到一位 USAID 的 senior advisor Jacqueline Firth，她最近因為 conversion of TST 被迫開始吃 LTBI 治療，但是她希望吃 3Rpt，所以她現在正在吃並且 pill burden 是 10# (連 Vit B6)。Brain 代替 Christine Ho 來報告 3Rpt，安全性報告顯示：上市後雖然不良事件通報高於臨床試驗達 2 倍，但真的去看原因，與藥物有關的肝炎血液方面的影響，結果是相當的；需要待美國治療的樣本數再增加，才比較有統計的 power。



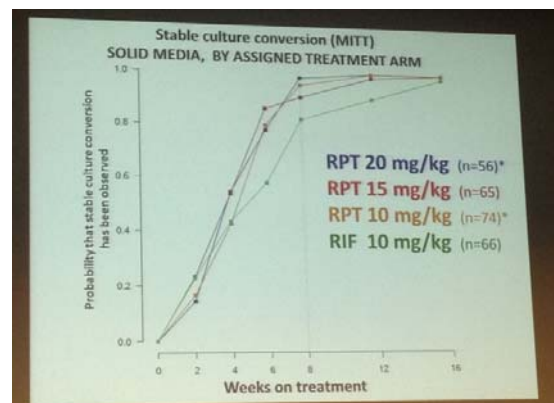
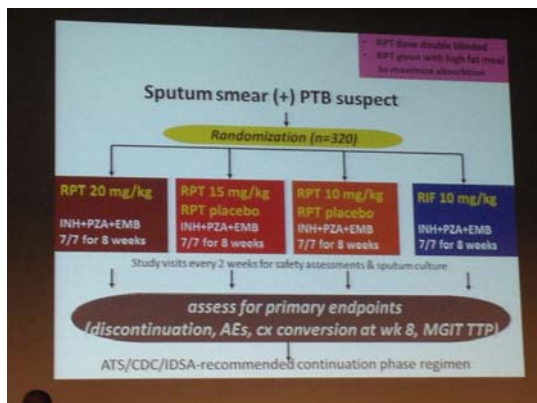


ORAL ABSTRACT SESSION **16** 12:45-14:15 Room 251

Improving the management of TB: drug tools, X-rays and surgery

OP-230-02 A dose-ranging study of daily rifapentine-containing regimens for intensive phase treatment of pulmonary TB: Tuberculosis Trials Consortium Study 29X
 S Dorman,¹ S Goldberg,² P Feng,² J E Stout,³ R Moro,² L Bozeman,² G Muzany,⁴
 The CDC Tuberculosis Trials Consortium²
¹Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, ²Tuberculosis Trials Consortium, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, ³Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; ⁴Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration, Kampala, Uganda.

Rifapentine 150mg 目前只在美國上市，雖然是在義大利製造但歐洲基本上是買不到，且價格相對昂貴。大會中不論是拿來醫新結核病人 (TBTC 29) 或者是拿來做 LTBI 的處方 (3Rpt)，都有相當完整的初步報告。在治療非抗藥之新病人 (非洲約佔 50%) 的 10mg, 15mg, 20mg 每日服用來看，副作用未增多，但培養陰轉從 LJ 和 MGIT 的結果發現頗大的差異。同樣的病人 LJ 80%培養陰轉，MGIT 只有 50-60%左右；隨著劑量增加，培養陰轉率從 50-60%提高到 80-85%。

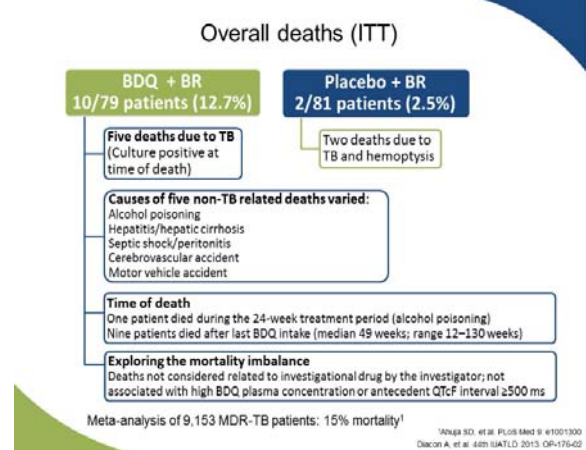
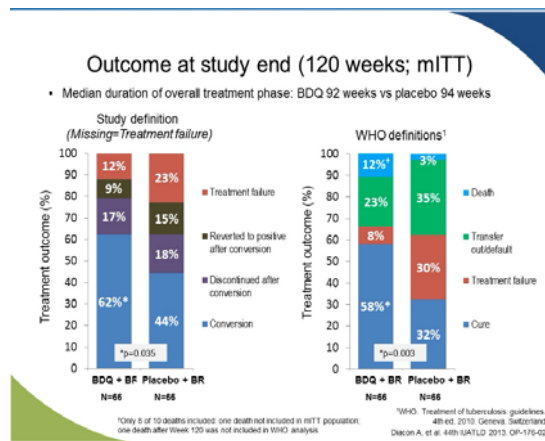


MDR-TB: clinical course, reversions and acquired drug resistance

Chairs: José Caminero Luna (Spain), E Jane Carter (USA) - Section: Tuberculosis

- OP-175-02 Predictors and significance of sputum smear and culture reversion in MDR-TB in Karakalpakstan Republic, Uzbekistan**
E Wise,^{1,2} A Tayea,¹ H Khamraev Atadjan,³ C Hewison,⁴ A Bayniyazova,¹ T Abdrasuliev,³ D Moore,² P Du Cros⁵
¹Karakalpakstan Tuberculosis Programme, Médecins Sans Frontières (MSF) - Operational Centre Amsterdam, Karakalpakstan, Uzbekistan; ²TB Centre, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK; ³Ministry of Health, Ministry of Health Karakalpakstan, Karakalpakstan, Uzbekistan; ⁴Medical Advisor, MSF, London; ⁵Manson Unit, MSF, London, UK.
- OP-176-02 Final 120-week results of a Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled study of 24-weeks bedaquiline treatment for MDR-TB (C208)**
A Diacon,¹ A Pym,² M Grobusch,³ J De Los Rios,⁴ E Gotuzzo,⁵ I Vasilyeva,⁶ V Leimane,⁷ B Dannemann⁸
¹Science and Technology, Centre for Clinical Tuberculosis Research and National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, ²Medical Research Council, Medical Research Council, Durban, South Africa, ³Infectious Diseases, Center of Tropical Medicine and Travel Medicine, Division of Internal Medicine Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, ⁴Servicio de Neumología, Centro de Excelencia para el control de la Tuberculosis "Niño Jesús", Hospital María Auxiliadora, Lima, ⁵Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Heredia, Peru; ⁶Russian Academy of Medical Sciences, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation; ⁷Centre of Tuberculosis and Lung Diseases, Riga East University Hospital, Riga, Latvia; ⁸Research & Development, LLC, Janssen, Titusville, NJ, USA.
- OP-177-02 Impact of treatment interruption patterns on MDR-TB treatment outcomes in Armenia and Abkhazia**
M Bastard,¹ E Sanchez,¹ C Hewison,² A Hayrapetyan,³ S Khurkhumal,⁴ F Varaine,² M Bonnet¹
¹Clinical Research, Epicentre, Paris, France, ²Medical, Médecins Sans Frontières, Paris, France, ³NTP, National Tuberculosis Program, Erevan, Armenia, ⁴National Tuberculosis Program, Sukhumi, Abkhazia, Georgia.
- OP-178-02 MDR-TB treatment success rate in a low-income country: Rwanda's PMDT experience, 2005-2012**
Y Habimana-mucyo,¹ E Kamanzi,² Fr Birungi,³ M Gasana¹
¹Tuberculosis and Other Respiratory Communicable Diseases Division, Rwanda Biomedical Center (RBC), Kigali, ²National Reference Laboratory (NRL), Rwanda Biomedical Center (RBC), Kigali, ³Center of Excellence on Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis, National University of Rwanda School of Public Health, Kigali, Rwanda.
- OP-179-02 Bedaquiline as part of a multidrug-resistant tuberculosis therapy regimen: interim and final results of a single-arm, phase II trial (C209)**
A Pym,¹ A Diacon,² F Conradie,³ S Tang,⁴ N Bakare,⁵ M Haxaire-Theeuwes,⁶ B Dannemann⁵
¹KwaZulu-Natal Research Institute for TB and HIV, Medical Research Council and, Durban, ²Science and Technology, Centre for Clinical Tuberculosis Research and National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, ³Medicine, Clinical Research Unit, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁴Tuberculosis Diagnosis and Treatment Center, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China; ⁵Research & Development, LLC, Janssen, Titusville, NJ, USA; ⁶Infectious Diseases BVBA, Janssen, Beerse, Belgium.
- OP-180-02 Treatment outcomes from a collaborative multidrug-resistant tuberculosis treatment program in Ethiopia**
D Kokebu,^{1,2} R Hurtado,^{3,4,5} E D Ejara,^{1,6} J Andrews,^{4,5} B Fekade,¹ T Daniel,¹ T Sok,⁷ A Goldfeld^{3,5,8}
¹Ethiopia Office, Global Health Committee, Addis Ababa, ²FMOH Ethiopia, St Peter's Hospital FMOH Ethiopia, Addis Ababa, Ethiopia; ³Boston Office, Global Health Committee, Boston, MA, ⁴ID Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, ⁵HMS, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁶Dept of Medicine, Gondar University, Gondar, Ethiopia; ⁷Cambodia Office, Global Health Committee, Phnom Penh, Cambodia; ⁸ID Unit, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

C208 是 Bedaquiline (在 pre-clinical 叫 TMC-207，美國上市的叫 Sirturo) double blinded placebo control 的 phase 2 clinical trial，由南非的報告者代表報告，開始用藥後 120 週 (相當於 24-30 個月) 的結果。光是看兩個 arm 的 conversion (by study definition: 62% vs. 44%, p=0.035) 或 cured (by WHO definition: 58% vs. 32%, p=0.003)，都是顯著有差異的，只是加了 Bedaquiline 還是那麼低的原因是什麼？細究 treatment failure 就各有 12% vs 23% 及 8% vs. 30%，就知道骨幹 (backbone) 的藥物以及現有的 MDRTB 個案管理架構是不足且有問題的，裡面可能還參雜著 reinfection 等問題。此外這個隨機分派臨床試驗 (randomized control trial, RCT) 還提供藥物安全的一些指數，目前未觀察到可疑的嚴重副作用。



同一個場子，同樣是南非上來報告，Bedaquilline 的 C209，這是 single arm 的 phase 2 clinical trial，收案對象變廣 (含 pre-XDR, XDR)，在四個區域收案，中國、南非、東歐以及祕魯共 233 位 MDRTB，整體治療的 median day of culture conversion 為 57 天，bedaquilline 導致停藥的有 3%，整體來說，120 週後，MDR 病人，pre-XDR 病人及 XDR 病人有 73%, 71% 及 62% 的 culture conversion rate。目前看來也沒有與 QTc prolong 有關的副作用或死亡，亦尚未發現肝炎相關的問題 (收案比 C208 的 79 人要多出 3 倍)，實際上的安全性，要等到 phase 3 上市後藥物安全性監測的報告尤佳 (目前在走的 phase 3 是 C 210)。

ORAL ABSTRACT SESSION **15** 12:45-14:15 Room 342 A

Determinants of lung health and disease

Chairs: Guy Marks (Australia), Mary Edginton (South Africa) - **Section:** Adult and Child Lung Health

OP-213-02 Association of household air pollution and lung function in adolescent girls in rural India

B Padhi,¹ P Panigrahi¹
¹Center for Global Health and Development, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA.

OP-214-02 Association between ambient air pollution and active tuberculosis: prospective cohort study

TC Lai,¹ C-C Chan,² H-H Lin¹
¹Epidemiology, National Taiwan University, Taipei, ²Occupational Medicine and Industrial Hygiene, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

來自台大公衛所林先和老師所帶的團隊，報告環境中的空氣汙染對於發生 TB 的關聯。透過三種不同的方法 (nearest station method, land use regression model, heavily trafficked roadway proximity)，透過利用新北市 2005-2008 年的整合健康篩檢資料，將這些資料與環境汙染的 2005-2011 年的資料做比對，比對 2011 年的 CDC 結核病通報資料。發現經過 multivariate regression 發現最靠近住家的環保署空氣監視結果中的 NOx 這種汙染物質的濃度，與 TB 有關；跟交通繁忙

的距離如果在 300m 或 500m 都與 TB 有關。

Day 5

SYMPOSIUM 39 09:15 - 11:15 Room 252 A

The Union/CDC Late-breaker session

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES – Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Section Tuberculosis

The 44th Union World Conference on Lung Health and the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA are pleased to co-sponsor the TB Late-breaker session. The session will feature seven interesting presentations from around the world. Each presentation will be 10 minutes in length, followed by 5 minutes discussion time. Copies of the presentation abstracts will be available at the session. We look forward to seeing you there and to having a stimulating discussion around these issues.

Sarita Shah (CDC)
CN Paramasivan (The Union)
Susan E Dorman (USA)

Presentations

- 09:15-09:30 Preventing adverse outcomes in patients suspected with smear negative TB: a randomized clinical trial of GeneXpert MTB/RIF testing in primary care clinics in Harare, Zimbabwe – *Mutetwa B, MacPherson P, Sagonda T, Manzou R, Makamure B, Mungofa S, Mupfumi L, Odland J, Mason P, Nicol M, Corbett E (Zimbabwe/UK/Norway/South Africa)*
- 09:30-09:45 A novel TB diagnostic algorithm using automated microscopy achieves high sensitivity while reducing the volume of Xpert MTB/RIF testing – *Ismail N, Omar SV, Dowdy D, Clark D, v/d Meulen D, Kennedy S, Churchyard G (South Africa/USA)*
- 09:45-10:00 Point-of-care test for TB based on immunodominant peptides of M. tb cell-wall proteins – *Gonzalez JM, Francis B, Burda ST, Niedbala RS, Laal S (USA)*
- 10:00-10:15 Intranasal immunization with influenza vector expressing two mycobacterium antigens enhances protective effect of BCG vaccination – *Shurygina AP, Zabolotnyh N, Vinogradova T, Sansyzbay A, Khairullin B, Sandybayev N, Vitovskaia M, Stukova M (Russian Federation, Kazakhstan)*
- 10:15-10:30 Microbiological efficacy and safety profile of Bedaquiline (TMC207) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim analysis of a cohort of MDR/XDR patients – *Guglielmetti L, Robert J, Le Du D, Fréchet-Jachym M, Martin D, Métivier N (France)*
- 10:30-10:45 A multicentre randomised controlled clinical trial to evaluate the toxicity of high dose rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis (RIFATOX) – *Jindani A, Shrestha B, Westernmann de Patino I, Alvarez de Fernandes R, Gonzales T, Atwine D, Bonnet M, Patel N, Borgulya G, Mitchison D (UK/Nepal/Bolivia/Switzerland/ Uganda)*
- 10:45-11:00 A randomized controlled trial of 4-month Gatifloxacin-containing regimen vs. standard 6-month regimen for treating drug-susceptible pulmonary tuberculosis: main efficacy and safety results of the OFLOTUB Trial – *Merle C, Fielding K, Lapujade O, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Odhiambo J, Mthiyane T, Bah B, Kassa F, N'Diaye A, Amukoye E, Rustomjee R, de Jong B, Horton J, Perronne C, McIlleron H, Lienhardt C, Olliaro P on behalf of the OFLOTUB/Gatifloxacin for TB Project (UK/France/Switzerland/ Belgium/ Benin/ Guinea/ Senegal/Kenya/ South France)*
- 11:00-11:15 Discussion



在 Union/CDC late breaker session，因為在巴黎，MDRTB 病人使用 TMC-207 的經驗就由法國學者來報告；34 個病人主要是東歐來的病人平均的抗藥都有 5-9 種，9 位有外科手術。82 天有 96% 可以培養達陰轉，只有一個人因為 laryngeal cancer 死亡，有兩位符合 QTc prolong 所以停藥（但沒有症狀）。由尼泊爾 (Nepal) 來報告的 Rifampin 10, 15, 20 mg/kg/day 治療新病人的藥物副作用（前四個月），發現在 C 肝 <5% 的病人，並不會因為增加劑量而特別增加藥物副作用。然而，兩個月治療時的培養陰轉似乎也沒有好到可以有縮短整體治療到更短的機會。在多國的 Gatifloxacin (OFLOTUB) 多國臨床試驗中，納入研究以非抗藥之新病人為主，發現 Gatifloxacin 在 18% HIV 盛行率的試驗中，沒有增加毒性，但是卻意外地看到這些開發中國家(主要是非洲)，6 個月的時候(理論上 short course 要完成)，竟然有 5-10% 的失敗率；18 個月和 24 個月的時候，培養再度陽轉的比例 (recurrence) 高到 20%，意味著治療後短期復發或者再感染發生。但是這個試驗

中，BMI<16 的病人可以從 30-50%，表示病人非常瘦；但即使如此，目前所使用的劑量似乎也沒有讓病人的培養陰轉率更佳出色。看來非洲國家的臨床試驗一再揭露的反而是結核病控制的失敗！在還沒有把病人醫囑遵從性增加多一些之前，再多的失敗臨床試驗也比不上揭露這些問題的重要性！可惜由於整體環境的問題，學者只接受藥廠或者外國援助進行研究，和結核病控制的溝通和合作，還有很大的距離，以至於再多的外國專案援助進入，公共衛生的結核病控制，進步仍然有限。台灣的研究和結核病控制之間的互動和合作，仍應繼續維持暢通的溝通管道和合作。

Symposium 40 有一個報告<population level of impact of household contact investigation> 是跟詹醫師一樣，臨時被找去報告，報告者和題目都沒出現在大會手冊中的。但是因為提到刊在 Lancet 上的 ZAMSTAR 這個涵蓋了 1 million population 的 intervention study，並探討這個 randomized control trial 為何沒有達到統計顯著的原因，最後用數學模式推算，非常重要的區別了加強家戶內 (HH, household contact) 和 加強社區主動發現 (ECF, enhanced case finding in community) 的效益，也呼應了統計值雖未達 $p<0.05$ ，但不論是盛行率或者傳播率，在 HH 組都具方向性的偏向保護。這是否暗示，將防治的力氣花在主動發現，還是要慎選對象，才有機會達到下降整個社區的發生率及傳播率？



Study setting

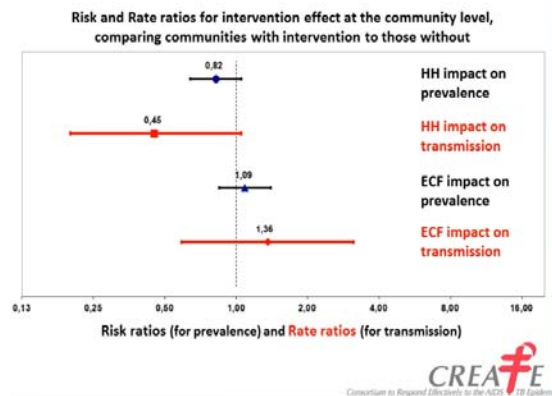
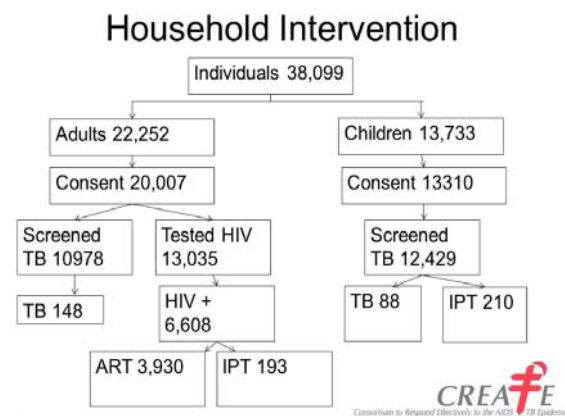
- Prospective cohort nested within a large community randomized trial across 24 communities in Zambia and South Africa (ZAMSTAR study).



Prevalence surveys

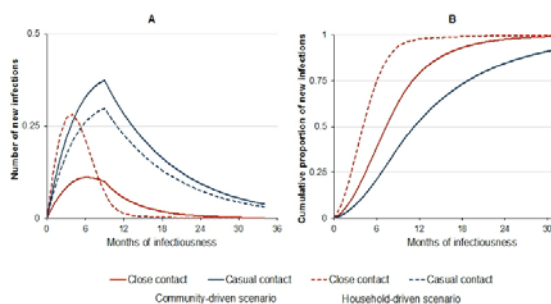
- Random sample of 4000 adults living in each of 24 communities
- Geographically based clustered sample used
 - Every adult equal chance of being picked
- Respiratory sample collected from every consenting adult (90,601) and cultured on MGIT
- Culture growth- ZN and MPB64 Ag
- Identification of *M.tb* determined by 16s sequencing



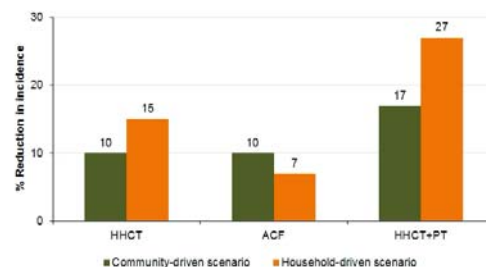


模式估算發現，此研究當初的盛行率估計太保守，所以納入研究的個案數仍然有樣本不足的問題 (預設只有 80% 的 power 偵測 30% 的差異)。另外，用症狀篩檢去找病人實屬低效益，且真的完成篩檢的需要治療的潛伏感染者，除了 HIV 陽性者外，IPT 的比例非常非常低，這種情況下，對於發生率的影響當然有限。若是計畫都能照 protocol 落實，為期五年的類似的介入措施，可以讓發生率在第三年後開始下降，並維持到七年底，然後又會緩步上升，最後在約 20 年後，接近原來的發生率水平，不論是 HH 或者 ECF 其實在模式中都有這種效果。這個研究和後面這個推算，解開我對接觸者進行介入，對於發生率的影響，長期的疑惑，也提供了繼續推動相關政策的動力。台灣的結核病防治前輩，對於接觸者檢查所推動的積極作為，部分是抱有疑慮的，我們一路上很謹慎地，盡量落實每一個可以想到的環節，也看到一些初步的成果。

Results: Timing of Transmission

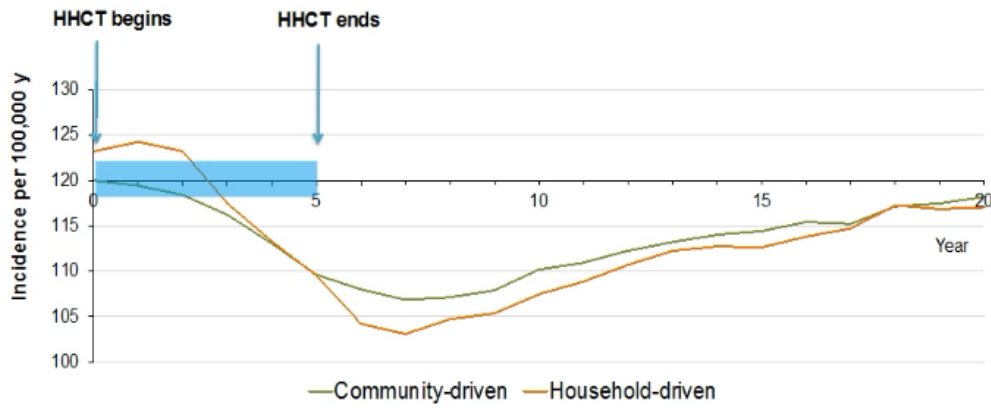


Maximum Reduction in TB Incidence After 5 Years



ACF = annual active detection of 35% of all cases in a community
PT = preventive therapy with 67% efficacy to latently infected contacts

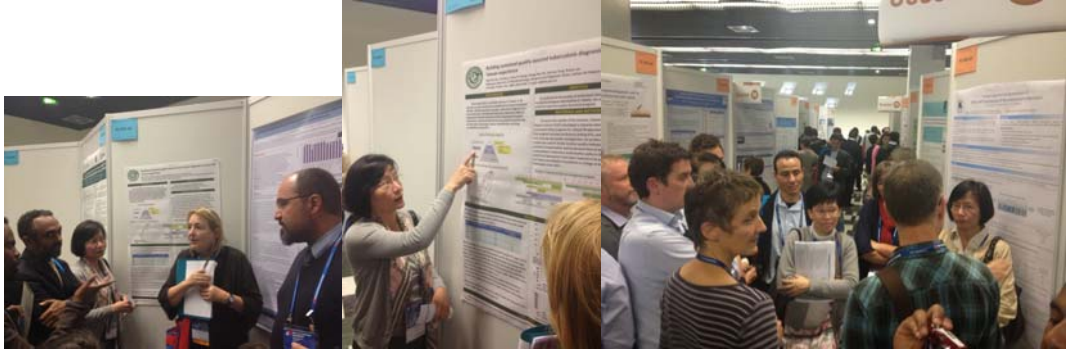
Impact of a 5-Year Intervention

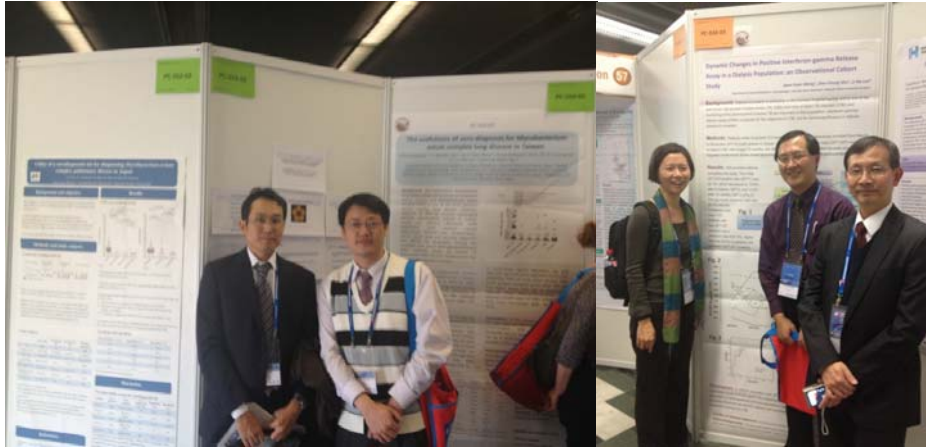


照片花絮

今年有不少新生代的結核病研究者參加，不論是口頭報告或者海報報告都很優秀，留影紀念囉！當然還有不少老朋友~







心得

每一年參加年會，都希望沒來參加的幕僚，能夠有機會了解，全世界結核病控制的專家，都聚在一起討論些什麼？有沒有我們沒注意的？是否落後了？或者方向是否一致。也會注意是否有年輕的醫師會加入我們的行列，成為結核病的夥伴。這兩年的主軸：主動發現個案，治療個案；主動由接觸者找到個案，並討論提供潛伏結核感染治療的可行性及落實會遭遇的困難，我國都有一定的經驗，可以與全世界分享。然而，台灣編列於結核病防治的資源不足，使得較新的診斷或治療往往無法跟上國際的腳步，這個困境一直沒有改善。

建議

1. 若國家結核病控制要繼續維持領先的態勢，必須要有穩定且持續增加的防治資源。
2. 人口密集機構及學校醫院等，是家戶外容易發生結核病的高發生危險場域，室內空氣品質管理，是維持十年減半及未來的根除計畫，重要的跨部會合作領域。
3. 隨著逐年個案數的下降，我國的國家結核病政策，對於接觸者檢查 (contact investigation)與高發生危險群 (enhanced case finding)的策略，除了達到提早診斷的目標，逐步朝向降低發生率的目標前進。