

出國報告（出國類別：國際會議）

第 47 屆國際抗癆聯盟世界年會
（47th Union World Conference on
Lung Health）

服務機關：疾病管制署

姓名職稱：

詹珮君 防疫醫師;

李品慧 防疫醫師;

周如文 研究員

吳玫華 助理研究員;

關嫩嫩 助理研究員

陳慶瑜 國防替代役

派赴國家：英國

出國期間：2016.10.23-10.31

報告日期：2016. 12. 6

摘要

今年國際抗癆聯盟世界年會大會的主題為對抗抗藥性（Confronting resistance）。除了令人振奮嶄新的藥物敏感一線新處方以及抗藥性新處方正在進行臨床試驗，診斷部分，搭配今年五月公布的新版抗藥性結核病診治指，大會中一再提及快速篩檢診斷工具使用的順序及流程，以銜接九個月標準短程抗藥性結核病處方的應用。本國研究者於本次大會共發表 15 篇論文：5 篇口頭論文，3 篇電子海報及 7 篇海報論文，席間受到關注及熱烈的討論，重要的是，台灣多篇發表的文獻，也在多個時段被引用和討論，台灣研究者也積極參與至少四個國際合作項目。結核病與愛滋病雖同為聯合國 Sustainable Development Goals（SDG）第三個目標，國際上對於結核病的投資並不樂觀，需要更大膽和更創新的防治目標來爭取資源，其中，創新有效的疫苗，預防復發治療型疫苗，以及初次發病的疫苗都有其不同層次的發展，是國際捐款者最在意的研究發展項目。

目次

一、目的-----	4
二、過程-----	5
三、心得及建議 -----	46

一、目的

疾管署同仁於本次大會共發表 7 篇論文：1 篇口頭論文，六篇海報論文，並瞭解第一手的結核病相關之國際合作公共衛生政策及研究發展情況。

二、過程

1. 本次會議之過程摘要如下表 (同仁各自有出發及歸國時間，週週末假期略有出入，以大會開會行程為主)：

	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2016/10/23-10/24	出發及抵達英國曼徹斯特->利物浦		
2016/10/25		Global TB Symposium: (Union, WHO) & post graduate course	
2016/10/26	Opening & welcome reception	Workshop & post graduate course	Working groups (WG) / Aeras stakeholder meeting
2016/10/27	Plenary/Symposia/poster discussion/e poster/oral presentation	本日有不同主題的 symposia; 台灣有 1 篇 OA 發表	Side meetings: PEETS study / Union scientific section meetings /WG
2016/10/28	Plenary/Symposia/poster discussion/e poster/oral presentation	台灣有 3 篇 OA/ 4 篇 PD (本署有 4 篇 PD)	Side meetings: Magill University - IPD 暨 INH mono-resistance 成人結核病研究
2016/10/29	Plenary/Symposia/poster discussion/e poster/oral presentation	台灣有 1 篇 OA /3 篇 EP/ 3 篇 PD (本署有 1 篇 OA/ 2 篇 PD)	Closing Meeting
2016/10/30-31	離開英國利物浦->曼徹斯特->抵達台灣		

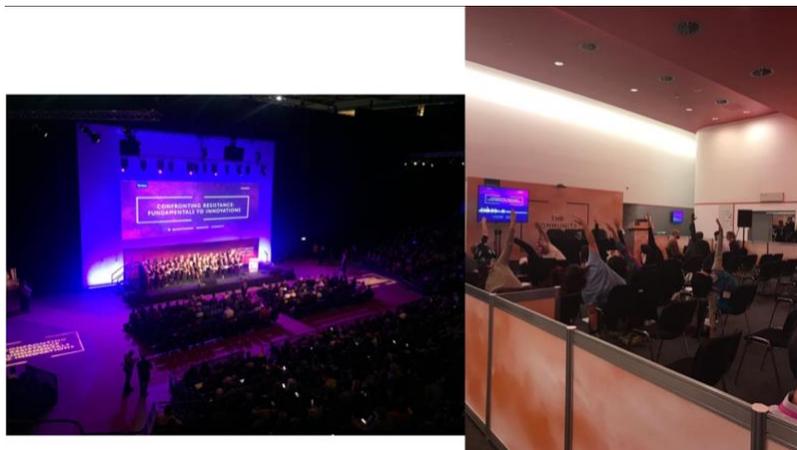
2. 內容：

(1) WHO Global TB Symposium: (Union, WHO)

WHO GLOBAL TB SYMPOSIUM	
KNOW YOUR EPIDEMIC: DRIVING CHANGE TO END TB	
Background and Aim	
The Sustainable Development Goals agenda, including its aim to end the TB epidemic by 2030, is now underway. Ambitious milestones have been set for 2030. The adoption and roll-out of the End TB Strategy depends on a shift in perspectives and accelerated efforts within and well beyond the TB community. This is fully aligned with the "confronting resistance" to change theme of this year's World Conference on Lung Health.	
The Global TB Symposium will offer presentations and panel discussions on: better using data and analysis to know your TB epidemic, who is affected, and the current status of systems to help drive the advocacy, collaboration, implementation scale-up and research called for in the End TB Strategy. Each segment will address the challenges and opportunities in moving ahead.	
Objectives of the symposium:	
<ol style="list-style-type: none"> To review the status of the global TB epidemic, the roll-out of the End TB Strategy and response, as well as the opportunities offered with innovations well beyond the field of tuberculosis. New technologies and tools can impact our understanding of disease, our response, the way we share and use information, and the engagement of a much wider array of partners. To understand the steps taken by countries, affected communities and partners to better know their TB epidemics and to frame their actions based on this understanding. Among the questions are: who is affected – which areas, risk groups and populations, how they are affected, and, what are the dynamics in underlying social and economic conditions, and in current health and social systems. To highlight some actions being taken in 2016-2017 by parliamentarians, global health leaders, TB programmes, civil society actors and researchers to drive higher-level, cross-Ministry and cross-society engagement, greater resource mobilisation, and impact. To profile recent advances in TB research and strategies for the rolling out of new diagnostics, drugs and regimens. 	
Provisional agenda	
OPENING	
10:00 – 10:15	Welcome Joel I. Castro, The Union Mario Raviglione, WHO Global TB Programme Troiphen Lesam, TB patient advocate, Kenya
10:15 – 10:30	Setting the water: Capitalising on innovations within and beyond TB Mario Raviglione, WHO Global Tuberculosis Programme
10:30 – 10:50	The Global TB Report 2016 Katherine Floyd, WHO Global Tuberculosis Programme
10:50 – 11:00	Questions & Answers
11:00 – 11:05	Chair: Ibrahim Abubakar, Institute for Global Health, University College London
11:05 – 11:20	I. KNOW YOUR EPIDEMIC The power of understanding and using your available data Charalambos Siemieniuk, WHO Global TB Programme
11:20 – 12:40	New strategic directions driven by national epidemiological and patient pathway analysis, affected communities consultations and systems reforms Panel: Dentir Arakaki, Ministry of Health of Brazil; Rita Heister, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Sahu Sivaraman, Stop TB Partnership; Christy Hanson, Macaulay College; Hiro Kluge, WHO European Region; Thander Lwin, Ministry of Health of Myanmar
12:40 – 13:00	Questions & Answers
13:00 – 14:00	Lunch

14:00 – 15:10	II. DRIVING POLITICAL COMMITMENT AND ACCOUNTABILITY	Co-chairs: Cheryl Henshaw, USAID & Elsat Wanderski, The Global Fund
Outcomes of the 2nd WHO End TB Strategy Summit of National TB Programmes of the 30 Highest TB Burden Countries		Representatives of National TB Programmes
Progress on civil society engagement to end TB		WHO Civil Society Task Force on TB
Progress on resource mobilisation and implementation of the Stop TB Partnership Global Plan to End TB, 2016-2020		Lucia Dillo, Stop TB Partnership
Progress on parliamentary action		Nick Harbert, Global TB Caucus of Parliamentarians
Question & Answers		
15:10 – 15:30	Coffee Break	
15:30 – 15:35	III. ADVANCES IN TB RESEARCH AND ROLL-OUT OF INNOVATIONS	Chair: Suman Swaminathan, Director General of the Indian Council of Medical Research and Secretary of the Department of Health Research, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India
15:35 – 16:05	From new diagnostics to new treatments a. The role of new DSTs in determining MDR-TB patient treatment b. Panel discussion	Christopher Gillin, WHO Global TB Programme Claudia Dunkley, FHO; Emilio Jaramila, WHO Global TB Programme; Charles Denny, University of Denver/Global Drug-Resistant TB Initiative; Mehmet Pinar, McGill University
16:05 – 16:35	From new drugs to new regimens a. Target regimen profiles for TB treatment b. Panel discussion	Christian Lienhardt; Lisa Gonzalez-Angulo, WHO Global TB Programme Erica Lessem, Treatment Action Group, San Francisco, TBCE; Michael Rhee, Harvard Medical School/Partners in Health; Cathy Bruchbach, Bill & Melinda Gates Foundation; David W Doozy, Johns Hopkins University; Graham Wright, The Union
16:35 – 17:05	From new treatments to prevention a. Updates on programmatic management of LTBI b. Panel discussion	Alberto Martini, University of Brescia Ibrahim Abubakar, University College, London; Jacqueline Shea, Aeras; Hellewaere Gheslain, WHO Global TB Programme; Gerrit Churchyard, Aurum Institute; Thomas Scriba, University of Cape Town
17:05 – 17:20	Questions & Answers	
17:20 – 17:45	CLOSING PANEL	Eric Goody, UN Special Envoy on TB Stephen Lewis, AIDS Free World Phumee Talle, TB Trust Mario Raviglione, World Health Organisation

世界衛生組織照例在大會第一天，針對 2015 年相關的結核病資料進行報告（2016 的年報照例在會前十月 19 日上市），今年是 2035 年 20 年計畫的第一年（90% reduction of incidence TB），也是 2030 sustainable development goal (SDG) 永續發展的起始年（80% reduction of incidence TB）結核病與愛滋病雖同為聯合國 SDG 第三個目標 Good health and well-being，但在大會中，一再提到結核病仍擺脫不了，不容易受關注的命運。即使經濟學人在 2015 年二月發表減少結核病（reducing tuberculosis）是排名第六最有經濟效益的措施，國際上對於結核病的投資並不樂觀。因為經濟景氣持續不振，全球結核病相關資源降到谷底，需要更大膽和更創新的防治目標來爭取資源。

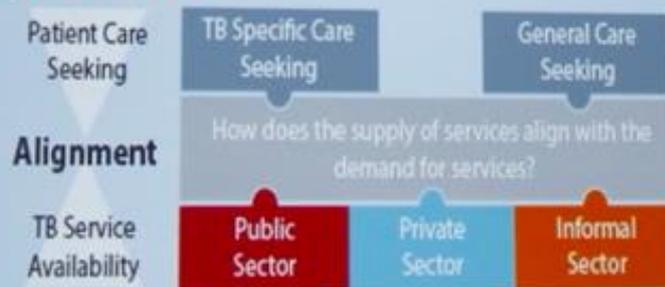


PROBLEM STATEMENT

Problem statement: Over 40% of estimated TB patients were not reported in 2015. Whether these patients ever received a diagnosis or appropriate treatment is not known.

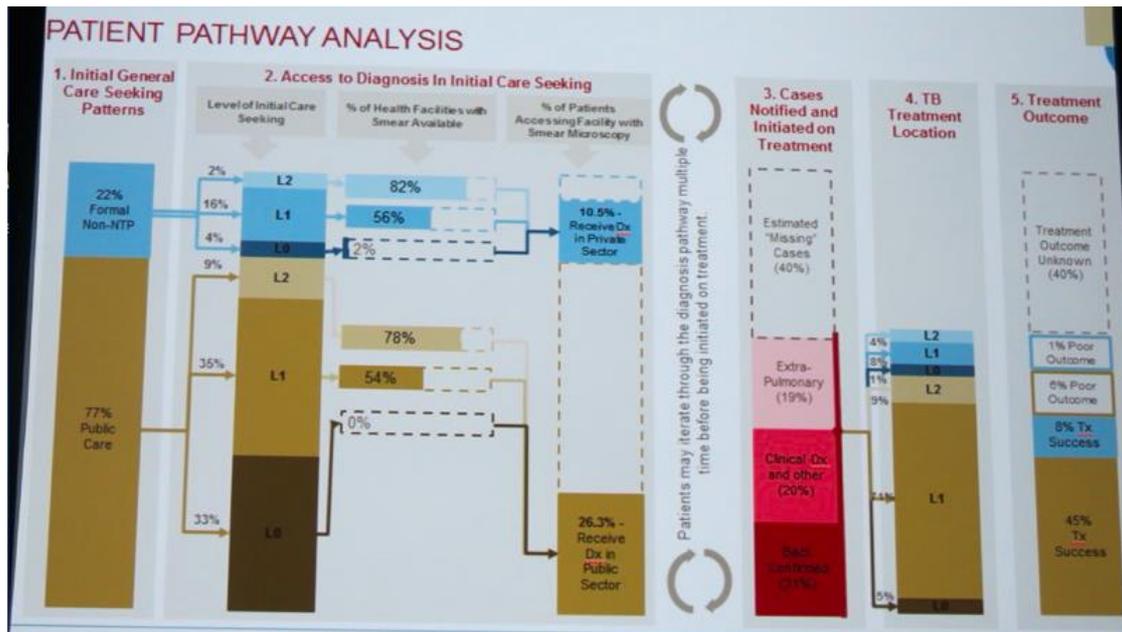
Reaching all TB patients: To reach all patients and avoid delays in diagnosis, treatment and cure, TB services must be available where patients seek care. Planning patient-centered care will require knowing more about how patients seek care and aligning the delivery of services to patient preferences.

Assessing Alignment



暨 2015 印尼的盛行率調查爆出大量隱藏病人為診斷的歷史教訓，印度也再度透過盛行率大調查，以及利用數位 x 光車及 Xpert 驗痰主動發現 (active case finding, ACF) 個案能力的提升，大幅度提升了通報的人數。因症就醫個案過去在印度，因為在私人醫療單位就醫而未能經由通報而被精確的掌握，印度在過去的兩年是金磚四國中，爭取到最多資源，得以進行公共衛生私人醫療合作平台 (public health mix platform, PPM platform)，將過去沒有辦法掌握的病人，透過免費的診斷及治療，成功增加治療人數的掌握。這也讓 2016 年年報全球結核病新案發生數，無從降低。

然而就慢性傳染病的觀點來說，ACF 以及完整的通報才是王道，才有機會進一步促進個案數的下降。在「瞭解自己國家的流行病學狀況」<know your epidemic> section，在菲律賓 joint program review 時領頭的 Pro. Christy Hanson，特別帶著大家剖析，從有症狀的病人怎麼進入一般醫療系統來尋求幫助、到怎麼在一般醫療體系導入可以得到結核病相關診斷資源的特定醫療機構、到公共衛生或者特定醫療機構如何做個案照顧及將病人牢牢抓住、病人後續怎麼樣能夠完成治療（比如說：能提供醫療照顧或者都治補藥的地點離病人有多遠、是生活日常就能夠到達或者必須請假失去工作地跋山涉水）最後完成治療。每個國家或區域，要透過這些分析，完整找到個案無法發現和完治的原因，並解決問題。



Mario, WHO 的 TB division head 也特別提到精準醫療 (precision medicine) 在結核病的意義，意味著我們會有更多全基因序列比對 (whole genome sequence)、藥物動力學 (PK/PD) 的研究、新藥的個人化醫療搭配 (individualized therapy)、各個不同結核病時期的新結核病疫苗的研發。

1 MILLION
children become ill with
TUBERCULOSIS (TB)
each year

140,000
children die from TB
EACH YEAR

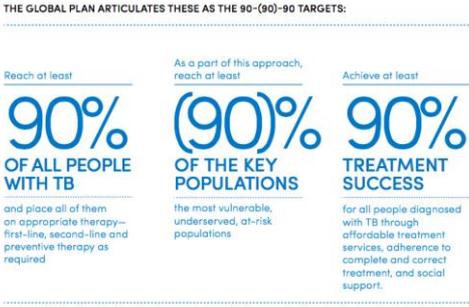


TB TREATMENT NOT CHILD-FRIENDLY
leading to poor health
outcomes and
development
of drug-resistance

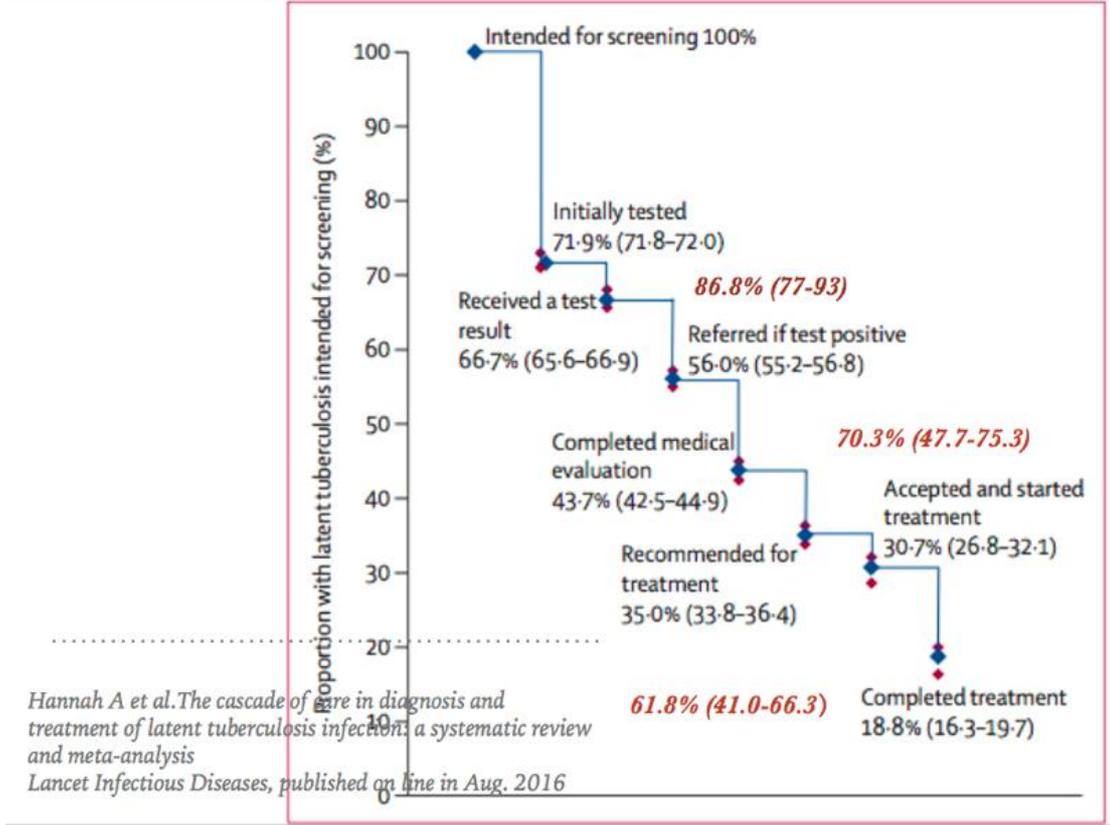
兒童結核病一年仍然有 1 百萬的發生數但 14 萬的兒童卻因此死亡，缺乏兒童友善的藥物，是造成抗藥性及不良後果的主要原因。由 TB Alliance 發展的兒童結核藥物可溶錠，今年也有亮眼的成績，已透過 Global Drug Facility，於今年年底前，將藥物提供給 27 個國家使用。很幸運地，台灣也在十月 26 號，已經正式完成該藥物的進口，預計將在 11 月中旬完成準備工作，提供給全國罹患兒童結核病的小小朋友使用。

THE PARADIGM SHIFT 2016-2020

Global Plan to End TB



Stop TB Partnership 在 Global Plan to End TB 的 paradigm shift 2016-2020 計劃中，闡釋了所謂的 People-centered global targets: 90-(90)-90 (跟愛滋病一樣提出 90-90-90 的策略)，也是引人關注的，但能不能在保守的 TB 界引起迴響，就不曉得了。所謂的 paradigm shift 意指: a time when the usual and accepted way of doing or thinking about something changes completely。一直以結核病都是趨近於保守，是否能夠有突破性地接受具創造力的能力，以至於在 2020 年能夠因此找到 90% 的病人、找到 90% 的主要族群、並且讓他們達到 90% 的成功治療率？



事實上,今年是世界衛生組織第一次,能夠預估只有 7% 小於五歲的兒童接觸者以及愛滋病感染者,需要且得到 LTBI 治療。來自義大利的學者 Alberto Mattelli 明確的指出,未來 LTBI 治療的方向,必須能夠用短或者是超級短的處方,來縮短需要治療的病人及開始治療之間的鴻溝 (引用之前 Lancet Infectious Disease 八月份那篇 meta-analysis 的 cascade)。這之間的鴻溝就像愛滋病的 90-90-90 一樣需要讓 cascade 每一步的障礙,被一樣地拆除,世界才能走向消除結核的 2035。

- 3 months of weekly isoniazid and rifapentine (3HP)
 - Persons at risk of developing TB, low-high TB incidence
 - PK studies in children and pregnant women
 - 3 months of daily isoniazid and rifampicin (3HR)
 - Adult immigrants/household contacts, Low TB incidence
 - 4 months of daily rifampicin (4R)
 - Persons at risk of developing TB, Low-high TB incidence
 - 1 month of daily isoniazid and rifapentine (1HP)
 - Adult PLWHIV, middle-high TB incidence
 - 1.5 months of daily rifapentine (1.5P)
 - Persons at risk of TB, low TB incidence
- 

在名為「短或者是超級短的 LTBI 處方」,除了台灣目前已經在用的 3HP 之外, 3HR/ 4R 也是被推薦的處方。針對愛滋感染者,也提出愛滋感染者一個月每天吃 HP (1HP) 以及 1.5 個月的每日 rifapentine (1.5 P) 兩種處方。另外也建議在 LTBI 治療的時候,切莫放牛吃草,提出有效率的都治計劃,演講中舉例:例如用遠距攝影機進行都治。也提出了三個 (TB-CHAMP、V-QUIN 及 PHONIX) 正在進行臨床實驗的,多重抗藥性結核病接觸者隨機分派治療實驗,主要是使用 levofloxacin (兒童劑型) levofloxacin (高劑量) 或 Delamanid, 初期的安全性和有效性,看起來都相當的令人振奮。

Optimizing LTBI treatment

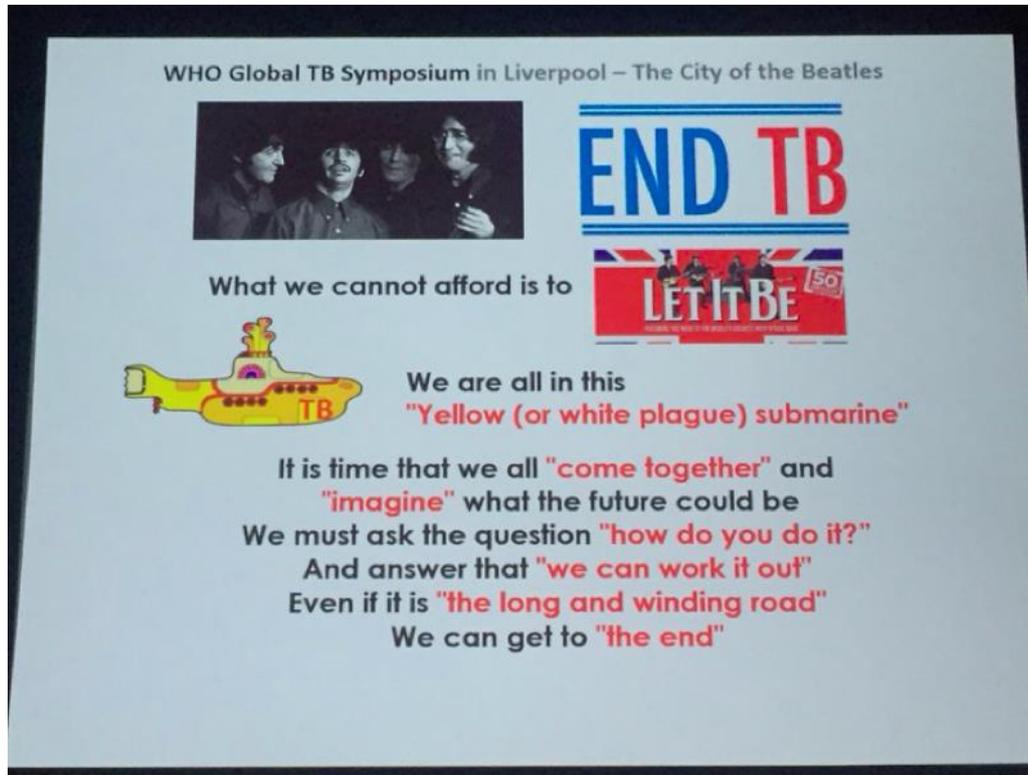
- Annual 3HP in all PLWHIV, mostly on ART
 - WHIP₃ TB (high burden countries)
- Annual 1HP in adult PLWHIV, including those on ART
 - (middle/high burden countries)
- 3HP targeted to HIV-uninfected and infected South African adults with a positive “correlate of risk” test
- Maximising adherence
 - Medication Event Reminder-Monitor Device (MERM)
 - WHIP₃ TB
 - PHOENIX MDR TB
- Video DOT



Trials of treatment for MDR TB infection

	TB-CHAMP	V-QUIN	PHOENIX
Intervention	LVF (paediatric dispersible tablet formulation) vs. placebo daily for 6 months	LVF vs placebo daily for 6 months	DLM vs INH daily for 26 weeks
Design	Cluster randomized; superiority Community-based	Cluster randomized; superiority Community-based	Cluster randomized; superiority
Target Population	0-5 years of age regardless of TST or HIV status	All ages (including infants < 6 mo), TST +	1. Children 0-5 yrs, HIV +, TST/IGRA + over 5 year olds
Assumptions	LVF decreases incidence from 7 to 3.5%; 80% power	LVF decreases incidence by 70% from 3% untreated; 80% power	DLM decreases incidence by 50% from 5% to 2.5%; 90% power
Sample size	788 HH 1565 contacts	1326 HH 2785 contacts	1726 HH 3452 contacts
Sites	South Africa	Viet Nam	ACTG & IMPAACT sites

英國衛生部 (NHE, National Health England) 的 TB head Ibrahim Abubakar 特別指出中度發生率的國家，是過去在會議中比較少著墨的；英國正是這樣的國家(台灣也是)。在推動 latent TB infection (LTBI) 治療的路上，怎麼選定推展的族群，出中度發生率的國家必須要依照自己的流病以及在地狀況，來量身訂作並排出先後順序進行，才比較有效且有用。



利物浦是披頭四的故鄉，所以Mario 不免俗的跟大家用披頭四的名曲，給結核病控制一個好兆頭！



PHUMEZA TISILE, SOUTH AFRICA

"The machines that can detect DR-TB in hours should be available world-wide so that everyone might have a chance of cure, in my case it took three weeks to get the TB results, by then I was so weak that I had to be hospitalized"

EVERY 18 SECONDS A PERSON DIES OF TB

TB PROOF?

www.facebook.com/TBproof | www.tbproof.org

JOIN THE CAMPAIGN TO #STEPUPFORTB

WHO Stop TB symposium在一位因為使用注射型kanamycin治療MDR-TB導致全聾的女孩現身說法，開啟IUATLD 接下來四天大會的序幕：

「沒有人應該因為接受治療而失聰，失聰並不是大部分的醫療人員可以理解的，其他人只想跟我大聲的說法試圖讓我聽到，即便是我早就已經用嘴巴告訴他們，我完全聽不見了！」

「只有耳鼻喉科醫師理解我，他們用寫的跟我交談，然後他們給我裝上助聽器，所以我今天可以站在這裡跟你們說，結核病人值得更安全的口服治療藥物，不要再因為任何經濟或者政治的因素，讓我們走向殘障的道路！那是不仁道！」

MDR-TB 'treatment'

- 1 week after MDR TB DOTS Rx
- Right hemiparesis couldn't walk TB meningitis
- Admitted - initial good response
 - 20 tablets
 - Daily painful injection
- Then **SILENCE!**

DO BETTER



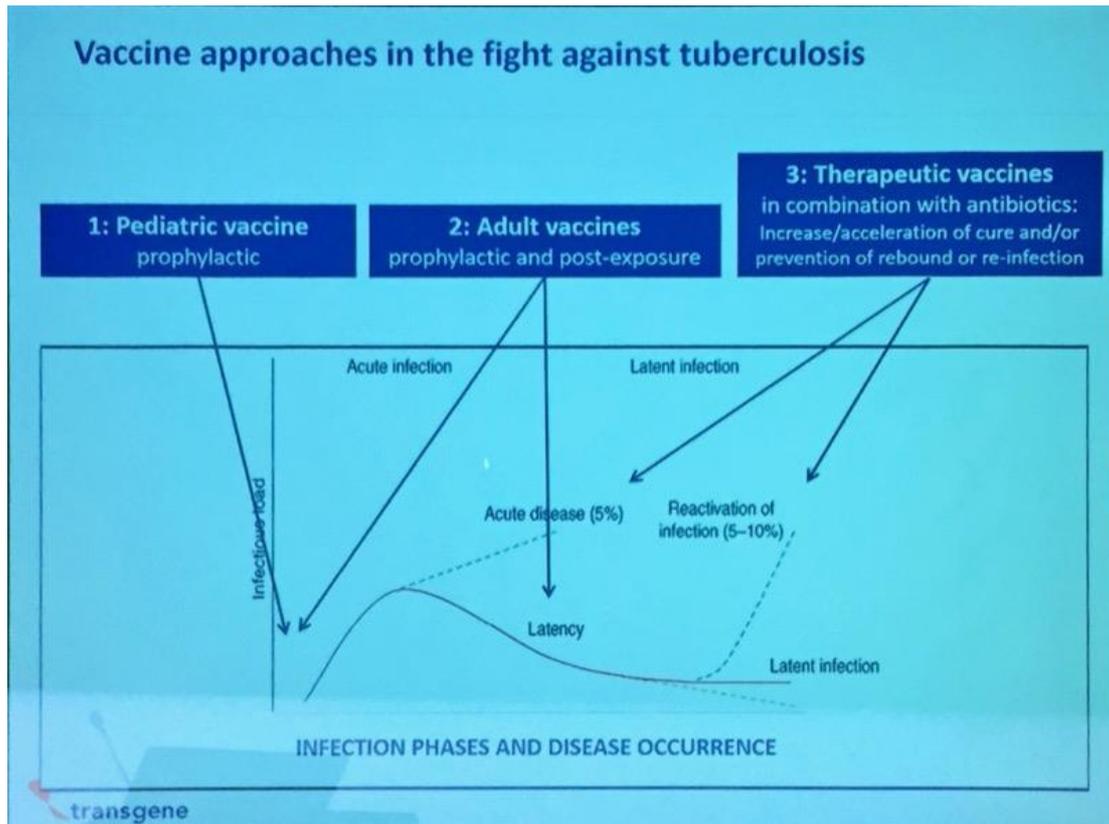
為了表達我們對他的支持，珮君醫師和品慧醫師特別和病人代表照相，並且表達對於她努力奔走的決心感到尊敬與支持。本次開會期間也有相當多機會由病人現身說法，包括在非法移民討論治療結核病的倫理問題，或者說全球化的趨勢下，流離失所的難民們、生病移工們，要如何得到妥善的照顧。



(2) 國際合作周邊會議

- Aeras stakeholder meeting
- PEETS study
- Magill University – 成人多重抗藥性結核病個人資料之系統回顧暨 INH mono-resistance 成人結核病研究

Aeras stakeholder meeting



Aeras stakeholder meeting 把關新疫苗的人聚在一起，由於疫苗開發的經費日益缺乏，結核病每年造成 200 億的經濟損失，而每年只需要 2.5 億經費來達成疫苗發展的目標，在 2010-2014 平均每年只由兩大金主捐贈 1.1 億的經費來發展新疫苗，是嚴重不足夠的。前次 Aeras 的科學首席顧問討論最多的是如何說服主管機關食品藥物管理單位，可以接受並提早過關的一些條件探討。這次主要討論的是新結核病疫苗不但打算預防感染、預防疾病、還希望能夠有治療的效果 (therapeutic vaccine)。這想法倒是不新奇，目前在癌症的領域方興未艾。但在結核病的領域，一支在發病後使用的疫苗，可能可以幫助對抗日益猖獗的抗藥性問題。

整個議程的安排，先講目標、研究發展的近況、政治人物民意代表座談、非政府組織及受試者團體來座談，讓每個參與的人都有機會表達自己，在發展新疫苗的路上，可以在疫苗的研發、臨床試驗的招募、收案完成臨床試驗的過程，都

能順利且平穩，期待新結核疫苗到來的那天。首先先分享一支 CF= The Urgent Need for TB Vaccine, Engage! 網址在 <https://www.youtube.com/watch?v=2vrQYMfnors>



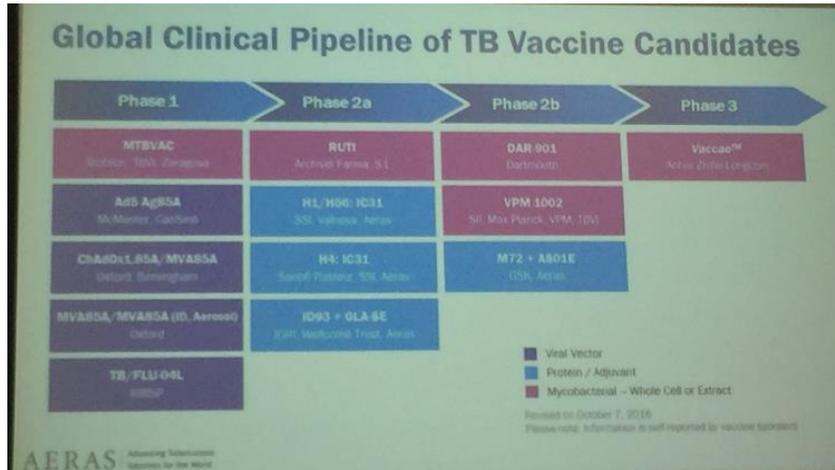
The Urgent Need for TB Vaccines - Engage!



觀看次數：1,583

科學上的研究和發現固然重要，缺乏好的議題和願景，有可能完全沒有金主，願意將資源投入新結核病疫苗的開發，目前 H56 沒有資金就無法前進。Stop TB Partnership 的 Lucica 說了一段感性的話，「倘若我們做結核病，自己不團結，當金主問你，發展疫苗有沒有用；你為了自己的研究經費，跟金主們說，那根本是不可能的事情，那疫苗就永遠別想被發明了！」

為了全力發展新疫苗甚至新的皮膚結核菌素，丹麥 SSI 廠的週期性缺貨，已經成常態。但是青黃不接的現在，卡介苗的角色和功能，也一再的被提到。不論是美國哈佛團隊和巴西團隊，仍然不停地再進行卡介苗的動物實驗及小學時期追加卡介苗等長期追蹤，試圖了解卡介苗對人體帶來的免疫能力，好讓我們再進行新的結核病疫苗研究有更迅速的進展。



接下來特別詳細介紹正在臨床試驗二期的3支 Aeras 支持的 protein-adjuvant 疫苗 (藍色) :

Clinical Trial: H4:IC31 Phase 2 POI Trial

Overview

Vaccine Sponsor: Sanofi Pasteur
Development Partners: SSI, Aeras, Valneva
Platform: Recombinant fusion protein

- Ag85B
- TB 10.4
- Adjuvant: IC31 adjuvant

Enrollment: 990

Proof of Concept:

- Phase 2 POI study to evaluate safety, efficacy and immunogenicity

Population:

- QFT-negative adolescents (aged 12 – 17)
- Western Cape, South Africa (SATVI)
- High risk of infection (~10% per year)

3 Study Arms:

- H4:IC31
- BCG revaccination
- Placebo (saline)

AERAS Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

Clinical Trial: H4:IC31 Phase 2 POI Trial

Trial Design

Primary Objectives:

- Safety; POI

Dosing:

- H4:IC31 – 2 doses, 56 days apart
- BCG – one dose

Design:

- Randomized, part'ly blinded (BCG open label)

Primary Efficacy Assessment:

- > 64 QFT conv's; 15 mos median follow up

Sites:

- SATVI
- Desmond Tutu HIV Foundation (Emavundleni/ Crossroads)

Key Dates/Milestones:

- First vaccination: March 2014
- Last vaccination: July 2015
- Final analysis: Expected early 2018

AERAS Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

H4:IC31 內含之 antigen 為 Ag58B, TB10.4 以及 IC31 佐劑 (T cell 刺激, TLR9 agonist, 由 Valneva 擁有); 主要是針對每年約有 10% 感染率的高傳染率國家中, 尚未被感染的青少年, 進行避免感染的研究。這個研究目前在南非的 Western cape 由 SAVTI 進行: 分成三個 arms, 除了 H4:IC31 (兩個 doses, 間隔 56 天), 另

外兩個 arms 為卡介苗再接種 1 dose 及生理食鹽水偽藥。主要是一個 open label，部分雙盲的 prevent of infection (POI) 設計看新疫苗是否安全有效並能產生足夠的免疫力。預計 primary efficacy assessment 為 >64 QFT 陽轉，且有 15 個月追蹤。預計在 2018 年初可以有結果，結果可以看 H4:IC31 是否有效之外，萬一失敗同時也可以看看 BCG booster 在高傳染區的效果如何。

Clinical Trial: M72/AS01_E | **Phase 2b Trial**

Overview

Vaccine Sponsor: GSK
Development Partner: Aeras
Platform:
 Recombinant fusion protein
 - Mtb32a, Mtb39a
Adjuvant:
 - AS01_E: liposomes, MPL and QS21

Primary Objective:
POD

Population:

- HIV-, QFT+ adults in South Africa, Kenya, Zambia
- Aged 18 - 50

Enrollment: 3573 (completed)
Final Data Expected: early 2019

Proof of Concept:
Phase 2b study to evaluate safety, efficacy and immunogenicity

ERAS Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

Clinical Trial: M72/AS01_E | **Phase 2b Trial**

Trial Design

Dose/Regimen:
2 doses, 30 days apart

Design:
Randomized, Double blind, placebo controlled; endpoint driven

Primary Efficacy Assessment:
21 cases of pulmonary TB; 3 years follow up per subject

11 Sites:

- Aurum Institute, Be Part, CIDRI, CIDRZ, KEMRI, PHRU, SATVI, Setshaba Research Center, TASK Applied Science, Zambart

Key Dates/Milestones:

- First vaccination: August 2014
- Last vaccination: November 2015 (3-year follow up; extension possible)
- Primary analysis: Expected mid 2017
- Final analysis: Expected early 2019

AERAS Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

另一支為 M72/AS01E 內含之 antigen 為 Mtb32a Mtb39a recombinant fusion protein，以及 AS01E 佐劑（Liposomes, MPL & QS21）；主要是針對 18-50 歲，QFT + 但尚未被感染 HIV 的成人，進行避免發病的研究。這個研究已完成南非、肯亞及尚比亞的 3573 收案：兩個 doses，間隔 30 天）；主要是一個雙盲 Prevent of Disease (POD) 設計看新疫苗是否安全有效地預防發病。預計 primary efficacy assessment 為 21 位發病，要完成 3 年追蹤，預計在 2019 年初可以有結果。

Vaccine Candidate: H56:IC31

Overview

Vaccine Sponsor: Statens Serum Institut
Development Partners: Aeras, Valneva

Platform: Recombinant fusion protein

- Ag85B (mycolyl transferase)
- ESAT-6 (important Mtb virulence factor, cytolysin)
- Rv2660c (latency antigen; function unknown)

Adjuvant: IC31

- T-cell stimulator
- TLR9 agonist
- Licensed from Valneva

AERAS Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

H56:IC31 內含之 antigen 為 Ag58B (mycolyl transferase), ESAT-6 (important Mtb virulence factor, cytolysin), Rv2660c (latency antigen 功能不明) 以及 IC31 佐劑；

H56 Controls Infection Early Post-Challenge

PET/CT in cynomolgus macaque, low-dose challenge model (preliminary data)



在過去 cynomolgus macaque 動物實驗顯示已經發病的靈長類經過兩劑疫苗可以在影像學看不到原來的病灶，相當於是治療型疫苗。目前其實是 phase 2 POI Pre-POC 臨床試驗即將於 2017 Q1 開始收案，預計收案 1400 位，進行避免感染及避免發病的研究。這個研究預計在南非以及坦尚尼亞進行。

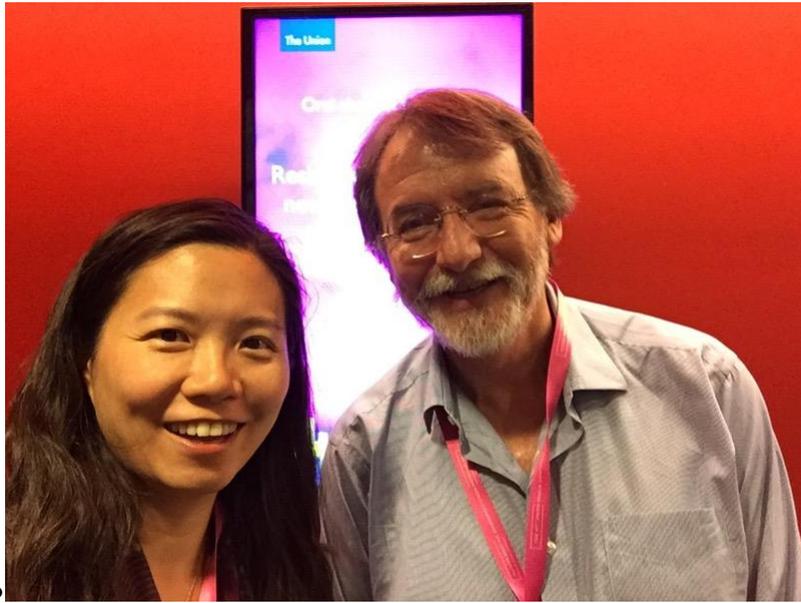
Vaccine Candidate: H56:IC31

Development Status, Points of Interest

- Phase 1, Phase 2a trials: acceptable safety and immunogenicity; dose identified - South Africa
- Funded for Phase 2 POI Pre-POC trial
 - Q1 2017
 - Clinical trial sites: Tanzania and South Africa
 - 1400 participants
- Will compare to state-of-art NHP, low dose challenge model (with early PET/CT endpoint); will assess model's ability to predict human results
- Indication: POD in uninfected individuals and those with LTBI

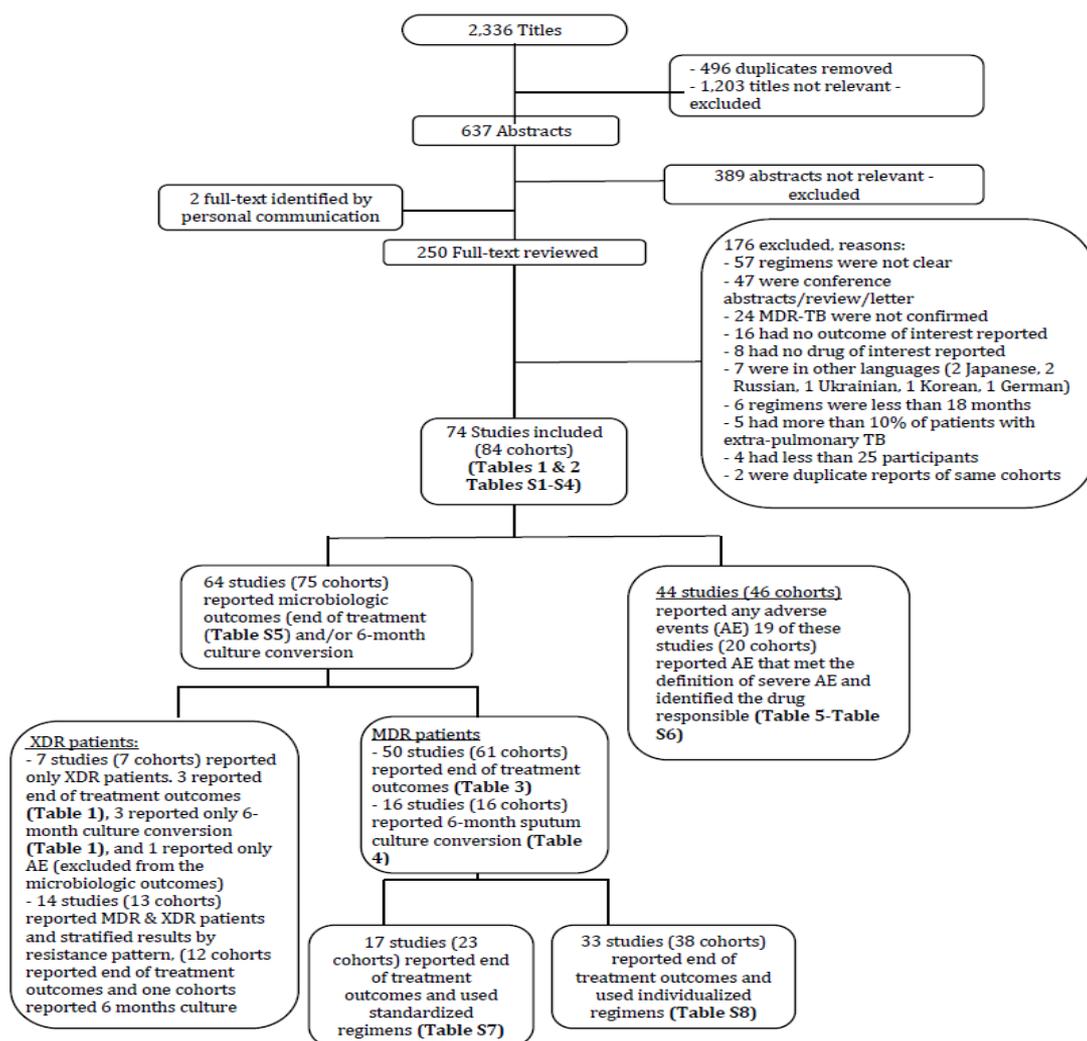
PEETS study

美國 CDC 主持的 PEETS 研究，台灣有加入，在本次會議中，雖然沒有太多新資訊，主要還是實驗室的合作與產出 MDR-TB 個案在治療中產生抗藥性的追蹤，台灣由周博士擔任座長，美國 CDC 之前在馬尼拉執行九個月短程 MDR-TB 處方的 Kurbatova, Ekaterina 擔任講者介紹整個國際合作架構；Peter 特別強調，跟 MDR-TB 病人預後最有關係的，其實是在治療過程中有效藥物的種類，而不是使用藥物的所有總類。



Magill University – 成人多重抗藥性結核病個人資料之系統回顧暨 INH mono-resistance 成人結核病研究

因為過去發表在 plos one 的 600 位病人資料被 Dick Menzies 在 Magill University 的研究團隊搜尋到，珮君醫師受邀加入 Magill University 在全球進行的「成人多重抗藥性結核病個人資料之系統回顧」研究。在合作過程中，珮君醫師建議 Dr. Menzies 仿照南非 Desmond Tutu Center 在全球進行的兒童多重抗藥性結核病系統回顧，來個研究會議。



利用 Side meeting 的機會，Magill University 團隊向參加的研究者報告，「成人多重抗藥性結核病個人資料之系統回顧」目前數據蒐集的進度，以及未來合作的方向。當然蒐集副作用監測還是最好用前瞻性的方式來做，會比回溯性要來的優良。台灣未來使用新藥或者高劑量的老藥，亦會採用科技計畫方式達到主動監測副作用（aDSM）的目的。同場另外一個研究「INH mono-resistance 成人結核

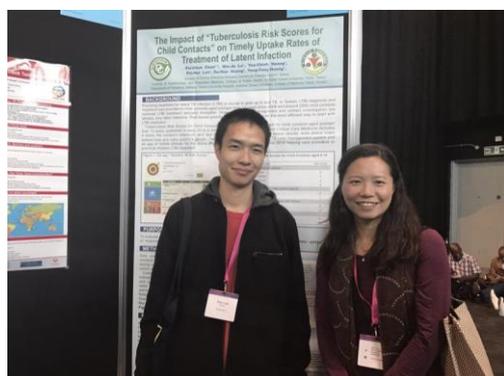
病研究」由王振源醫師代表簡榮彥醫師團隊出席，也代表台灣的發表文獻受到重視的程度。

「成人多重抗藥性結核病個人資料之系統回顧」是一個由 CDC/ATS/IDSA/ERS 支持的系統性回顧，有鑒於 WHO Guidelines Development Group 2015 年為了 update 2011 年的 DR-TB Guidelines，發現透過 74 篇文獻資料的回顧，仍無法解開我們對抗藥性病人治療細節上的無知。故此次新一輪的 Individual Patient Data study 蒐集的資料對象為 2009-2015 所有發表過的 MDRTB 研究，總共 41 篇文獻，11,302 位病人的資料要整理。

The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB - (members in alphabetic order)

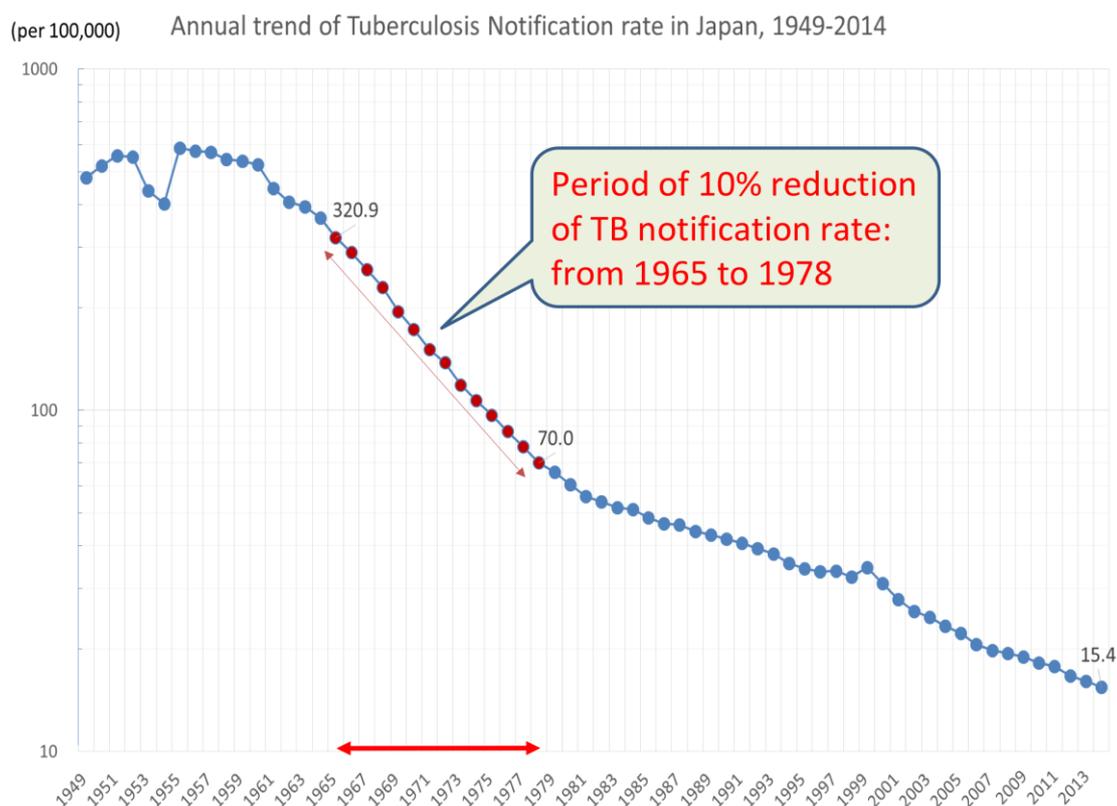
Nafees Ahmad, Shama Desai Ahuja, Onno W Akkerman, Jan Wilem C Alffenaar, Laura Anderson, Parvaneh Baghaei, Didi Bang, Clifton E. Barry, Pennan Barry, Mayara Bastos, Digamber Behera, Andrea Benedetti, Martin Boeree, Maryline Bonnet, Sarah Brode, James C.M. Brust, Geisa Fregona Carlesso, Peter Cegielski, Rosella Centis, Pei-Chun Chan, Edward D Chan, Kwok-Chiu Chang, Macarthur Charles, Andra Cirule, Lia D'Ambrosio, Gerard de Vries, Keertan Dheda, Aliasgar Esmail, Jennifer Flood, Gregory Fox, Medea Gegia, Marcela Gler, Lorenzo Guglielmetti, Timothy H Holtz, Jennifer Hughes, Petros Isaakidis, Leah G Jarlsberg, Russell R. Kempker, Salmaan Keshavjee, Faiz Ahmad Khan, Maia Kipiani, Serena Patricia Koenig, Won-Jung Koh, Afranio Kritski, Liga Kuksa, Charlotte L. Kvasnovsky, Nakwon Kwak, Zhiyi (Tommy) Lan, Christoph Lange, Rafael Laniado-Laborin, Vaira Leimane, Chi Chiu Leung, Eric Leung, Phil Lowenthal, Ethel Maciel, Suzanne M. Marks, Sundari Mase, Jachym Mathilde, Dick Menzies, Giovanni B. Migliori, Vladimir Milanov, Ann C Miller, Carole Mitnick, Chawangwa Modongo, Ignacio Monedero, Payam Nahid, Norbert Ndjeka, Max R. O'Donnell, Nesri Padayatchi, Domingo Palmero, Jean Pape, Laura Jean Podewils, Vija Riekstina, Jérôme Robert, Maria Rodriguez, Barbara Seaworth, Kwonjune J Seung, Tae Sun Shim, Rupak Singla, Sarah E. Smith, Giovanni Sotgiu, Ganzaya Sukhbaatar, Payam Tabarsi, Simon Tiberi, Anete Trajman, Lisa Trieu, Zarir F. Udawadia, Tjip S van der Werf, Piret Viiklepp, Stalz Charles Vilbrun, Katey Walsh, Janice Westenhause, Wing Wai Yew, Jae-Joon Yim, Yale University Open Data Access (YODA) Project, Nicola M Zetola, Matteo Zignol

台灣因為多重抗藥性結核病的資料完整，在研究期間貢獻 651 位個案供研究。研究群過去信件往來，這次可以與大家相聚，並與其他結核病專家共聚一堂。以上是這個多重抗藥性研究群名單。Dr. Menzies 的助理也來海報現場，了解台灣結核病相關研究的發展。



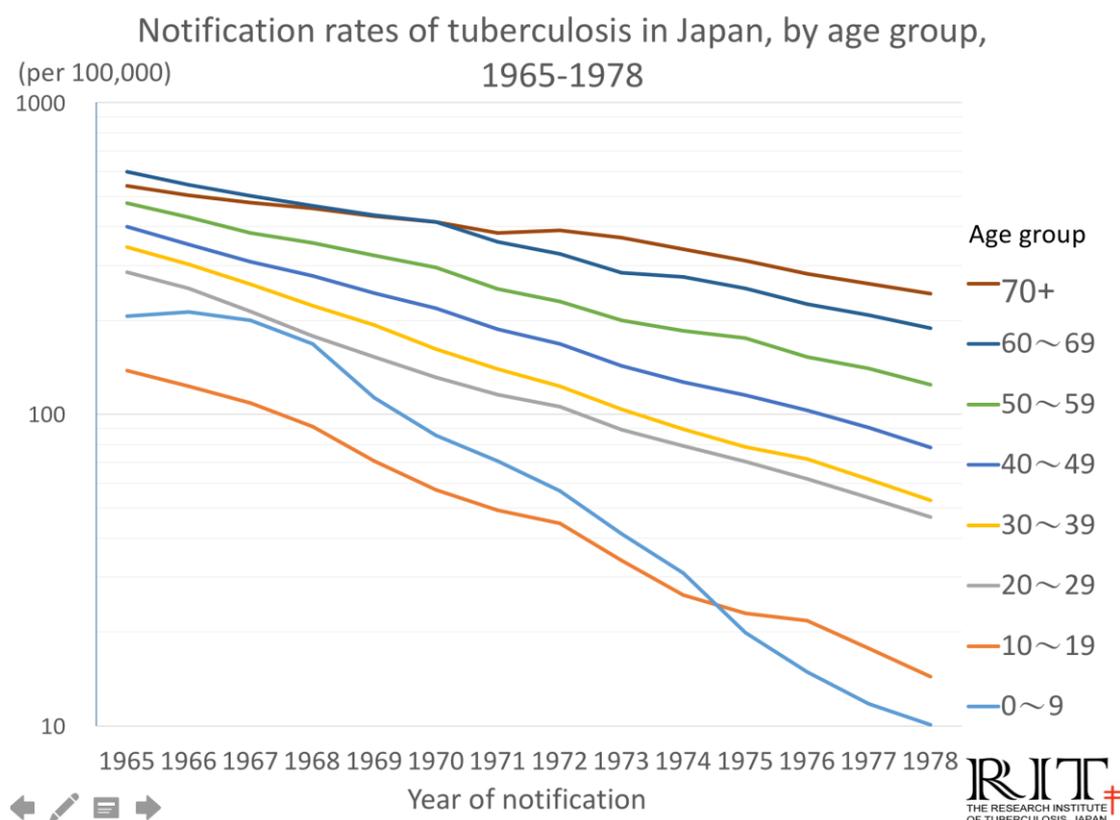
(3) 如何達到每年下降 10% 發生率的成功故事 (Workshop)

在眾多的 workshop 裏頭，Workshop: What brought about a 10% annual decline in TB incidence 在這個 workshop 中由日本，英國及北美來分享過去如何達到每年下降 10% 發生率的成功故事。相當有意思，在此特別介紹一下。



日本在二次大戰期間的結核病死亡率達到高峰，但在戰後，其 T B 死亡率也和歐美等國隨時間而下降。而結核病發生率則是在 1965-1978 之間，由 320 降到 70/100,000, 降幅達到平均每年下降 10%，這也是日本結核病發生率下降最快速的一個時期。盛行率調查顯示從 1953 的 3.4% 降到 1973 年 0.7%，估計年感染率在 1965-75 間平均每年下降 17%。日本的報告非常詳細，從立法政策，醫療體系和社區的角度，將預防感染，減少從感染到發病，如何主動發現個案以及治療照護均做了介紹。重點包含：在 1974 年以前即對新生兒，及三十歲以下 T S T 陰性者即每年接種卡介苗，1974 年起對於 15 歲以下的近期感染給予 I P T，並且在 1955 年起所有年齡層(除了學齡前兒童)進行免費 mass chest radiography screening, 篩檢量在 1965-75 之間達到高峰，case detection rate 則由 0.14%-0.048% 逐步下降。當時有給予結核病診治醫師津貼和在各地 health center(保健所)每兩週進行 T B

委員會病審。因此日本的 general practitioners (GPs)也普遍有病人出現呼吸道症狀要想到 T B，要進行 C X R 或轉介到醫院進行 C X R 檢查的概念。而在 1951 年 TB Control Act 實行後，病人住院不需付費，費用由中央和地方政府分擔，細菌學陽性或開洞的病人均住院治療，而日本的病人也傾向會住院到完治。



西歐的發生率下降，推測可能和生活環境改善(戰後 slums clearance) (換氣增加以及擁擠的環境減少)，以及治療活動性個案及治療潛伏結核感染，使得發生率下降。但這些因子對於族群造成的的 impact 不易明確發現。

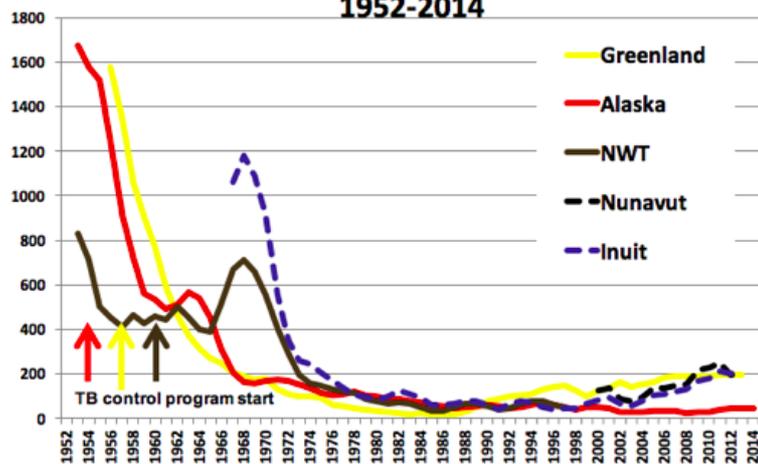
北美的經驗則是由加拿大的 Dr. Fanning 分享愛斯基摩人的 T B control history. 愛斯基摩人可分為加拿大北部，阿拉斯加，以及 Greenland 三部分。當 1950 年代 T B control program 在這三地展開，除了 Alaska 讓病人在社區中治療，另兩區都將病人移動至 sanatorium. 並且搭配大規模的 mass screening. 基本上三地的 T B 發生率均顯著下降。但唯有阿拉斯加持續進行 contact tracing (一個指標追蹤 8 到 11 位接觸者)並持續進行潛伏結核感染治療，因此並未出現像 Greenland 以及 NWT 反彈。

Arctic TB control Programs, 1950-75

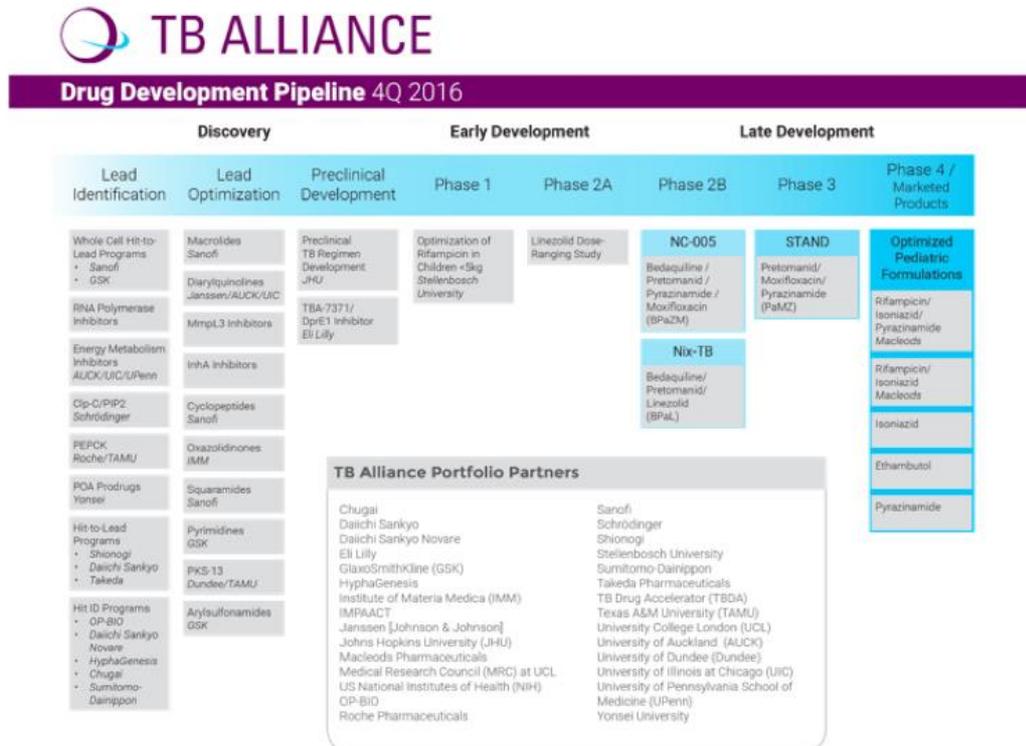
Country pop'n	NWT Canada/ 8000	Alaska 1960 /22,000	Greenland 1951 22,700
Drug treatment	1949 S, then HPS	1948 S; HPS	1951-58, (3745)
Xray survey	Sporadic until 1960s	Began 1937, mass '48	1955
Hosp'n	Southern Sans 'til 1970	From 1939, excess south, 1953 ambulatory	Nuuk san '55; 12% Pop'n to Denmark '65
Diagnostic Xray	since 1955, annual	1954 annual	mass miniature /yr
Bacteriology	1968 all suspect cases	abnormal Xray	suspicious Xray, micos local, culture Den'k
TST	larger reactions assumed TB	Comstock skin test surveys, 49-70	not used because of BCG, recent IGRA
BCG	1940s, universal from 1959-90, now only endemic communities	1949-53 trial in 3000 although protective, d/c d/c '90, restart 96	since 1949, all from '55:
Treatment of LTBI	Recommended, no records	prophylaxis since '58 Now 8-11/case	Little used
health workers	Some community workers, southern nurses	Community health Aid program CHAP, strong	Little, most from Denmark, short stay

Experiences in North America (2)

TB Rate per 100,00 (3 yr moving avg), 1952-2014



(4) TB alliance 是目前全球藥物臨床試驗最重要的夥伴，針對縮短一般結核病及多重抗藥性結核病的藥物處方，在進行臨床試驗。相關的臨床試驗如下：

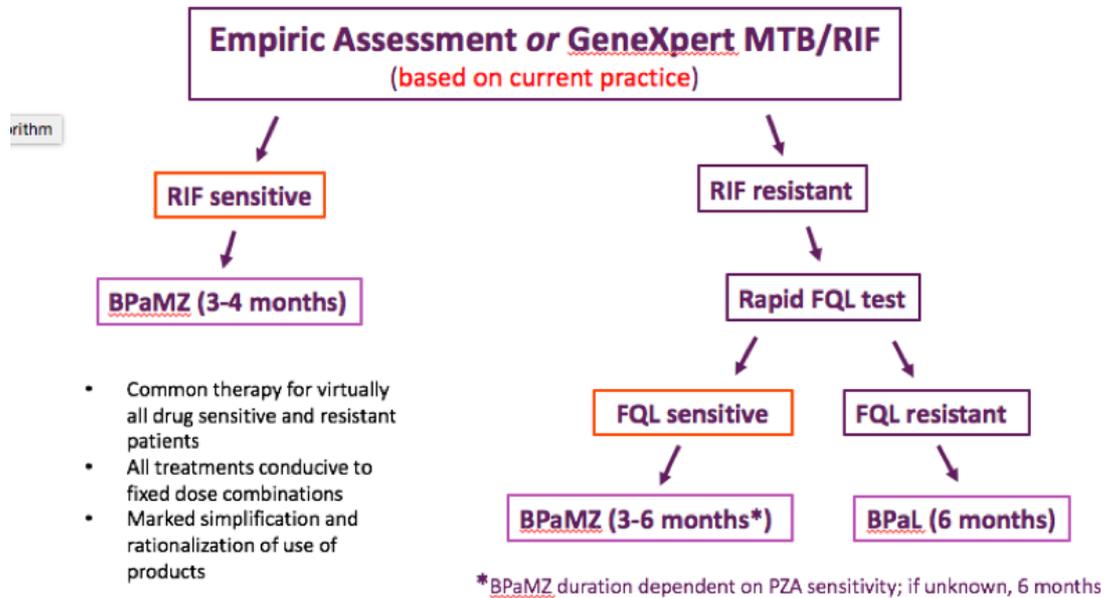


TB Therapy – a Novel Paradigm



等會要介紹的兩個 trials 以及衍生出來的改變，不過未來希望可以有下列的理想境界：

Potential Therapeutic Algorithm



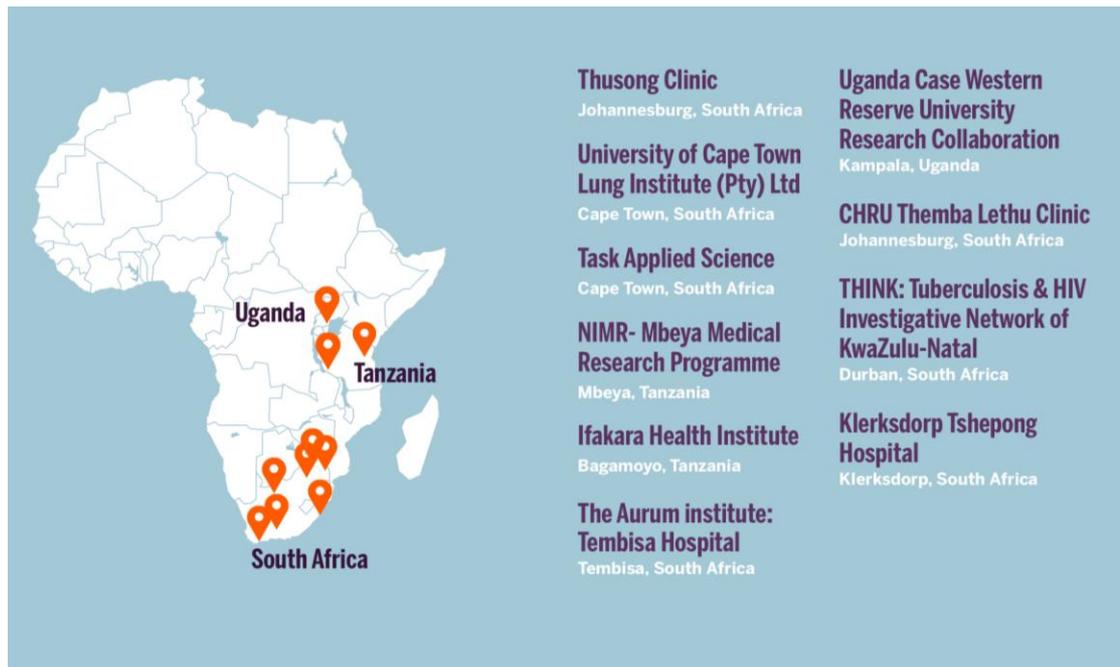
短而有效副作用少的處方，對於整體結核病控制有數個優點：

Benefits of New Regimens

Positive impacts of new treatments are wide-reaching and multi-faceted



Novel regimens can simplify TB treatment, facilitate its scale-up, and reduce its burden on health systems



目前看好的有 NC-005: Testing Combinations of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin and Pyrazinamide (BPaMZ) 全球有三個國家在進行臨床試驗。 Pretomanid 簡稱 Pa.

Mouse Relapse Data

	M1.5 (+3)	M2 (+3)	M3 (+3)	M4 (+3)	M5 (+3)
RHZ				10/15	2/15
Pa ₅₀ MZ				6/14	0/14
<u>PaMZ</u>			10/14	3/15	
<u>BPaM</u>			2/15	0/14	
<u>BPaZ</u>	13/14	0/15	0/15		
<u>BPaMZ</u>	3/15	0/15	0/15		

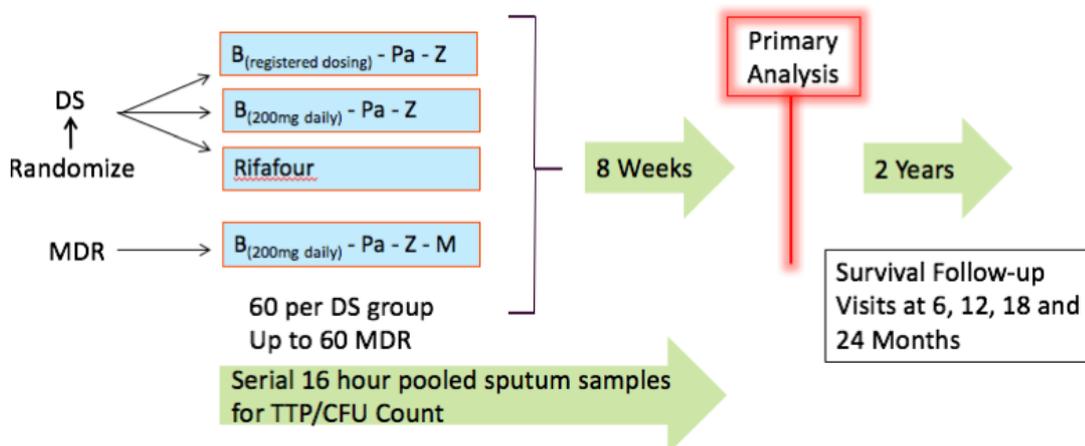
Rank order: BPaMZ > BPaZ > BPaM > PaMZ > RHZ

在老鼠的實驗中知道，所有的處方的有效性是如上述排列的，所以在人的臨床試驗，設計上也是以動物實驗的結果為基礎。

NC-005 – 8 week SSCC Study of BPaMZ

B, Pa, M, and Z containing regimens

Participants with newly diagnosed smear positive DS- and MDR-TB



Z=pyrazinamide (1500mg daily), M = moxifloxacin 400mg daily, Pa = pretomanid 200mg daily, B_(registered dosing) = bedaquiline 400mg for 14 days then 200mg three times a week, B_(200mg daily) = bedaquiline 200mg daily

如果是非 MDR-TB 就隨機分派使用上述三種處方（其中一組為 HERZ, 另兩組為 BPaZ, 只是劑量不同），若為 MDR-TB 則使用 BPzMZ，八週後追蹤達 24 個月。

NC-005 Key Demographics

Safety Analysis Population

	B(loading)PaZ	B(200mg)PaZ	BPaMZ (MDR)	HRZE
Randomized (n)	59	60	60	61
Mean Age	35	34	34	33
Male (%)	76	80	72	75
Mean Weight (kg)	56	54	51	53
HIV + (%)	14	17	42	16
PZA Resistant* n(%)	2 (3.4)	3 (5.0)	21 (36)	2 (3.3)

* Based on pncA Sequencing

目前初步分組結果和各組收案的基本資料如上，年齡普遍年輕且男性居多，愛滋帶原的比例在 MDR-TB 組是比較高的，其中利用 pncA sequencing 測出有 PZA 抗藥的部分也拉出來整理供參考，可比較的三個 arms，PZA 抗藥狀況是類似的。

BA_{TTP}(0-56)

Primary Endpoint For Study (Overnight Sputum)

	Overnight Sputum	Spot Sputum
B(loading)PaZ	4.9*	4.7
B(200mg)PaZ	5.2*	4.7
BPaMZ (MDR)	5.3*	5.3
HRZE control	4.0	4.3

Bactericidal activity of log(TTP) over Day 0 to Day 56 expressed as daily percent change in TTP from Day 0 to Day 56

*Statistically significant vs HRZE

Percent of Patients Culture Negative at 2 Months

Kaplan-Meyer Analysis

	Liquid Culture		Solid Culture	
	Overnight	Spot	Overnight	Spot
B(loading)PaZ	66%	84%*	89%	88%*
B(200mg)PaZ	75%*	79%	84%	92%*
BPaMZ (MDR) Z-sensitive	96%*	89%*	100%*	97%*
HRZE control	51%	63%	86%	79%

*Statistically significant vs HRZE

Primary end point 是清晨第一口痰在前兩個月的培養陰轉，顯然留痰在各組都做得很整齊，而陰轉的情況不論在 DS 組或者 MDR-TB 組都表現得很不錯，一來比傳統 HERZ 快陰轉二來在 MDR-TB 陰轉甚至比 DS 來得更優秀。這個研究還針對 overnight sputum (primary end point) 與 spot sputum 以及 liquid / solid culture 進行 subgroup analysis。

BA(0-56) in MDR Patients

	Liquid Culture	Solid Culture
BPzMZ (MDR)		
Z-sensitive	5.3	0.19
Z-resistant (BPzM)	4.8	0.18
Reference:		
HRZE control	4.0	0.12

Time to Culture Negativity in MDR-TB Patients

Hazard Ratio

MDR Patients	Hazard Ratio
BPzMZ: Z-susceptible vs Z-resistant (Liquid)	1.7* (1.0 – 3.0)
BPzMZ: Z-susceptible vs Z-resistant (Solid)	0.9 (0.5 - 1.5)

*P = 0.048

由 time to conversion 分析，可見利用 liquid culture，可分辨出 PZA 敏感或者抗藥時，這個 BPzMZ 處方在兩者之間，會有 culture conversion 時間上的差異。不過最終這個臨床試驗還是要看 BPzMZ 如果使用在無法得知 PZA 抗藥的落後國家是否可以成為一線有效對付 MDR-TB 病人的標準處方，故耐心等待試驗追蹤滿兩年的復發結果，才是重點，conversion 的速度是參考用。

安全性當然也是我們關心超級短處方的重點，看起來嚴重不良反應，維持在 7% 以下，而嚴重不良反應造成死亡，維持在 1-2%，需要更細部的分析，此外有些較少見的副作用，目前的樣本數不足以偵測這類副作用，也還待觀察。

NC-005 Key Safety Findings

Safety Analysis Population

	B(loading)PaZ	B(200mg)PaZ	BPaMZ (MDR)	HRZE
Randomized (n)	59	60	60	61
n(%) with at least one treatment-emergent* AE	50 (84.7)	45 (75.0)	57 (95.0)	44 (72.1)
n(%) with at least one treatment-emergent* SAE	4 (6.8)	3 (5.0)	4 (6.7)	4 (6.6)
n(%) with at least one treatment-emergent* AE leading to death	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.6)
n(%) all deaths	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.0)	1 (1.6)

*Treatment-emergent: events which started or worsened on or after the first study drug administration up to and including the Day 70 Follow-up visit (or up to and including 14 days after last study drug administration for subjects not having the Day 70 Follow-up visit).

Treatment Emergent LFT Abnormalities

Percent of Subjects; Safety Analysis Population

	AST or ALT > 3x ULN	AST or ALT > 10x ULN
B(loading)PaZ	10.3%	5.2%
B(200mg)PaZ	6.7%	5.0%
BPaMZ (MDR)	8.3%	1.7%
HRZE control	4.9%	1.6%

Change From Baseline in QTcF Interval

Tukey HSD Analysis

	Mean Change (msec)	95% Confidence Interval
B(loading)PaZ	21.9	18.2 – 25.7
B(200mg)PaZ	20.4	15.1 - 25.7
BPaMZ (MDR)	21.9	18.7 – 25.0
HRZE control	10.2	7.0 – 13.4

在 DS 組，超過 3 倍和 10 倍以上的肝功能缺失，明顯較傳統處方高出許多，高達 5% 的肝功能問題，在亞洲國家可能會更高；至於 MDR-TB 組，反而在 10

倍以上的不正常肝功能只有 1.7%，要再更大的 sample size 才比較穩定。使用 Turkey HSD 方式做延長 QTc 的分析，由於 Bedaquiline 與 Moxifloxacin (Pretomanid) 皆有延長 QTc 的現象，目前沒有觀察到意外死亡或者超過 500 msec 的延長。結論供大家參考：

Preliminary Conclusions

- **BPaZ and BPaMZ active and well tolerated**
 - **BPaMZ > BPaZ > PaMZ > HRZE** in both clinical and preclinical data
- **BPaMZ appears to be markedly superior to HRZE in terms of time to cure**
 - **Additional advantages over both PaMZ and BPaZ in MDR:**
 - Patients with Z resistance can be treated
 - Rapid DST for Z not needed, DST for Z not needed at all in some algorithms
- **B(200mg) appears at least as active and safe as B(labeled dose)**
- **BPaMZ in particular appears advantaged and worthy of progressing**

The BPaL Regimen

- **Bedaquiline**
- **Pretomanid**
- **Linezolid**

Daniel Everitt
VP and Senior Medical Officer
TB Alliance

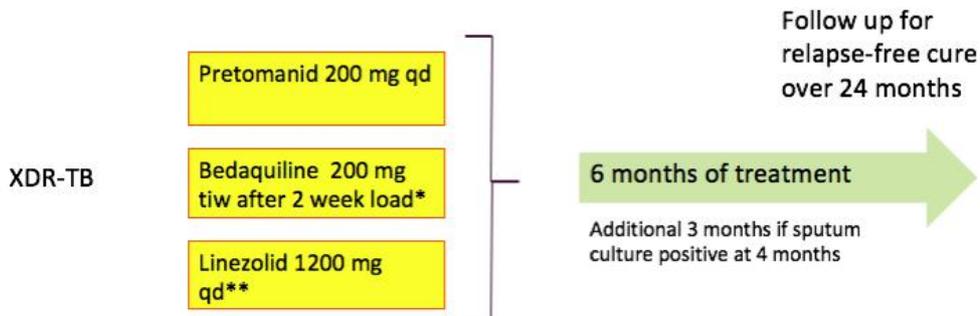
October 27, 2016
Liverpool, United Kingdom



另一個處方則是 Nix TB，BPaL (也就是 Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid)。

Nix-TB Pilot Phase 3 Trial in XDR-TB

Patients with XDR-TB, Pre-XDR-TB or who have failed or are intolerant to MDR-TB Treatment



**Just amended from 600 mg bid strategy

Sites:

Sizwe Hospital, Johannesburg, South Africa
Brooklyn Chest Hospital, Cape Town, South Africa

對象是 pre-XDR-TB, XDR-TB 以及無法耐受處方的 MDR-TB 病人，以六個月為治療期成，但若是沒有陰轉可延長 3 個月，研究地點在南非。六個月後，追蹤需達 24 個月。不過因為收案可供分析僅僅 15 位，相關的資料附給大家都知道。

Participants Included in the Interim Analysis

Total enrolled and received study drug = 15

Key Demographics	
Age (Min; Max)	Mean = 33 (20-52)
Gender	Female – 33%, Male – 67%
Race	Black – 87% Mixed – 13%
HIV Infected	47%
Type of TB	XDR – 100%
Months Since TB Diagnosis	Median = 20 (2 – 90)
Chest X-Ray Cavities	Unilateral – 53% Bilateral – 47%
Body Mass Index	Median = 18 (12 – 41)

Status of Participants in The First Interim Analysis of the Nix-TB Trial



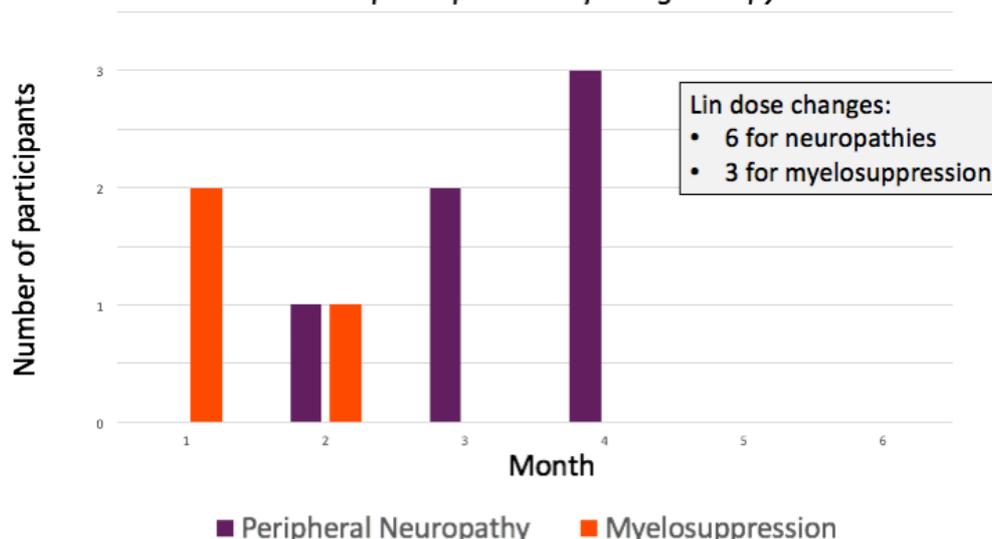
- 12 patients have completed 6 months of follow up after completion of treatment
 - No participants required longer than 6 months of treatment
 - No relapses to date
- 3 deaths (3-7 weeks on treatment)
 - Causes:
 - Severe pulmonary tuberculosis and disseminated tuberculosis
 - Acute severe worsening of tuberculosis
 - Upper gastrointestinal bleeding
- 80% (12/15) had successful clinical and microbiological outcome at 6 months of follow up after the end of treatment

目前有三人死亡，主要是 2 人結核病已經病入膏肓，另外一位則是與治療不相關的腸胃大量出血。故 15 人剩下 12 人可以長期追蹤，目前都吃完 6 個月，並沒有發現復發者，臨床以及細菌學的結果這是成功的。

Key Linezolid Toxicities Requiring Dose Change



Month of First Dose Reduction or Interruption
First 15 participants completing therapy



治療中比較挑戰的是 Linazolid 的調降，最常見得原因在一開始是周邊神經炎，但用久了，就是骨髓抑制，造成的貧血、血小板不足或者白血球低下。



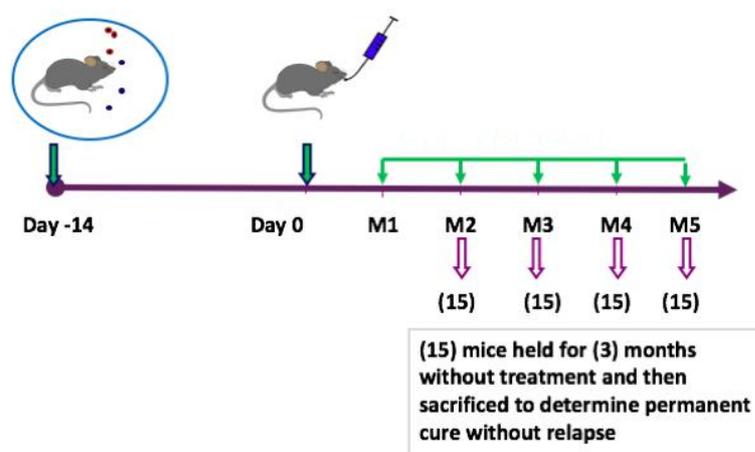
Update on Ongoing Participants

- 50 participants enrolled as of 25 October 2016
 - 60% male, 40% female
 - 49% HIV infected
 - 78% XDR-TB; 16% MDR failures; 6% MDR intolerant
- 33 completed therapy
 - None required longer than 6 months of treatment
 - 20 followed through 6 months after completion of treatment
 - 13 ongoing on treatment
 - Total of 4 died (all in 2015, within first 7 weeks of start of treatment)
- No microbiological or clinical relapses to date

目前一共收到 50 名個案，有更多的病人完成六個月處方，他們都不需要延長治療，有 33 位完成治療，13 為仍然在治療，4 位在治療初期(七週內) 就死亡。目前並沒有發現復發者,臨床以及細菌學的結果這是成功的，雖然是令人振奮的消息，但確實還有將近 2 年的追蹤時間才是足夠的。Linazolid 的安全性顧慮問題，引發了兩個研究繼續探討這方面的問題，一為老鼠的動物實驗，看還能不能縮短療程，減少 Linazolid 整體使用的時間：



Scheme for Relapse Experiments



Linezolid (L) Sterilizing Activity on Background of Bedaquiline Plus Pretomanid (BPa) in BALB/c Mice



Data from Eric [Nuermberger](#)

Regimen	Proportion relapsing after treatment for:	
	2 months	3 months
2RHZ/RH		8/14 (57%)
BPa		3/14 (21%)
3BPaL	6/15 (40%)	0/15*† (0%)
2BPaL/1BPa		0/15*† (0%)
1BPaL/2BPa	9/15 (60%)	0/15*† (0%)

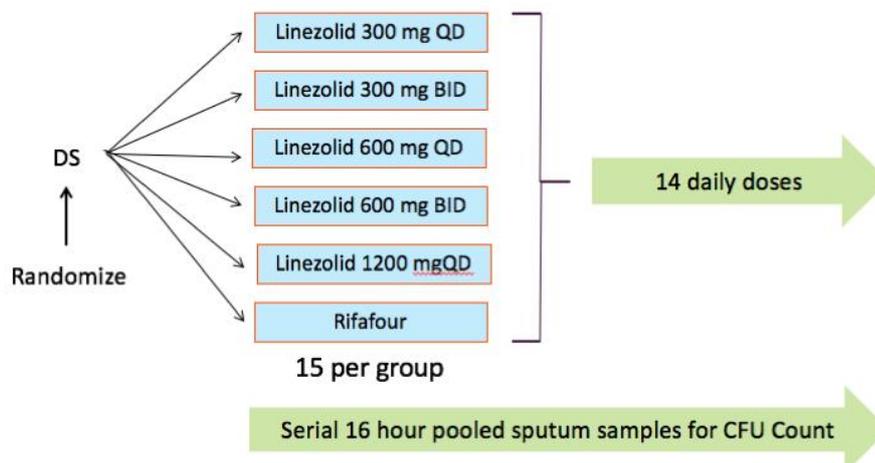
*p = 0.11 vs. BPa; †p ≤ 0.001 vs. RHZ

老鼠動物實驗顯示其實若只用 Linezolid 一個月，再轉換成 BPa 兩個月，跟 3BPaL 以及 2BPaL/1BPa 一樣的結果，而開始思考 DS 病人是否可以採用這個處方來治療並縮短期程，LIN - CL001 就將新診斷沒有抗藥的病人，使用 14 天不同 Linezolid 劑量來看安全性及痰陰轉。

LIN-CL001 Linezolid Dose-Ranging EBA Study

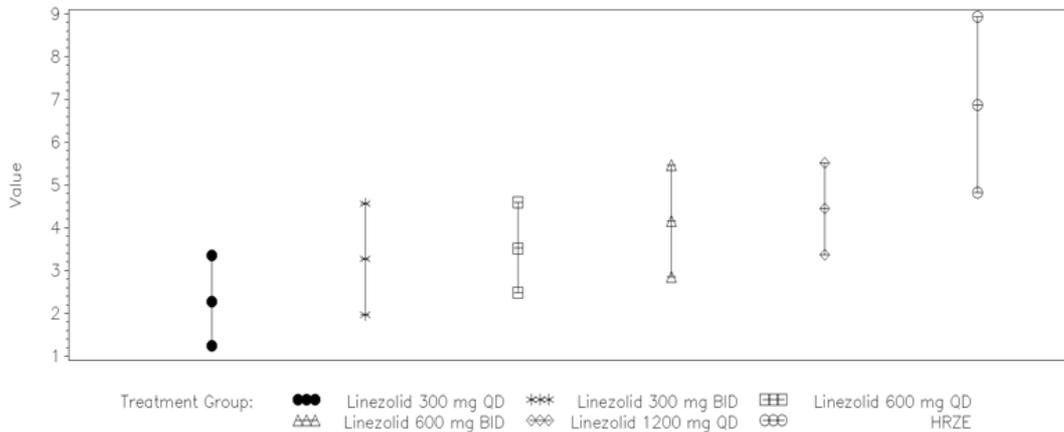


- 2 week safety, tolerability and bactericidal activity study
- Participants with newly diagnosed smear positive DS-TB



LIN-CL001 Key EBA Findings

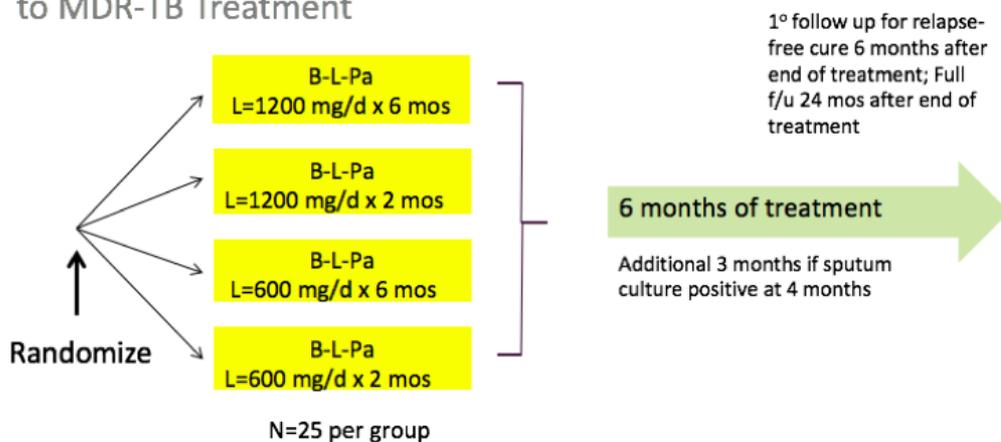
Posterior estimates and 95% Bayesian confidence intervals of mean early bactericidal activity time to positivity, days 0-14, daily percent change



也因此改良 Nix TB 的劑量和使用長度，使得病人可以更健康又可以完成治療。

BPAL Linezolid Optimization Trial: TB Alliance Study NC-007

Patients with XDR-TB, Pre-XDR-TB or who have failed or are intolerant to MDR-TB Treatment

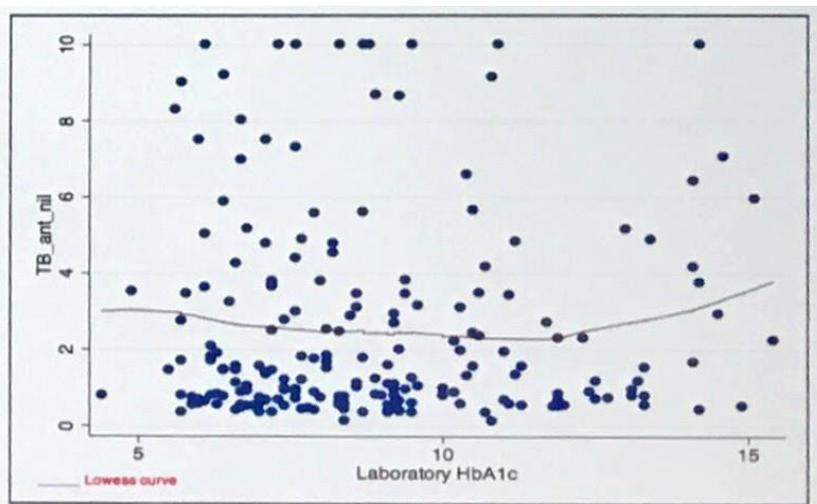
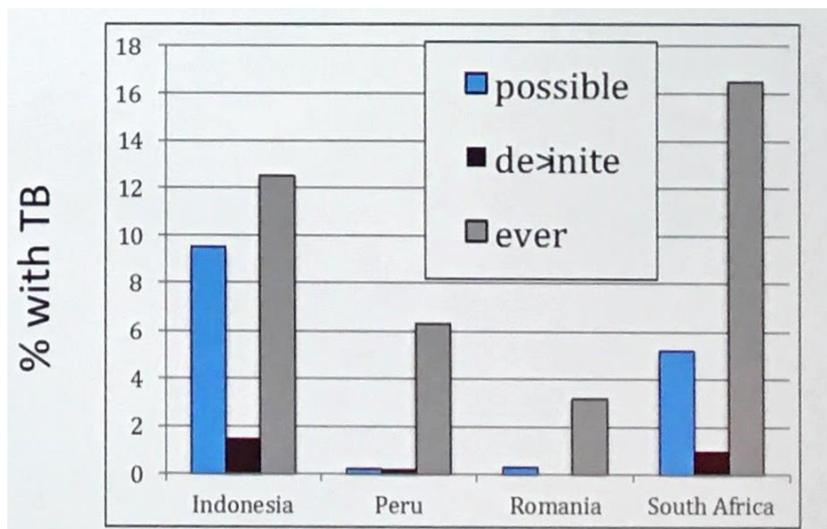


Pa dose = 200 mg daily; B Dose = 200 mg daily (if NC-005 supports this)

NC-007 就將病人分成四組來看上述不同劑量和不同使用長度，是否也會有所不同，希望未來的兩年內我們可以知道哪一種策略是最正確的。

(5) TB screening in diabetes patients

T A N D A M study 主要是由印尼南非秘魯U K等國家組成對於DM-TB 進行大規模 cohort study 的團隊。在T B病人篩檢DM以利後續照顧大多文獻都支持，但在DM族群篩檢T B，這次在這四個參與T A N D A M發現期T B盛行率差異很大，不少個案過去已被診斷T B。DM和L T B I 的關連性有印尼的研究發現，L T B I 與血糖的控制、DM罹病多久沒有關聯性。另外針對T B-DM病人，要如何進行血糖控制：使用 insulin 或口服 metformin 目前則有臨床試驗在進行中（R C T）



(6) Union/CDC late breaker

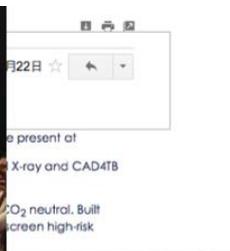
MSF 這些年積極地在 area of conflicts 提供 TB 診斷與治療的機會。他們在 Uzbekistan 進行 shorter course MDRTB 的回溯性世代研究成果。在當地選擇 MDR 但沒有 FQN 抗藥/二線針劑的病人進入研究，相較於選擇 WHO 建議的傳統 MDR TB 治療處方的病人，shorter course 的治療八週痰培養陰轉率為 74%，高於傳統的 51%。顯示短程治療可能可減少此類 MDR 在社區的傳播。雖然非 RCT，但兩組病人的人口學特質相近，另外雖然進入 shorter course 的病人其 PZA 的抗藥的比例比傳統治療組低(57% vs. 72%)，但多變項分析發現 PZA 抗藥和治療八週的培養陰轉率並無統計相關，這與之前孟加拉處方的結果是類似的。

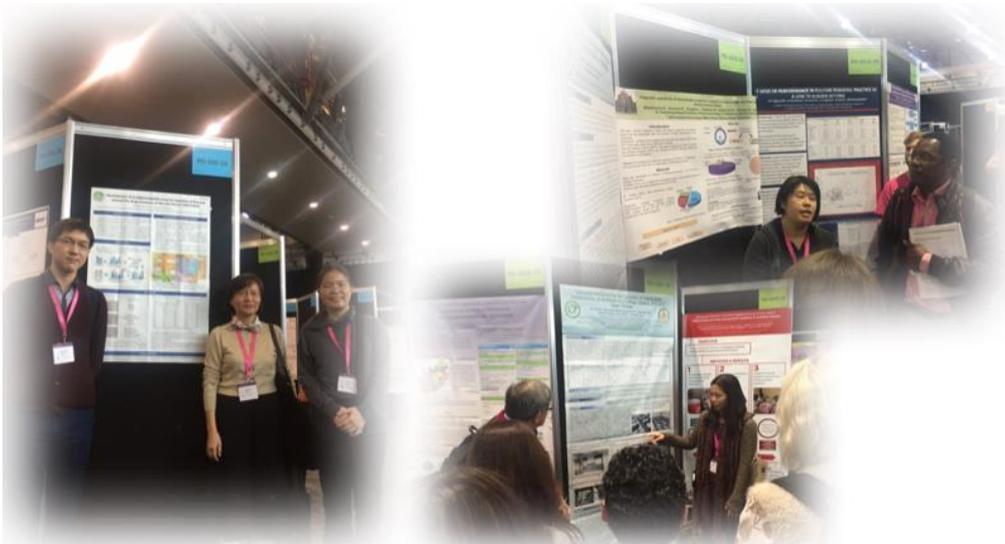
另一引人注目的是 TB Alliance 發表 Nix-TB trial 的 Interim results (初步報告): 對於 XDR 或 MDR 病人無法 tolerate 或治療失敗者，採取 pretomanid + Bedaquiline + Linezolid 六個月的處方，追蹤 24 個月的復發率，該處方將 XDRTB 治療時程大幅縮短且無針劑。當治療四個月仍未陰轉時，得延長此處方三個月。本次報告有 33 位病人完成 6 個月的治療，均在四個月陰轉而不需延長治療，目前尚未觀察到復發。有四位病人死亡，但主要都是在治療初期因過於嚴重的結核病而死亡/腸胃道出血。超過九成的病人有藥物相關不良反應，但大多仍可控制。使用該處方後發現約有 20% 的病人肝功能(ALT)超過 3 倍以上的上升，另外是 linezolid 常引起骨髓抑制和周邊神經炎，主要在治療開始的前 4 個月導致需要減少劑量或暫時停藥，故該藥使用的劑量可能會有 300 mg bid 使用的情況，而非原始預計一天 1.2g 的劑量。相關內容可參考 (4) TB alliance。

(7) 本次開會本署論文發表及相關照片：

日期	poster/oral /presentation	題目及作者
10/27	oral abstract session 07	Associations of influenza vaccination with incident tuberculosis and all-cause mortality among elderly Taiwanese patients Y-F Yen, W-J Su
10/28	oral abstract session 11	Inflammasomal response after ESAT stimulation could help differentiate between active TB and latent TB infection M-R Lee, L-Y Chang, C-J Tsai, J-Y Wang
	poster discussion session 32	Susceptibilities of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis culture isolates to unconventional drugs J Cavanaugh, R Jou, M-H Wu, J Ershova, E Kurbatova, P Cegielski
		Development of an oligonucleotide array for detection of first- and second-line Mycobacterium tuberculosis drug resistance C-Y Chen, W-L Huang, R Jou
		In vitro activities of clofazimine in combination with ethambutol or bedaquiline against drug-resistant tuberculosis M-H Wu, K-Y Lin, R Jou
	poster discussion session 35	The impact of tuberculosis risk scores for child contacts on timely uptake of treatment for latent infection P-C Chan, M-J Lu, Y-C Huang, P-H Lee, S-H Huang, Y-F Huang
	oral abstract session 18	Chronic kidney disease progression and risk of tuberculosis: a cohort study P Cho, M-Y Wu, C-Y Wu, Y-J Shih, C-C Chan, H-H Lin
The effect of risk factor control on tuberculosis in Taiwan: a modelling study C-H Wang, H-H Lin		

10/29	oral abstract session 22	Tuberculosis among immigrant workers from highly endemic countries following pre-entry screening in Taiwan M-M Kuan
	e-poster session 10	Evaluating the impact of adverse drug reactions and application of second-line anti-tuberculosis drugs W-F Liang, S-K Huang, M-Y Liou, Y-W Huang, W W Chen
		Avoiding nephrotoxicity during treatment of multidrug-resistant tuberculosis by stepwise extension of aminoglycoside dosing intervals C-H Lee, M-C Yu, K-J Bai, J-H Chang, H-C Lin, C-N Lee, Y-T Tzeng, Y-H Lin
	e-poster session 14	Toward safe and reachable preventive therapy for LTBI: a multi-centre randomised controlled study in Taiwan J-Y Wang, I-W Huang, W-C Huang, L-Y Chang
	poster discussion session 41	Risk factors for active tuberculosis in human immunodeficiency virus co-infected tuberculosis contacts, Taiwan P H Lee, Y A Lin, M J Lu, M Y Chou, S H Huang, Y F Huang
	poster discussion session 42	Improved ventilation for the cessation of tuberculosis transmission: an outbreak on a college campus, 2010-2013, Taipei, Taiwan C-R Du, S-C Wang, M-C Yu, T-F Chiu, J-Y Wang, P-C Chan, C-T Fang
	poster discussion session 56	Does anti-tuberculosis treatment increase the risk of biliary events? L-Y Chang, J-Y Wang, C-H Lee







三、心得與建議

今年國際抗癆聯盟世界年會大會的主題為對抗抗藥性（Confronting resistance）。除了有來自世界衛生組織、各國公衛部門、國會議員、非政府組織、醫療專業人員，各研究單位，有多位戰勝超級抗藥性結核病的病人、醫護人員、或尋常的鄰家阿伯（跟你我沒有不同）的病人代表來與會（補助五位參與以及 100 位無需註冊費，每日皆有 community common 的議程）。今年在治療的處方組合，拜新藥 Bedaquiline, Delamanid 和 Petonamide 之賜，有嶄新的藥物敏感一線新處方以及抗藥性新處方正在二期臨床試驗，其特色皆為不使用耳毒性腎毒性高的注射型藥物，初步資料顯示沒有過多危險的副作用，復發率則需要追蹤時間才能確定。至於診斷部分，搭配今年五月公布的新版抗藥性結核病診治指，大會中一再提及快速篩檢診斷工具使用的順序及流程，以銜接九個月標準短程抗藥性結核病處方的應用。本國研究者於本次大會共發表 15 篇論文：5 篇口頭論文，3 篇電子海報及 7 篇海報論文，席間受到關注及熱烈的討論，重要的是，台灣多篇發表的文獻，也在多個時段被引用和討論，台灣研究者也積極參與至少四個國際合作項目。結核病與愛滋病雖同為聯合國 Sustainable Development Goals（SDG）第三個目標，國際上對於結核病的投資數量並不樂觀，因為經濟景氣持續不振，全球結核病相關資源降到谷底，需要更大膽和更創新的防治目標來爭取資源，其中，創新有效的疫苗，預防復發治療型疫苗，以及初次發病的疫苗都有其不同層次的發展，是國際捐款者最在意的研究發展項目。

建議 1. 密切追蹤 BPamZ 及 BPaL 兩個短程新處方的有效性及安全性。

建議 2. 用更大膽和更創新的防治目標來爭取資源。

建議 3. 密切追蹤創新有效的疫苗其不同層次的發展。