

出國報告（出國類別：國際會議）

赴印度參加 2019 年國際抗癆聯盟世界年會「50th Union World Conference on Lung Health」

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：詹珮君 簡任技正

李品慧 防疫醫師

派赴國家：印度

出國期間：2019.10.28 ~11.3

報告日期：2019.12.16

# 目次

壹、摘要.....	3
貳、背景.....	4
參、目的.....	5
肆、過程.....	6
一、行程表.....	6
二、重要會議內容摘.....	7
伍、心得與建議.....	42
陸、附件.....	43

## 壹、摘要

今年國際抗癆聯盟世界年會大會的主題為 "ENDING THE EMERGENCY: SCIENCE, LEADERSHIP, ACTION"。除了持續去年(2018)新增的 TB Science 會前會外，世界衛生組織將 30 個高負擔國家集中到另外的會場進行與全球基金的對話，所以從今年 (2019)開始，就沒有往年一整天的 WHO 會前會了。本國研究者於本次大會共發表 12 篇論文。台灣在抗藥性結核病的外科介入措施，病人雲端都治的情況，以及潛伏結核感染治療在愛滋與非愛滋結核病接觸者的成果也受到關注及討論；此外台灣也成為全球第一個，以已開發國家的狀態，完成結核病人災難性支出調查進行研究報告。另外在本次年會我們持續追蹤新南向合作國家的疫情控制進展，進行深入了解及探詢多元合作的可能性與預備。今年 GSK 創新結核病疫苗 M72/AS01<sub>E</sub> 在 TB Science 與新英格蘭雜誌同步發表了臨床 2b 期，追蹤滿 3 年的研究結果，並陸續在大會中多次討論此疫苗如何進入臨床 3 期的助力和阻力，本報告有深入的一手消息報導。世界衛生組織今年也與大會合作，有多個會場針對如何擴大接觸者預防性投藥的規模，進行 plenary 和 symposium 的分析和討論，期能在 2022 年達到 UNHLM (聯合國 high level meeting) 的績效目標。

## 貳、背景

國際抗癆聯盟成立於 1920 年，目前約有近 3,000 名會員組成，是一個分有四個科學部門，全球共 14 間辦公室的非營利組織，主要任務在解決中、低收入國家所面臨之主要健康問題及挑戰，包括：結核病、愛滋感染、肺病、兒童肺病、菸害控制及空氣汙染等。2035 年消除結核病: 達到每 10 萬人口 10 人之發生率為全球的重點防治工作，我國目前亦跟隨全球腳步致力推行各項結核病防治工作，近年來國內不論在結核病發生率或死亡率上，雖有逐年下降的趨勢，但仍面臨諸多防治的挑戰。WHO 後 2015 年全球結核病防治策略指出新疫苗之研發及引進係達成 2035 年消除結核病之重要關鍵，故藉由參加 2019 年國際抗癆聯盟世界年會，了解各國研發結核病疫苗之策略及進展，作為我國將新疫苗納入國家預防結核病策略之依據。

### 參、目的

1. 了解研發結核病疫苗以及新診斷工具和藥物之新進展。
2. 本署同仁完成海報及口頭論文共 2 篇分享，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。
3. 加強新南向合作夥伴關係。

#### 4、 過程

1. 行程表：本次會議之過程摘要如下表：

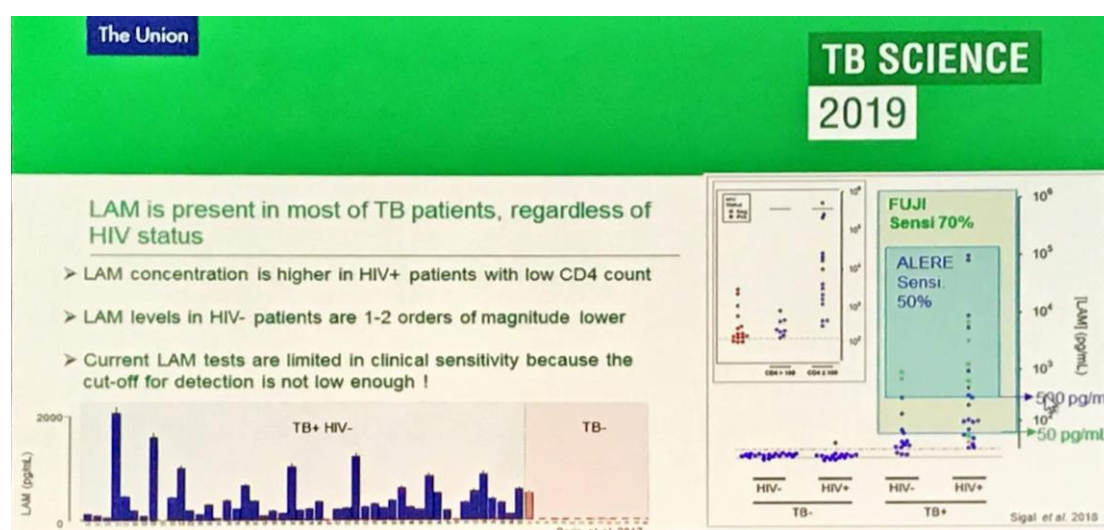
日期	行程及會議內容	重點報告	Special Events
2019/10/28	出發於曼谷轉機	-	-
2019/10/29	抵達印度 Hyderabad Pre-conference Meeting	TB Science 2019, D1 (Union, WHO)	-
2019/10/30	Opening & Inaugural session	Workshops & Post-graduate Course; TB Science 2019, D2	Working groups (WG)  Welcome reception
2019/10/31	Plenary/Symposia/poster discussion/E- poster/oral abstract presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	本日有不同主題 的 symposia; 台灣有 2 篇 PD / 2 篇 OA/ 2 篇 SOA(署內 1 篇) /symposia 2 篇	Side meetings: APR regional meeting (member meeting)/ section & sub-section meetings / WG/ Satellite session (SS)
2019/11/01	Plenary/Symposia/poster discussion/E- poster/oral abstract presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	台灣有 1 篇 PD /1 個 OA(署內)/1 篇 SOA /1 篇 satellite symposium	Side meetings: section & sub- section meetings / WG/ Satellite session (SS)
2019/11/02	Plenary/Symposia/poster discussion/E- poster/oral abstract presentation/short oral presentation/ Meet the Expert	台灣有 2 篇 PD(署內 1) / 主 持 OA	Rapporteur Closing Session
2019/11/03	離開印度 Hyderabad-> 抵達台灣	-	-

## 2. 重要會議內容摘要：

### 10/29 TB Science D1

TB science 在今天整理了 TB 新診斷工具的進展。在非痰液檢體的篩檢工具包含尿液的 lateral flow LAM 檢驗，2019 年年底已有 WHO 的相關使用建議。另外 2020 年初透過 AI 進行自動化的 X 光判讀有三間公司(CAD4TB, Qure.ai, Lunit)的平台問世，另外對於兒童結核病的診斷可以使用糞便檢體進行分子檢驗，也可望在 2020 年 Q4 由 WHO 進行回顧檢視相關資料。此外包含口腔拭子的分子診斷可能在 2021 年有更新的結果。其他如:透過寫意診斷 mRNA 或使用 next Generation LAM 也可能在 2021 年有更多資料。

Lipoarabinomannan (LAM) 抗原是結核菌細胞壁上的 lipopolysaccharide，須由有代謝活性的細菌才會分泌因此可使用來作為偵測結核病的工具，由於尿液檢體比痰檢體更易收集，可做為篩檢活動性結核病的 point-of-care 工具。但因 LAM 在是否為 HIV 病人合併結核病都可測到，但在 HIV 病人合併較低的 CD4 細胞數時其濃度較高，所以其敏感度較適宜在 HIV 感染者做為篩檢工具。因此 WHO 的最新建議是除了在 HIV 感染者合併非常低的 CD4 細胞數或出現非常嚴重的病癥: 4 danger signs: respiratory rate > 30/min, temperature > 39°C, heart rate > 120/min and unable to walk unaided，LF-LAM 不應做為結核病的診斷工具，而對於上述兩種 HIV 成人感染者可能可以做為活動性結核病的輔助診斷方法，但相關的實證證據並不強。



在使用血液檢體進行 MTB 抗原的監測方面，已發表的文獻可看到使用

silicon NanoDisk 偵測血液中片段的 MTB peptide, 可能可以在抹片陰性的結核病人增加敏感度，此外 cell-free DNA(cfDNA)的檢測已被使用在腫瘤科的病人，如果能使用在結核病的診斷，那麼對於肺外結核的診斷會更有益處，因為 cfDNA 可在血漿尿液唾液等體液出現。

口腔拭子可使用分子偵測 MTB DNA IS6110 的定量 PCR，目前的研究發現使用舌頭的拭子會比使用頰黏膜的拭子可偵測更多的 TB DNA，其敏感度相對於使用痰檢體進行 Xpert 也可望達到 93%的敏感度和 92%的特異度。

**Oral Swab Analysis (OSA):  
Evaluations in adult pulmonary TB**

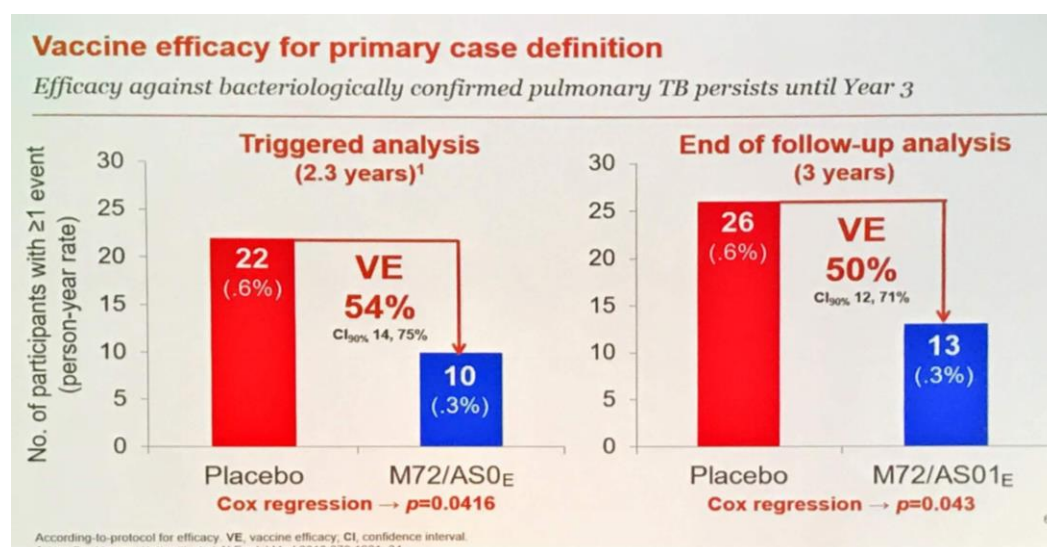
Oral site	Swab	Sens relative to sputum Xpert® MTB/RIF	Sens relative to all TB cases	Spec relative to ill non-TB & healthy controls	Site
Buccal (cheek)	Whatman OmniSwab 3 swabs/subject	18/20 (90%)	ND	20/20 (100%)	South Africa, USA (Wood et al 2015)
Tongue dorsum	Puritan Purflock 2 swabs/subject	128/138 (93%)	49/59 (83%)	65/71(92%)	South Africa (Luabeya et al 2019)
Tongue dorsum	Copan FLOQswab 1 swab/subject	61/68 (90%)	ND	41/53 (77%)	Uganda (poster)

痰檢體的診斷和藥物敏感性檢驗部分則可看到 Xpert Ultra, 以及類似 Xpert 的 TrueLab MDR/TB(Molbio)產品, 此為印度的產品目前已在該國建議使用，世衛則可能在十二月對此檢驗工具有新的建議，以及 Xpert XDR cartridge, Hain test FluoroType MTB/XDR 等分子抗藥檢驗也會在 2020 有更新的進展。

另外對於分子抗藥檢測的限制，菲律賓提出了關於 heteroresistance 的報告，意即在菲律賓的抗藥結核菌當中，有 19-37%的菌株缺乏已知二線針劑或 Fluoroquinolone 的抗藥位點，因此若使用目前商用的分子抗藥檢測可能使得 7% 左右的多重抗藥結核菌株有機會後續發展出對 FQ 或二線針劑抗藥。



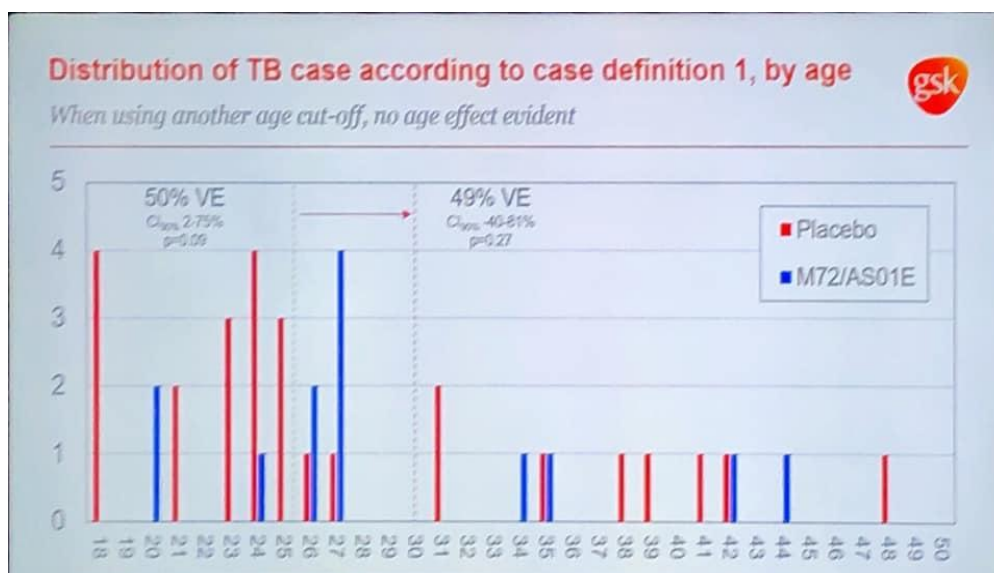
今天最重要的一場分享就是新疫苗的發表，事實上今天也同步於 **impact factor** 第一名的科學期刊新英格蘭雜誌 **NEJM**，發表了這篇 **M72\_AS01E** 疫苗的最終結果。該疫苗為重組融合蛋白疫苗，由 **Mtb32A** 和 **39A** 兩個抗原組成，使用的左劑為 **AS01E** 系統。此佐劑系統 **liposome-based vaccine adjuvant system** 擁有兩個 **immunostimulants**: **3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL)** and the **saponin QS-21**，在過去曾經使用在 **Herpes Zoster** 疫苗以及在瘧疾疫苗上測試。整個 **Union** 的會議，不只是 **TB science 2019**，也都在這支新疫苗臨床 **2b** 試驗之後，所要準備的及繼續追求未知未解的問題，來進行溝通和討論。雖然這支疫苗臨床試驗的對象，鎖定在非 **HIV** 感染者，且感染過 **TB** 的人，來預防發病，此次結果為追蹤達 3 年的最後成果。



該疫苗的效果跟性別年齡沒有顯著的相關，這是追蹤三年後與追蹤滿兩年時的期中報告最不同的地方，因為尚未完全解密之前，原本以為，這支疫苗的效過會跟年齡有關，但實際上是沒有。另外也發現該疫苗主要是伺機宿主有 **CD4** 的免疫反應，尤其是 **TNF alpha**，但完全沒有激起 **CD8** 的反應。

之後年會的第一天也有一個 **symposium** 是報告 **GSK** 這支 **phase 2 b** 通過考驗的疫苗，透露出未來 **phase 3** 似乎不是那麼順利可期。為求謹慎，仔細再檢查資料，詹醫師當場提問了 **GSK** 的講者報告中，那三四位 26、27 歲接受過新疫苗卻仍然在追蹤期間發病的受試者（超過同年齡接種 **placebo** 的結核病發生率），有沒有其他的風險因子，讓他們變成結核病病人？代表 **GSK** 報告的

Olivier 斬釘截鐵的說，這幾個人都是健康的成人，沒有特別的風險，沒有看到任何不安全的信號。既然如此，look forward to a new vaccine era for TB control!，雖然效果只有 50%。但因為受試者相對年輕 (18-50 歲)，又需要較高的發生率，phase 3 的參與恐怕需要更多大齡受試者，而台灣恐怕只能夠用在台灣比較特殊的高盛行區地方，如山地鄉的老年人，才比較有可能觀察出差異。



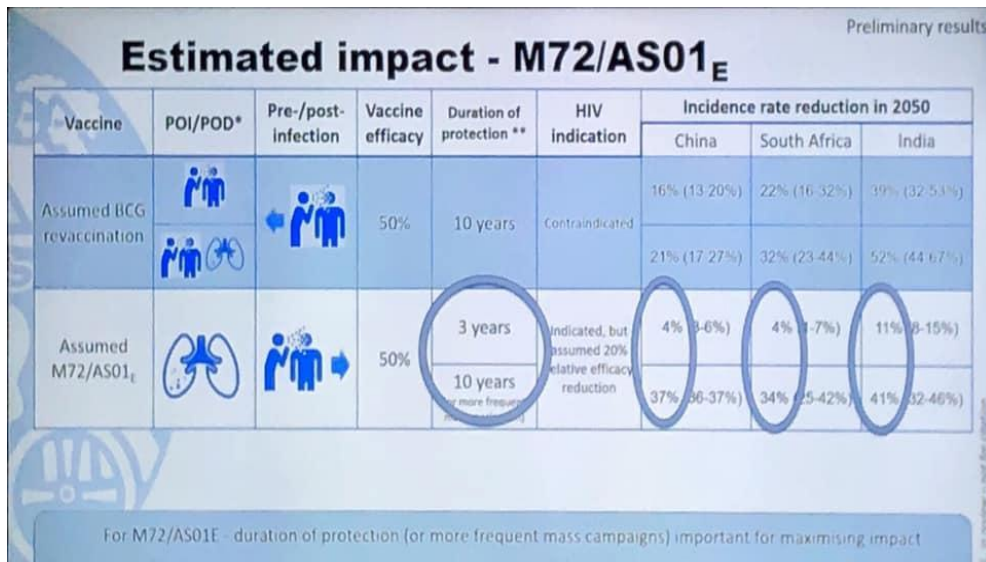
新格蘭雜誌熱騰騰

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1909953>

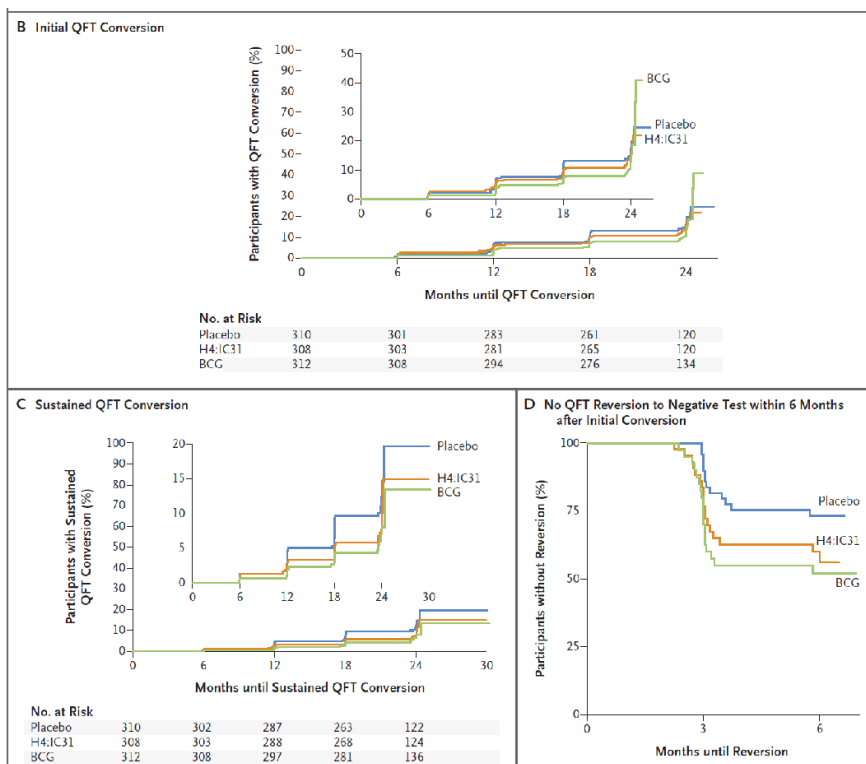
中央社-研發結核病疫苗 接近取得突破性進展

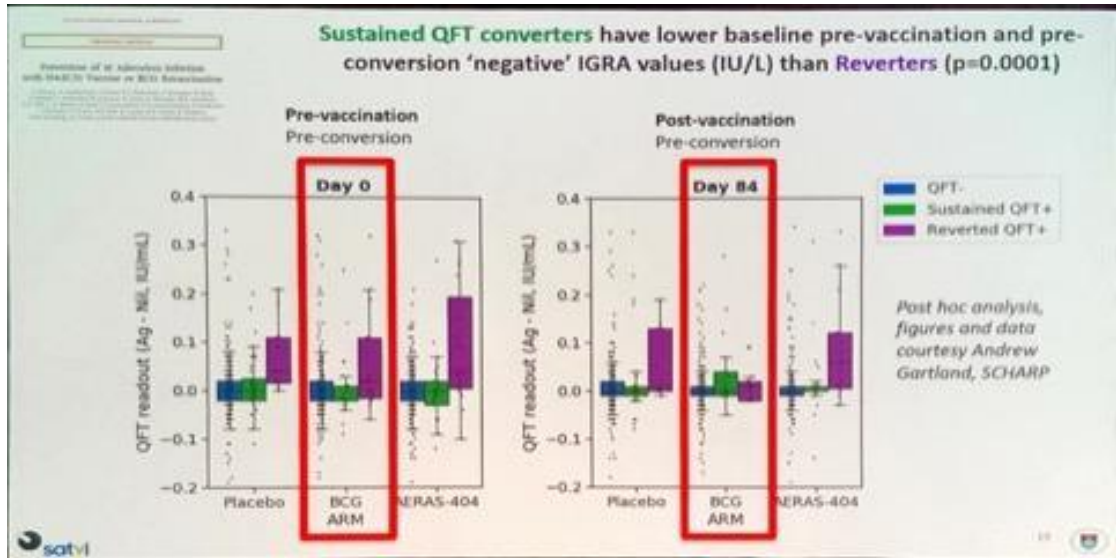
<https://www.cna.com.tw/news/aopl/201910290308.aspx>

由於世界衛生組織對於能夠上市的防疫疫苗，preferred product characteristic (PPC)是有規定的，至少要能夠對肺結核有 50% 的保護力，且對有或沒有打過 BCG 的，在多個地理環境地區都要有效。在維持效過上效力至少要超過 3 年，且 primary series 打完，要有超過 10 年的保護力，接種期程要小於等於三劑。所以依照這個原則推算，如果在高負擔的印度南非中國等國家，保護力真的可以超過 10 年的話，則對於疫情的下降，可望達到 34-41% 的功能，這些對於邁向 2035 的目標制為重大。



至於之前失敗的疫苗 AERAS 404，是避免染感 (prevention of infection, POI) 的疫苗，當初研究的時候，受試者為 12-17 歲的青少年，希望能減少這群 QFT 陰性 (可能沒有感染過結核菌) 的受試者，後來被感染的比例；在這群青少年身上清楚的看到，疫苗打下去並沒有減少近期的新陽轉 (reduce early conversion) 但是 BCG 追加 (臨床試驗三組之一) 可以對接種後持續的陰轉提供 45% 的保護力，反而比那支試驗的新疫苗 AERAS 404 (約 30%) 來得厲害。雖然這支新疫苗沒有更成功，但在科學上卻提供了我們另一個想像。





### 10/30 TB science D2

Anil Koul 為大家介紹 TB 新藥的開發，也在演講中透露，一天一次合併四種不同治療目標的抗結核病藥物，會是未來抗藥性治療的明日之星；他為何非常有資格講這個題目？因為現在用在 TB 二線藥的 Bedaquiline, 2013 以 Sirturo 這個商品名取得美國 FDA 登記查驗。原本叫 TMC207，1996 年是印度團隊 (IMTECH) 發明的，但 20 年後，印度才終於可以使用到 (專利已經轉移到 Jensen J & J 手上)；當初的研發團隊成員 Anil Koul，今天就站在 TB science 台上為我們演講，告訴我們這段往事，順便行銷印度是如何準備好做為研發新藥臨床試驗的全球基地！

**My Journey in Search for a TB Drug**

1996 TB Research Poster Delhi, India

2013 Bedaquiline Ceremony NJ, US

2016 Bedaquiline Launch, Delhi, India

BrC1=CC=C2C(=C1)N(C(=O)C3=CC=CC=C3)C(=O)C2

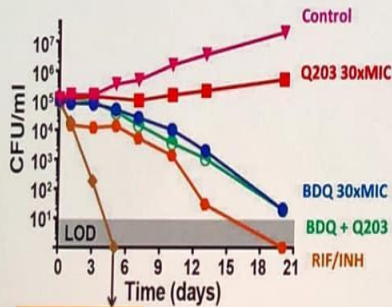
TMC207 (R,S), R207910

Life cycle of TB Bacterium Koul et. al, Nature, 2014

1996 2013 2016 What next?

## In vitro drug synergy

The combined inhibition of **ATP synthase (BDQ)**, **NDH-2 (CFZ)** and **cytochrome bc (Q203)** is highly synergistic



BDQ+Q203+CFZ

All compounds at 30xMIC  
Nature communication, 2016

The triple combination of **BDQ + CFZ + Q203** achieves **complete in vitro killing within 5 days**

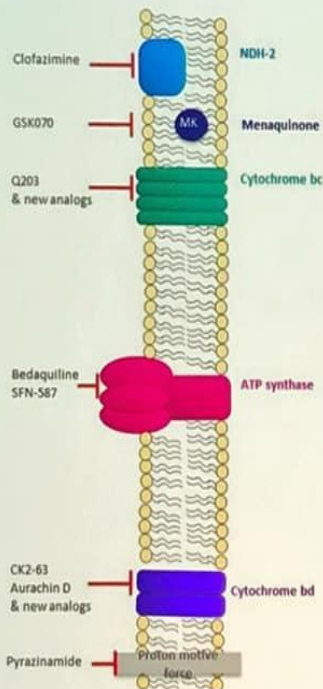
**faster than the standard of care RIF+INH (20 days)**

Fast bactericidal activity



Potential reduction of treatment duration

## New Kid in the Block – MENAQUINONE ?



### Synergistic combination of menaquinone?


Synergy between DG70 and antitubercular drugs


Drug combination	MIC ( $\mu$ M)		FIC	FIC index, category*
	Alone	In combination		
BDQ	0.39	0.16	0.4	0.5, synergistic
DG70	12.5	1.5	0.1	
PA824	0.1	0.1	1.0	1.0, additive
DG70	12.5	0.35	0.03	
THZ	6.25	3.12	0.5	0.7, additive
DG70	12.5	3.12	0.2	
INH	0.39	0.09	0.2	0.4, synergistic
DG70	12.5	3.12	0.2	
RIF	0.02	0.005	0.25	0.5, synergistic
DG70	12.5	3.1	0.25	
EMB	6.25	3.12	0.5	0.6, additive
DG70	12.5	1.5	0.12	

\*FIC categories:  $\leq 0.5$ , synergistic;  $>0.5$  to  $\leq 1$ , additive;  $>1$  to  $<4$ , no interaction;  $\geq 4$ , antagonist.

Menaquinone inhibitor DG-70 shows synergy with BDQ (ATP synthase inhibitor) *in vitro*

### Respiratory Combo Regimen

- ATP synthase inhibitor:**  
Bedaquiline (marketed)  

- BC complex inhibitor:**
- BD oxidase inhibitor**
- Ndh2/MenG/other combination**



**Single combo pill (RCR)**  
For treatment of MDR and DS-TB


### My last few years in India and Institute of Microbial Technology (IMTECH)



<https://www.youtube.com/watch?v=9Fsluxr7eGs>  
www.imtech.res.in  
600+ people, 42 acres of campus



## Opportunity around the TRANSLATIONAL MEDICINE and DATA SCIENCE

Ready access to major primary-care hospitals and research institutions



**PGI hospital Chandigarh**  
About 10,000 patients visit the hospital every day

- Multiple CROs for their expertise
  - Med Chem, Scale up
  - Exploratory and GLP tox

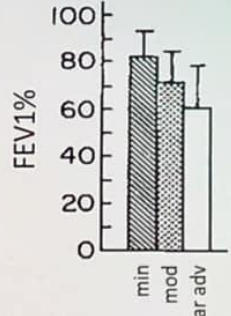
Phase I and clinical pharmacology units

- India has 17% of worlds population with 20% of worlds disease burden


Host directed therapy (HDT) ，也可以說精準醫療，是目前癌症界最夯的議題，Dr Wallis 感性地表示，結核病人即使治癒好了，卻留下慢性發炎，平均餘命減少四歲！所以研究重點是「有什麼藥物可以減少這些無法恢復的傷害」！而兩個藥物 statin 和 metformin （目前正在臨床試驗），都是台灣健保資料庫做大數據分析，發現並分享給全世界的。坦白說我一直不太相信真的有關係，但知識的累積來自好奇心和熱情！非常值得期待的！

## Post-TB lung disease

- Most TB patients are left with permanent, clinically significant lung impairment due to fibrosis (intrinsic lung disease) and bronchiectasis (airway disease)
  - Chest X-ray and exercise capacity were part of TB outcome definitions until the 1960s, when they were abandoned in favor of microbiologic definitions of cure
- In South Africa, prior TB is the strongest risk factor for chronic bronchitis
  - Accounts for ¼ of the nation's burden of chronic lung disease



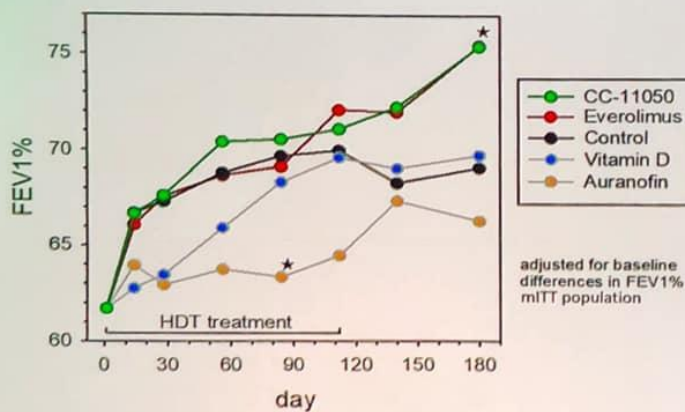
Willcox, 1988



## Post-TB mortality

- Mortality risk is increased 4-fold post-TB despite cure
  - 10 studies, 40781 individuals, 6922 deaths
  - An additional CDC study found TB reduced longevity by 4 yrs
- Not due to recognized co-morbidities such as HIV or diabetes
  - Nor generic factors such as age and sex
- Unexplained excess pulmonary and CV deaths
  - The mechanisms are uncertain, but appear to reflect local and systemic effects of persistent lung inflammation

## Lung function (FEV1%)



May alter post-inflammatory lung remodeling.

May be sufficient to reclaim 2 of the 4 years of life otherwise lost post-TB

## Anti-inflammatory TB HDT candidates in RCTs

Agent	Mechanism	2° Activity	Funder	Status
Statins	HMG-CoA r-i	Lipid metabolism	NIH	funded
"	"	"	EDCTP	funded
NAC	Replenishes GSH	Hepatoprotective	BMBF	underway
CC-11050	PD4 i	Antifibrotic	BMGF	unblinded
"	"	"	H2020	GA
Everolimus	mTOR i	Antimicrobial	BMGF	unblinded
Aspirin	COX i	Antiplatelet	H2020	GA

## Antimicrobial TB HDT candidates in RCTs

Agent	Mechanism	2 <sup>o</sup> Activity	Funder	Status
Imatinib	Tyrosine kinase i	↑ myelopoiesis	NIH	underway
Metformin	AMPK activator	Antifibrotic	NIH	funded
"	"	"	H2020	GA
Pascalizumab	Anti-IL-4	Pro-inflammatory	NUS	completed
Auranofin	Gold salt	Anti-inflammatory	BMGF	unblinded
Ergocalciferol	Vitamin D	Anti-inflammatory	BMGF	unblinded



當我們已經可以治癒絕大部分的結核病人，如何讓病人不要平均損失掉 4 年的壽命，有好的病後人生，是現在後結核病時代要面對的課題，那些能夠有效抑制發炎的免疫調節藥物，或許可以在未來幫助病人免於長期併發症，延長結核後的壽命也同時增進生活品質，是這次討論很重要的開端。

## Summary

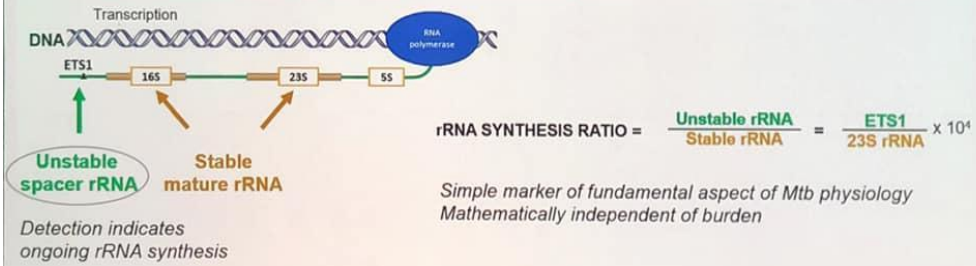
- Anti-microbial HDTs that may shorten treatment are only now entering clinical trials.
  - Their biggest challenge may be inadequate penetration of drugs and/or activated cells to the interior of lung lesions
- Anti-inflammatory HDTs may also shorten treatment, by enhancing the delivery and activity of TB drugs in lung lesions
  - More potent and/or better tolerated agents are required
- Anti-inflammatory HDTs have the potential to confer important long-term health benefits to TB patients, including improved post-TB survival, by preserving lung function
  - These can add value to new regimens, increasing their use and impact



Ribosome RNA 可能是一個比傳統培養方式，更值得我們來追蹤病人病程是否痊癒的工具，這個工具也讓我們開始有能力探討，治療用藥物是否真的是殺菌而非抑菌？科學家進行了一個實驗，發現例如 INH 這類藥物，殺死細菌讓培養菌量下降，rRNA 卻還是一樣多的時候，到底是藥物殺死了大部分的 MTBC, 但壓力激發出陸戰隊成員，才會有這種情況？還是我們又摸索出什麼新的方向？

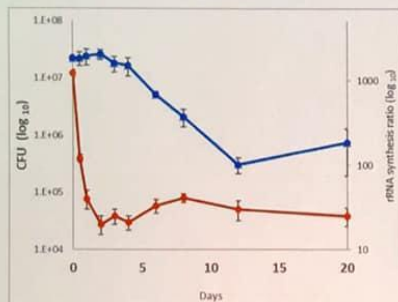


### Marker of *Mtb* physiology: rRNA synthesis ratio

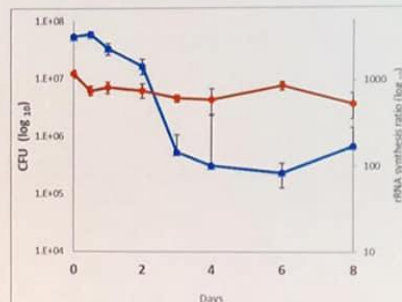


PCR data from *in vitro* time-kill experiments  
rRNA synthesis ratio provides different information than CFU

**Bedaquiline**  
5 ug/mL

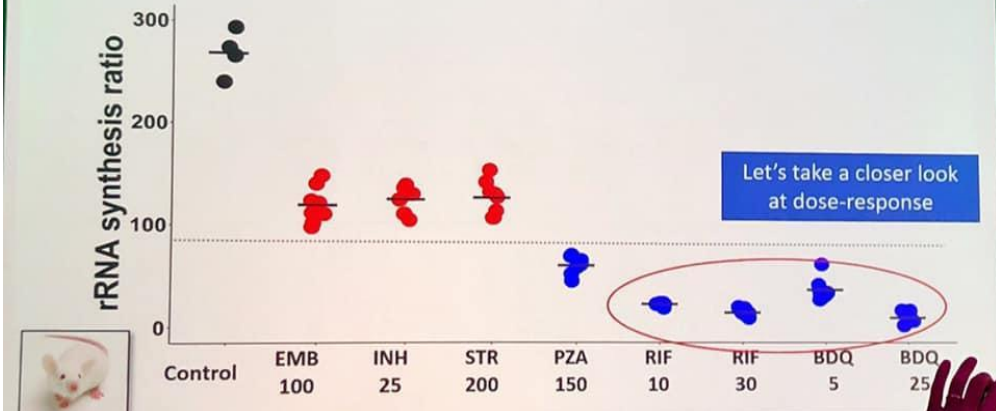


**Isoniazid**  
0.5 ug/mL

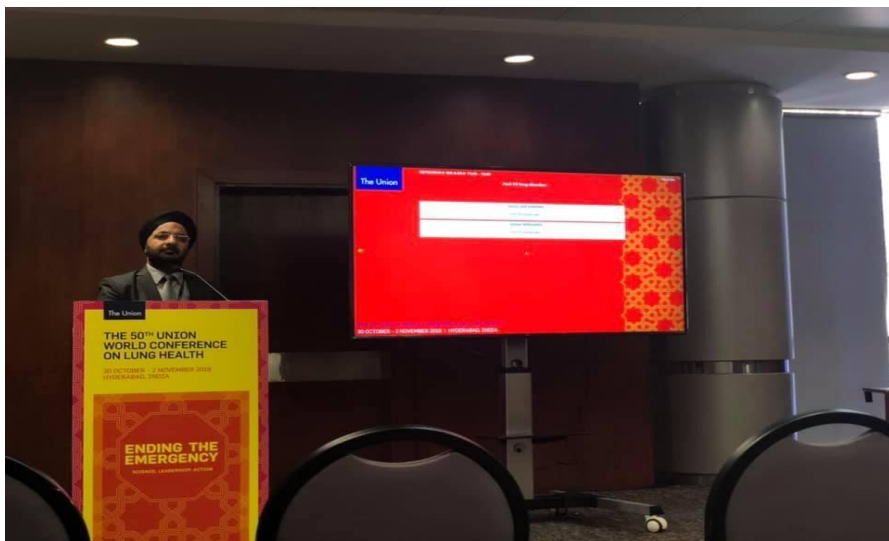


Voskuil Lab  
University of Colorado Denver

One month single-drug treatment in HDA BALB/c efficacy model  
Greater reduction in rRNA synthesis ratio with sterilizing drugs



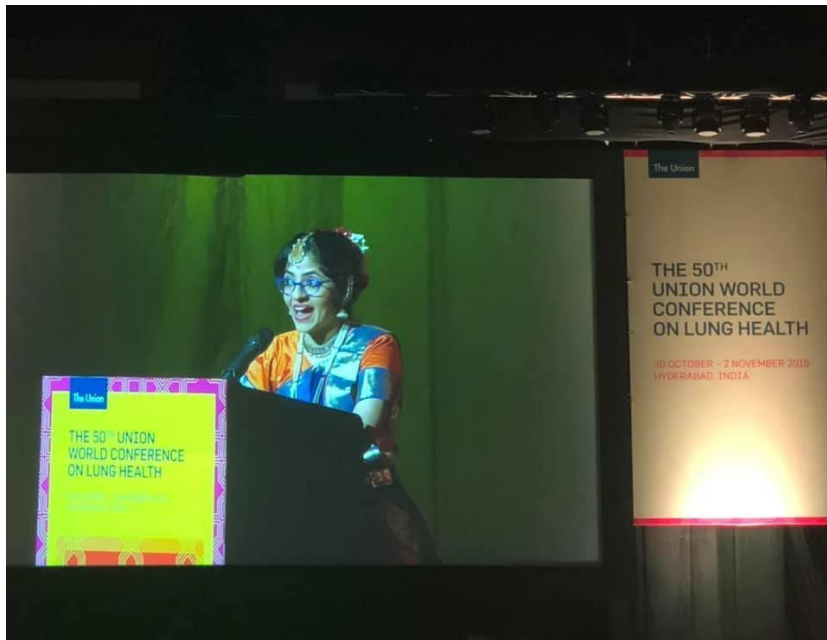
離開 TB science 會場，回到主會場報到並參加監獄 working group (大會有  
很多 working group，包括孕婦、兒童、原住民、感染控制、護理教育以及病  
人維權，等)，雖然遲到，但詹醫師數次發言；監獄都是 Brazil 和 MSF 在馬  
拉威的 project 在發言和發問，我坐進去後，chair 以及 floor 剛好要求我分享台  
灣監獄目前在進行的人監症狀及胸部 X 光篩檢、年度篩檢、是否開始潛伏結  
核感染診斷與治療，用什麼藥物，詹醫師還接受其它與會者諮詢，算是很有  
參與感的一個小型討論會。



## 10/30 開幕典禮

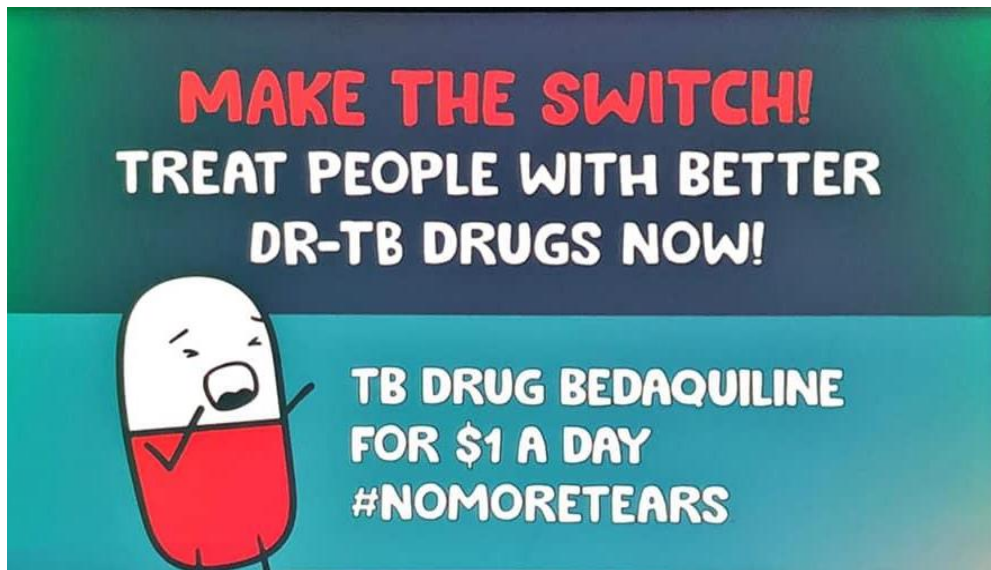
50th Union World Conference of Lung Health 開幕典禮有印度衛生部部長和副總統

來致詞，之後是傳統舞蹈表演，Union 代言人 Claire Forlani 還有藝術家的 TB survivors（TB 治療兩次）的表演和致詞。



由於 Bedaquiline (BDQ) 的使用，我們越來越靠近全口服治療抗藥性結核病，這也是世界衛生組織 2019 年指引的方向，民團爭取一天一美金 BDQ! 一起加油！





10/31

### Plenary: Ending the TB epidemic

在去年九月於紐約舉行的 聯合國 high level meeting，各國宣告在終結結核的決心以及四項新的全球指標:

1. 在 2018-2022 年治療四千萬活動性結核病人;
2. 在 2018-2022 年達成給予三千萬人潛伏結核感染預防性治療
3. 在 2022 年以前每年投入至少 130 億美金於結核病診斷治療與照護;
4. 每年投入至少 20 億美金於結核病相關研究。

因此投入潛伏結核感染治療已成為進一步下降全球結核疫情的重要策略之一。但以 WHO 2019 年的年報數字，合併 HIV 感染者的預防性治療全球估計僅達 49% 的開始治療率，而對於小於五歲的兒童家戶接觸者只有 27%，其他成人族群但為家戶接觸者的治療比例約 2% 而已，顯示潛伏結核感染治療仍有很大的進步空間。那麼只針對家戶接觸者做 LTBI 是否足夠? 2019 年 Martinez 的研究針對高負擔國家的五歲以下兒童結核病來自家戶內的暴露估計約佔 10-30%，也就是在家戶外的傳播就佔 70%-90%，這些是無法經由只做家戶內接觸者的潛伏感染治療可以預防的個案。另外於 CID 2017 年對於 MDRTB 接觸者潛伏感染的系統性回顧研究發現: 有使用潛伏感染治療可以降低 90% 的發病，因此有三個重要的 randomized control trial 的研究值得我們關注:

1. TB-CHAMP (Levofloxacin);

2. V-QUIN (Levofloxacin);

3. PHOENIX (Delamanid): NIH 支持的 Phase III prevention trial, 即將在 12 個高負擔國家(包含印度)進行。

為了增加使用 Xpert 驗痰，在不同的國家發展出因地制宜的檢體運送系統來將檢驗量能最大化，菲律賓的 PBSP(Philippine Business for Social Progress, 此為該國接受 global fund 的最大 NGO)發展出 STRiders 系統，主要是由兼職的 part time 工作人員騎摩托車運送痰檢體和檢驗結果往返於 Xpert 檢驗點和各衛生所之間，STRiders 工作人員一週有三天做此項工作，工資約為每月美金 281(包含油資，但是使用自己的車輛)以及另含保險，這項檢體運送系統在 2018 年開始啟用後，Q3-4 就增加了 46365(53%)的檢體檢驗量, 且增加了 48% 結核菌檢出量，而且報告的發送 turn-around-time 約為一到三天，算是非常有效率的檢體運送系統。但是菲國遇到 Xpert 檢驗 cartridge 短缺的情況以致於 2019 年無法繼續評估 STRider 的使用情況。

逛了 Union 為廠商設的攤子，包括 FUJI film 的 portable small x ray prototype (內建 AI 判讀)，還有 Quantiferone 不斷電機台、印度藥廠學名藥將在今年底取得 WHO prequalification 的 3HP fixed dose combination, 可望把藥物的顆數下降至原來的三分之一！



**QIAGEN**

# QuantiFERON®-TB Access\*

One visit. One tube. One ml of blood.



Access to TB testing where it's needed most

- Field-friendly, portable
- Robust and scalable
- No laboratory required
- No complex laboratory required

Sample to Insight

## QuantiFERON-TB Access – the remote TB testing solution



Best in class IGRA testing, accessible in the field

- Near-patient testing
- Objective results
- Low end-user complexity
- No cold chain
- No computer required

Easy-to-use, robust eHub and smart eStick

- Scale 1 to 8 samples
- Up to 20 samples per hour
- Optional software for reporting and result management
- No continuous power required
- No maintenance or calibration

State of the art digital detection system

Built-in controls

Single-use eStick

Digital readout, real-time results

Designed for easy cleaning

Protected against dust

\*QuantiFERON-TB Access is currently under development and is coming soon.


**MACLEODS**  
Bringing Tomorrow's Medicine Today

**FIRST TO FILE WITH WHO PQ**

# RIFAPENTINE 300 mg + ISONIAZID 300 mg (3HP) Scored Tablets

## Breaking the Transmission Cycle

**DOSAGE**

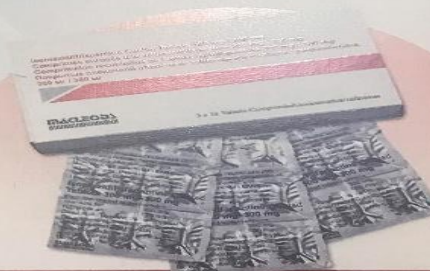


**180 tabs of INH 300 mg monotherapy for 6 months** vs **36 tabs of new 3HP regimen for 3 months**

**80% reduction in pill burden**

### Why 3HP for Latent TB Infection?

- Shorter duration: 3 months weekly of 3HP vs 6+ months daily of INH monotherapy
- Less toxic
- Fewer side effects
- Greater adherence



For any queries, please contact:  
[k@macleodspharma.com](mailto:k@macleodspharma.com) / [shikhaj@macleodspharma.com](mailto:shikhaj@macleodspharma.com) / [himanshud@macleodspharma.com](mailto:himanshud@macleodspharma.com)

接下來一整天，台灣年輕學者（林老師的學生的 modeling）、臨床醫師、專家們紛紛上台報告！場場精彩，實在是太棒的表現了！特別介紹。林老師的學生分別針對的結核病是否因為營養不良而造成問題進行統合分析，另外也針對多種適用於開

發中國家尤其是高盛行率的國家，進行症狀或胸部 x 光或 Xpert 篩檢等不同的 algorithm 的 scoring system 來進行統合分析。另外是李品慧醫師針對台灣MD R T B 病人進行外科手術搭配內科治療可觀察到大幅縮短痰培養陰轉的時間，而且 Fluoroquinolone 是否抗藥更是其中重要的影響因子。





**TB Prevention cascade: prevent, treat, retain (SOA02-01)**

有趣的是在 Uganda 美國好朋友 (USAID) 出了不少錢，想了解為什麼潛伏結核感染治療不容易成功推動。這樣研究只局限於愛滋病的服務醫療院所，還是可以看得出來，對民眾來說，強烈要求都治關懷，是一個治療的障礙；民眾在適當的衛教之後，其實是可以了解治療潛在的結核病感染，有助於未來不發病；然而提供醫療的醫護人員，他們卻很堅持要用嚴格的都治關懷，才有辦法完成治療，顯現出醫生跟病人對同一件事情的觀感不同。其中一個研究，告訴我們如果有社區的關懷，民眾接受治療的比例，會大幅增加。最後有跟我們合作的史丹佛大學團隊，報告了有關糖尿病人，多國的預防性投藥研究（台灣也有加入）。



**CLIENTS' PERCEPTIONS ABOUT WEEKLY, RIFAPENTINE-BASED TUBERCULOSIS PREVENTIVE THERAPY AT THE MULAGO ISS (HIV) CLINIC IN KAMPALA, UGANDA**  
 A FORMATIVE STUDY OF THE KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES OF PEOPLE LIVING WITH HIV (PLHIV)

Presenter: Fred C. Semitala  
 Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences

Co-Authors:  
 A Musinguzi, J Kadota, F Welishe, J Nabunje, A Katamba, M R. Kamya, D Dowdy, A Katahoire, A Cattamanchi

The 50<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health, 31<sup>st</sup> October, 2019, Hyderabad, India

**RESULTS**  
 (Total PLHIV =25; 17 Female, 8 male )

Characteristic	Number (%)
Ever heard of TB	24 (96)
Ever heard of TB preventive medicines	05 (20)
Willing to take 3HP if recommended	24 (96)
Expressed potential concerns about 3HP (e.g. side-effects)	22 (88)
Preferred self-administered therapy (SAT)	20 (80)
Preferred directly observed therapy (DOT)	05 (20)
Had access to a mobile phone	24 (96)

**PROVIDERS' PERCEPTIONS ON DELIVERY OF WEEKLY, RIFAPENTINE-BASED TUBERCULOSIS PREVENTIVE THERAPY AT THE MULAGO ISS (AIDS) CLINIC IN KAMPALA, UGANDA**  
 A FORMATIVE STUDY OF THE KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES OF HEALTHCARE PROVIDERS

Presenter: Allan Musinguzi

Co-Authors: F C Semitala, A Katamba, J Nabunje, F Welishe, J L Ssemata, M R Kamya, D Dowdy, A Cattamanchi, A Katahoire

The 50<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Health, 31<sup>st</sup> October, 2019, Hyderabad, India

**RESULTS (N=10 PROVIDERS)**

Healthcare providers' perceptions on delivery of 3HP

Perception	No. of Healthcare Providers (%)
Aware of 3HP	10 (100%)
Better accepted vs 6H	7 (70%)
Potential challenges with 3HP	9 (90%)
Preferred DOT	8 (80%)
Preferred SAT	2 (20%)

**Intervention and Results**

- RHITES-EC project supported five high-volume health facilities during the last quarter of 2018 to integrate IPT and ART DSD (especially the community models like CCLAD) to deliver INH with ART to community groups.
- IPT completion rates in targeted sites improved from 43% during last 2018 quarter to 85% in first 2019 quarter.
- First 2019 quarter rates also higher than average regional IPT completion rate of 69%

**Figure 1. IPT Completion Rate**

Quarter	IPT Completion Rate
Oct-Dec 2018 (Q4)	43%
Jan-March 2019 (Q1)	85%

USAID RHITES-EC

## TB patient cost survey

台灣的曾皓凱研究助理，則報告了全球第一次在 high income country (就是指台灣), 進行的 TB patient cost survey. 台灣是民主社會，大量比例 (將近一半) 的病人拒絕研究的訪視，最後分析的是 40% 願意且可以的病人。我們猜測越有餘裕的病人越不願意揭露，但這需要該研究團隊經由本署的協助看看是否能夠取得其它部會司署的賦稅或者任何其它的工具來評估家戶所得；病人願意揭露的多半是支出，而不是收入。花費的內容計算方式經過微調更動，原本比較適合開發中國家。在台灣，非直接支出，花費項目最多的是營養品 (不是食物)，此外直接醫療花費可能包含

其他共病的醫療花費（但病人分不出來），以至於有可能高估。這樣的情況下，推估出來有 20% 的病人符合世界衛生組織所定義的災難性支出，還是遠比本來想像的高，倘若只有被訪的 40% 的病人有災難性支出，其它 60% 其實都很富裕，也許最低的國家補助會是  $430\% \times 20\% = 8\%$ ，至少有 8% 的結核新案，需要提供最低工資的補助來協助他們度過因為發病而得經歷的災難性支出。

#UnionConf

## National Tuberculosis Patient Cost Survey in Taiwan: Design, Implementation, and Preliminary Results

Presenter: Hao-Kai Tseng

Co-authors: Po-Wei Chu, Kuei-Yu Liu, Shiang-Lin Yang, Chen-Yuan Chiang, Hsing-Yi Chang, Bradley Chen, Hsiu-yun Lo, Yen-Fang Huang, Hsien-Ho Lin

Taiwan Centers for Disease Control X National Taiwan University

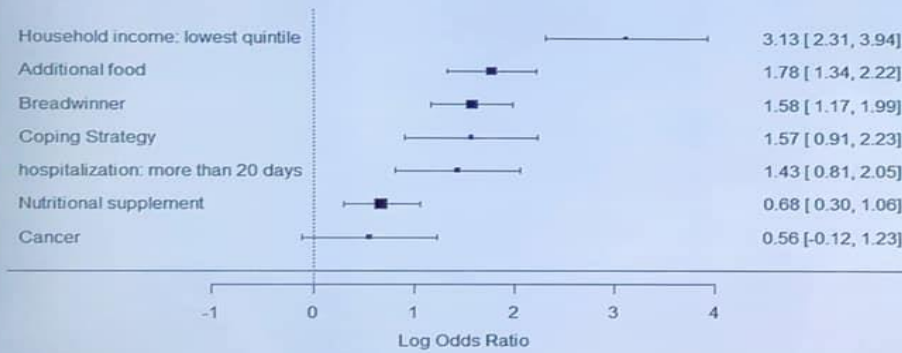
## Drug Susceptible (n=480)

## Multidrug Resistant (n=67)

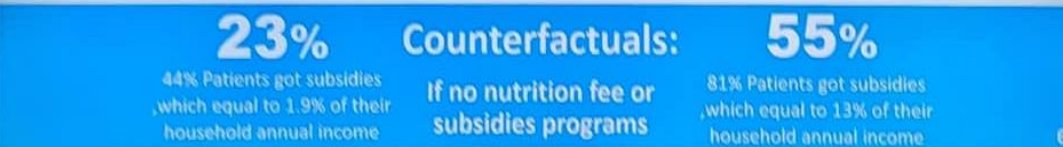
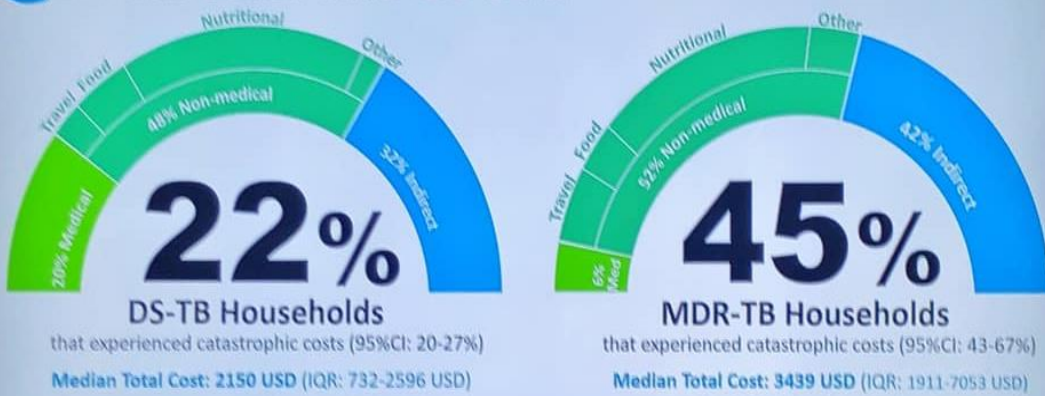
age	sex	education	work day loss	occupation
65	71% male	38% elementary	26%	14% industry
58	78% male	30% elementary	46%	19% service
				7% agriculture
				46% retired/unemployed
				15% housemaker/other
				25% industry
				24% service
				7% agriculture
				27% retired/unemployed
				16% housemaker/other

5

# DETERMINANTS OF TOTAL COSTS



# CATASTROPHIC COSTS



# DISCUSSION

**UHC**  
99% NHI coverage  
high income setting

**Intervention**  
ageing population  
nutritional supplements  
job and income loss

**MDR-TB**  
effective model of care  
in the management  
and costs reduction

**Methodology**  
limitations  
recruitment improvement  
retired/guardian indirect costs  
comorbidity  
income imputation  
nutrient intake

**Follow-up**  
treatment outcome  
multi-datasets analysis -->  
exact visits frequency/costs  
income loss validation

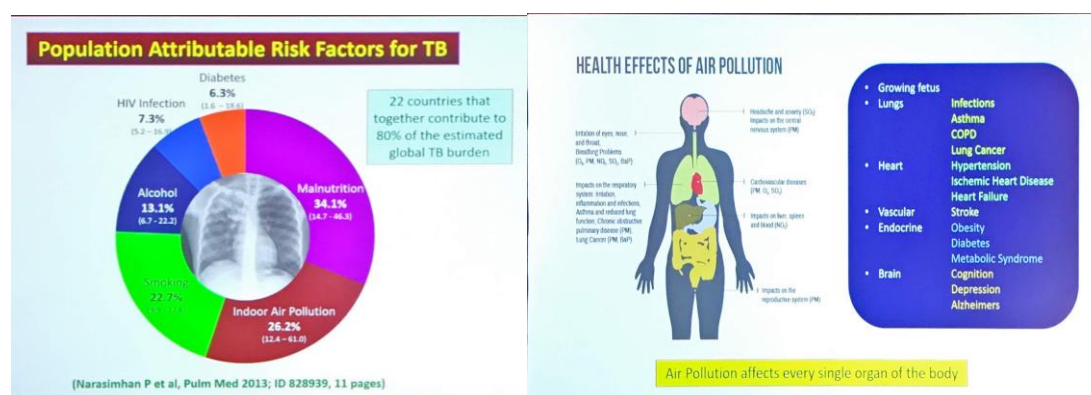
National Health Insurance  
Ministry of Finance  
Bureaus of Labour  
Low Income Households

一早跟台灣的江振源醫師，菲國的 Vivian 以及 Vital Strategies 夥伴 Leena 做團隊 meeting; 在台灣代表報告之間，穿插濃濃菲國風的主動發現；結束後在海報展，跟越南的好朋友們討論盛行率調查、主動接觸者檢查、胡志明市的 MDRTB 治療 outcome. 台灣講者繼續精彩的為國爭光的一天！



## Plenary: Deadly air

菸害防治與空污都是與肺部健康息息相關的議題，同時也與結核病的發生有關，最近電子菸危害的議題不斷浮出，在大會 plenary session 請來來自巴西 Paula Johns 來談菸商如何用不同的廣告，偶像代言，形象包裝電子菸甚至以攻擊傳統菸業來增加銷售。印度的空污問題相當嚴重，德理的空污程度如 PM2.5, PM10 濃度等往往超出 WHO 建議值的十幾倍。空污在結核病的人群歸因分值（population attributable fraction, PAF）僅次於營養不良，除了我們所知空污與氣喘慢性肺阻塞疾病結核病及心血管疾病等有關，也影響懷孕婦女及胎兒以及其他成人認知相關，憂鬱等慢性疾病。



## Outcome of shorter treatment regimens for MDR-TB either by reduced duration of injectables or by type of fluoroquinolone core drug

短程的 MDR-TB 治療處方在 Bangladesh 以及非洲等國家的使用都可看到八成以上的治療成功率，但當初在 Bangladesh 進行研究時， fluoroquinolone (FQ) core drug 是使用 Gatifloxacin, 此藥在當初 872 位受試者追蹤發現沒有新增 FQ 抗藥，但是由於可能造成低血糖等副作用因此在市場上不易取得，其他的 fluoroquinolone: Moxifloxacin 或 Levofloxacin 取代 Gati 治療的成果，在 2018 年 Bangladesh 的世代分析觀察到使用 high dose Moxi 有較多的治療失敗率(5.8%)可能與 acquired FQ resistance 有關 Levo 則看到 1.7%的復發率。

而在短程處方中，針劑 Kanamycin 應該要使用 4 個月，是否可以縮短為 2 個月二線針劑治療呢? Bangladesh 2011-2012 有 84 位病人為了針劑造成的耳毒性只用 2 個月 Kanamycin 針劑, 雖然治療成功率也可達到 84%，可是 9%的病人卻也出現治療失敗或復發，由於 Kanamycin 針劑是保護 FQ core drug 不致出現

acquired resistance 的重要功能，因此未來如果使用 Bedaquiline 取代針劑成為全口服的短程處方，可能擔心在開始使用 BDQ 的第一週還未達到有效殺菌效果時有可能篩選出 FQ 抗藥性菌株這個問題。若使用 BDQ 用在 FQ 抗藥且持續使用針劑直到抹片陰轉的病人，只有 12 個病人可以納入分析，83% 可以治療成功，但有一位在治癒後復發，可能與當時的廣泛性病灶和 BMI 過低有關。

Arnaud Trebucq 報告了在非洲國家以及其他使用短程處方的治療預後，如下圖。他特別有提到 Benin 如何控制 RMP 抗藥的經驗，就是長期以來落實都治，特別是在 DS-TB 加強期治療階段，因此 Benin 抹片陽性再治病人的抗藥比率僅為 WHO 估計非洲平均值的十分之一。而一旦成為 RMP 抗藥病人全程都治可達到 90% 的治癒率，也進一步減少社區傳播。

Place	Standard regimen 4KmCfzGfxEHZPto /5GfxEZCfz	Number patients	Success	Failure	Default	Death	Relapses
Bangladesh	Standard	515	84%	1%	8%	6%	1%
Benin	12 months Gfx nl and Pto	22	96%	0%	0%	4%	0%
Cameroon	12 months Gfx nl and Pto	150	89%	1%	3%	7%	0%
Niger	12 months	65	89%	0%	2%	9%	0%
9 countries	Mfx normal dose	1 006	80%	6%	5%	8%	1%
Niger	Mixed STR	249	83%	3%	3%	9%	2%
STREAM (?)	Mfx	245	80%	9%	2%	6%	3%

### Accelerating the curve: TB prevention through short rifamycin-based regimens for hard-to-reach groups

加拿大的結核病發生率已降至 10/10 萬以下，但在 Inuit 原住民仍可高達 150-200/10 萬的發生率，由於地處靠近極圈，因此要給予醫療照護的成本很高而且缺乏人力，為了要進一步下降結核病的發生率，因此在 2016-18 年對於 2-65 歲的 Inuit 民眾提供 LTBI 篩檢與治療。在過去使用 9H 處方的開始治療率與完成治療率分別約七成和 65%，而 3HP 使用的 102 個案，治療完成率可以進一步提升到 72%，常見導致停藥的副作用以 Flu-like illness 和腸胃道不適為多。短程潛伏感染治療相當適合使用在此類 hard-to-reach population. 另外幾個新的短程或超短程潛伏感染治療的新進展，包含：

#### DOLPHIN trial:

是在 HIV 感染者且已經使用含有 DTG 的抗病毒藥物的病人，進行 3HP 的潛伏感染治療，發現即使下降了 50% 的 DTG 濃度，仍然是遠高於有效濃度，治療本身是安全的，且不影響 HIV 的病毒控制效果，也不需要進行 DTG 的藥物劑量調整，是在今年 CROI 發表的結果。

#### WHIP3TB:

在高發生率地區給予潛伏感染治療時，由於可能因為再度感染使得長期的保護力下降，因此 USAID 和 KNCV 等 NGO 合作進行的臨床試驗評估，在高發生率國家除了給予 3HP 治療後再給一次年度的 3HP 治療(3HP vs p3HP)來比較兩組的潛伏感染治療保護效力。

另外由加拿大 Dick Menzies 主導的 phase 2b 臨床試驗則是以高劑量的 Rifampin (20mg/Kg/day or 30mg/Kg/day) 治療兩個月來與傳統的 4R 進行安全性和效益比較採取 1:1:1 randomization，在高劑量治療的兩組接受治療和給藥均為 blind。

Sterling 主導的 ASTERoid trial, 則是以六週療程每天使用 rifapentine 來與 12-16 週 Rifampin based treatment 來進行比較，那麼更短的潛伏感染治療是否有可能呢? 在 murine model 發現 bedaquiline+rifapentine 在治療四週後肺部的 CFU 可有效下降，或者使用長效注射 Bedaquiline 可以在注射後十二週仍維持在高於 MIC 0.03 ug/mL 以上得濃度，因此未來超微短程的潛伏感染治療仍有發展的可能性。

痊癒後的結核病人，是最適合當作義工來提供 TB 病人團體社會支持的。台灣在這方面真的做得不夠好，雖然跟我們的文化有相當大的關係。遇到澳洲的團隊，包括來自 Melbourne 的 Steve Graham, Ben Marais 還有在越南長期耕耘的澳洲 NGO Woolcock institute 的 Thuy, 以及剛剛走馬上任 Union President 的 Guy Marks. 今天在兒童預防性投藥的場子，還遇到一直問問題的烏干達 Simon 跟回答問題的南非 Simon，台灣分享對接受 INH 預防性投藥的孩子，如何監視肝功能異常 (symptom screening during TPT) ,讓烏干達的 Simon 總算安心點。



### **The Voyage Toward TB Elimination: A Mass TB Treatment and Prevention Campaign in the Marshall Islands**

Richard Brostrom 今天報告的 Marshall islands 的相關資料相當珍貴，目標族群完成預防性治療達 64%，讓我們拭目以待這個國家的保護力，可以延伸多久。目前這個計畫的初步成果也同場在 Accelerating the curve: TB prevention 報告: 2012-16 年 TB 五歲以上 TB 發生率由 420/100000 降到 2019 年 197/100000，下降了 53%，




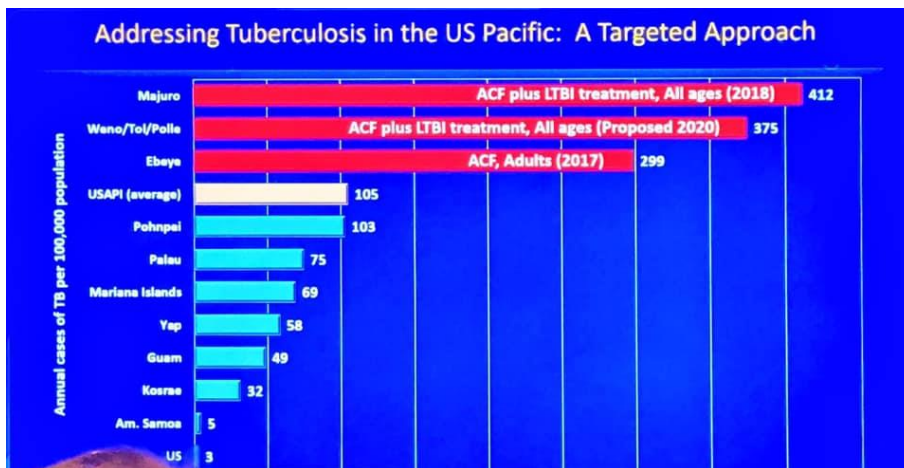
我們也很高興本署的陳孟瑜醫師，代表台灣參加了這個 TB elimination 夢想的實現，貢獻了好幾週的台灣力量給盟國友邦。

## The Voyage Toward TB Elimination: A Mass TB Treatment and Prevention Campaign in the Marshall Islands

**The 50th Union World Conference on Lung Health  
November 1, 2019**

R. Brostrom, MD-MSPH  
Regional TB Field Medical Officer  
Hawaii TB Control Program  
CDC-USPHS

National Center for HIV/AIDS, STD, and TB Prevention  
Division of Tuberculosis Elimination

- ### Five Principles for Marshall Islands TB Screening
1. Establish capacity to scale up quality TB care for new cases
  2. As much as possible, "one-stop" TB screening for those without TB
  3. Provide reduction in household and community TB transmission
    - *We are not going to eliminate TB in RMI with this campaign!*
    - Goal is 20% to 40% reduction three years later
  4. Allow for shoulder-to-shoulder work with external experts
  5. Employ best technology available

## Majuro and Ebeye TB Program Transformation

- Personnel: Majuro: 3 TB Nurses, 1 TB physician, 10 DOT workers
- Approach: RMI has implemented rifampicin-based prevention for close TB contacts and other high-risk populations (people living with diabetes, fishermen, taxi drivers)
- Supplies: TB meds, vehicles (2), computers
- Structure: Clinic remodeling and expansion
- Organization and Surveillance Capacity:
  - Majuro in the midst of Arno TB Outbreak (neighboring atoll)
  - Remarkable epidemiology surveillance and reporting

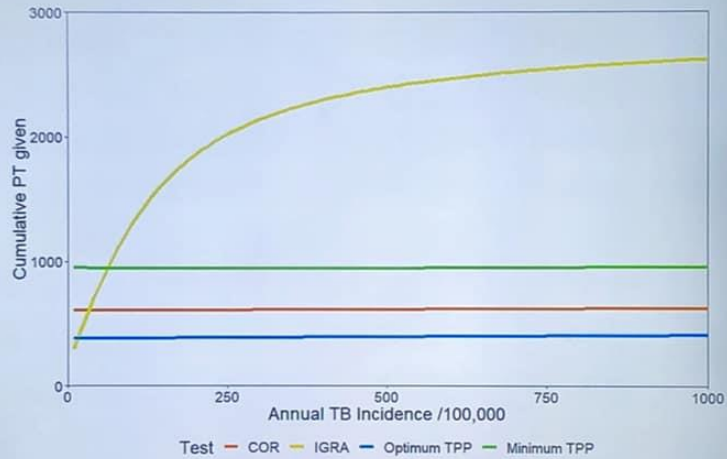
## Mass LTBI Treatment Strategy in Majuro

- Risk-Benefit in setting of Mass LTBI Treatment
  - CXR is overly sensitive for TB, especially for children
  - Avoid over-treating cases that are actually old TB disease, CAP, cancer
- Those with a positive TST will be placed on prevention
  - Must avoid undertreating occult active pulmonary TB, culture negative TB (early dx), extrapulmonary TB
- “*Intensified-Active Case Finding*” to rule-out TB disease
  - Expert-driven TB diagnosis with 8 to 12 clinicians reviewing
  - CXR was one piece of the clinical picture with household exposure history, TB history, TB symptoms, focused exam, GeneXpert, TST
  - Among adult pulmonary cases with 2 cultures collected: Smear positive 12%, GeneXpert positive 19%, Culture Positive 21%

University of Cape Town 的 Tom Sumner 等人，利用 modeling，計算出越高發生率的國家，盡早開始使用潛伏結核感染治療，可以得到最大的效益；如果這國家原來的發生率越高，那麼 NNT 就會越小，推動治療就會顯得非常有效率！

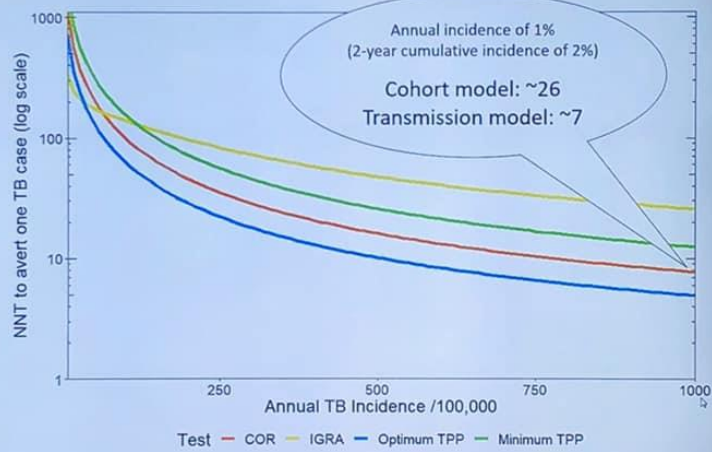
## The Union

- Results after 10 years of intervention
- Impact increases with baseline incidence
- Largest impact predicted with IGRA
- IGRA requires more individuals to be given preventive therapy (+ more testing + treatment for TB)
- Accounting for indirect effects results in lower average NNT



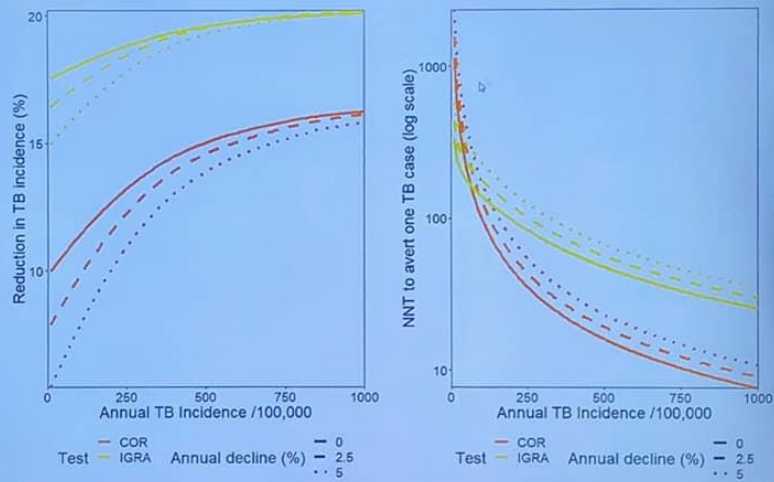
## The Union

- Results after 10 years of intervention
- Impact increases with baseline incidence
- Largest impact predicted with IGRA
- IGRA requires more individuals to be given preventive therapy (+ more testing + treatment for TB)
- Accounting for indirect effects results in lower average NNT



## The Union

- Background decline in incidence:
  - Reduces impact
  - Increases NNT
- Effect is largest at lower incidence



## The Union

- Less targeted use of preventive therapy (i.e. with IGRA) may have bigger impact
- More specific tests can increase the PPV and reduce the NNT
- Consideration of indirect effects important in evaluating NNT
- Important to consider absolute disease burden and trend
- Limitations
  - Very simple model intended to illustrate patterns
- Future work
  - Use data from CORTIS study to refine parameter estimates/assumptions
  - Look at cost effectiveness – how much should we be willing to pay for such a test?

11/2

### The Union/CDC late-breaker session on TB

MSF 在 17 個國家所做的 end TB 觀察性研究，針對 Bedaquiline 和 Delamanid 的安全性做一整理，在 2315 位多重抗藥性病人中，有 71% 使用 Bedaquiline，39% 使用 Delamanid，有 10.6% 的病人兩個藥物都有使用。最常發現的不良反應是周邊神經病變(25%)電解質不平衡(23.4%)以及聽力喪失多因使用 Kanamycin 和 Capreomycin 而造成(12.3%)，QT prolongation 反而並不多見僅 2.8%.

Adverse Event	Patients N (%)	Median months to first AE [IQR]	Incidence /100 person- months (95% CI)
QT prolongation	64 (2.8)	2.6 [0.8-5.0]	0.18 (0.14-0.23)
Peripheral neuropathy	582 (25.1)	3.9 [1.7-7.0]	2.08 (1.92-2.26)
Optic neuritis	63 (2.7)	4.6 [0.4-8.7]	0.14 (0.11-0.19)
Myelosuppression	135 (5.8)	2.5 [1.0-5.2]	0.40 (0.33-0.47)
Hearing loss	286 (12.3)	3.9 [2.0-6.8]	0.92 (0.82-1.04)
Acute renal failure	162 (7.0)	2.7 [0.9-6.1]	0.48 (0.41-0.56)
Electrolyte depletion	542 (23.4)	3.0 [1.0-7.13]	1.88 (1.73-2.05)
Hepatotoxicity	131 (5.7)	2.9 [1.0-7.0]	0.38 (0.32-0.45)
Hypothyroidism	146 (6.3)	4.0 [2.8-7.0]	0.44 (0.37-0.52)

還記得幾年前 Vitamin D deficiency 與 TB disease or infection 有 association 的研究嗎？在發生率為 500 的地方，Mean age 9 歲左右的小孩，有缺乏的孩子真的補上去，很可惜沒看到真的對結核病感染的預防有什麼貢獻。調高 QFT conversion cutoff，發現真的缺 VitD 的，似乎有少一點保護力。

**Primary outcome:  
QFT conversion (0.35 IU/ml threshold)**

		Placebo	Vitamin D	Adjusted RR (95% CI)	P
<b>Proportion QFT+ at 0.35 IU/ml IFN-γ threshold (%)</b>	Overall	134/4,043 (3.3%)	147/4,074 (3.6%)	1.10 (0.87 to 1.38)	0.42
	Baseline	64/1,304 (4.9%)	64/1,288 (5.0%)	1.02 (0.71 to 1.45)	0.93
	25(OH)D <10 ng/ml				

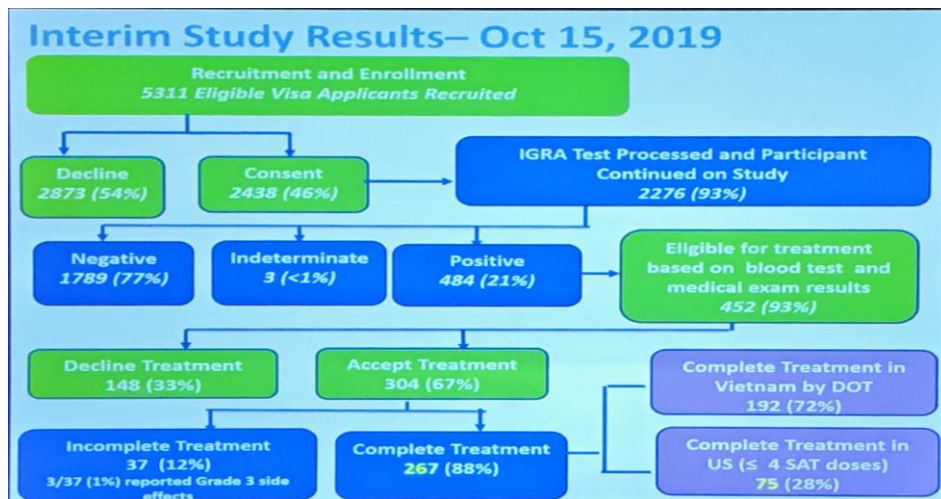
南非在 2018 年 7 月起，對於所有 RR-TB 病人可以使用全口服 Bedaquiline-based 短程治療處方，因為尚未有隨機分派試驗的資料，因此收集了 2018 年 7 月到 2019 年 4 月期間在 Kwazulu-Natal 省一個地區的病人做世代追蹤。在這個短程處方的藥物是以 Bedaquiline 取代針劑，不使用 Ethionamide,另外在治療初期的前兩個月加上 Linezolid(LZD). 納入分析的 123 位病人有接近七成為 HIV 感染者。在治療四個月的痰培養陰轉可達 88%，但是這個處方很大的問題是在於如果 FQ 抗藥以及 LZD 副作用時，前四到六個月加強期最有效的藥物會僅剩 BDQ 和 clofazimine, 另外有 22% 的病人出現嚴重貧血(血紅素低於 8 g/dL)

**The Union METHODS**

- Retrospective cohort analysis of all patients (> 18yo)
  - Initiated and continued on short standardized all-oral treatment regimen
  - 1<sup>st</sup> of July 2018 until 30 April 2019
  - King Cetshwayo District, KZN
- Current monitoring schedule of patients includes
  - laboratory monitoring of **full blood count** at baseline, at week 2, week 4, week 8 and monthly thereafter
  - ECG monitoring** at same intervals
- Initiation of Linezolid is not recommended in patients with baseline Hb < 8g/dl

Drugs	Standardized duration of treatment (mnth)						
	1	2	3	4	5	6	7-12
Linezolid	Red	Red	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue
Bedaquiline	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Dark Blue
Levofloxacin	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green
Clofazimine	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green
Pyrazinamide	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green
Ethambutol	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green
High Dose Isoniazid	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Dark Blue	Dark Blue

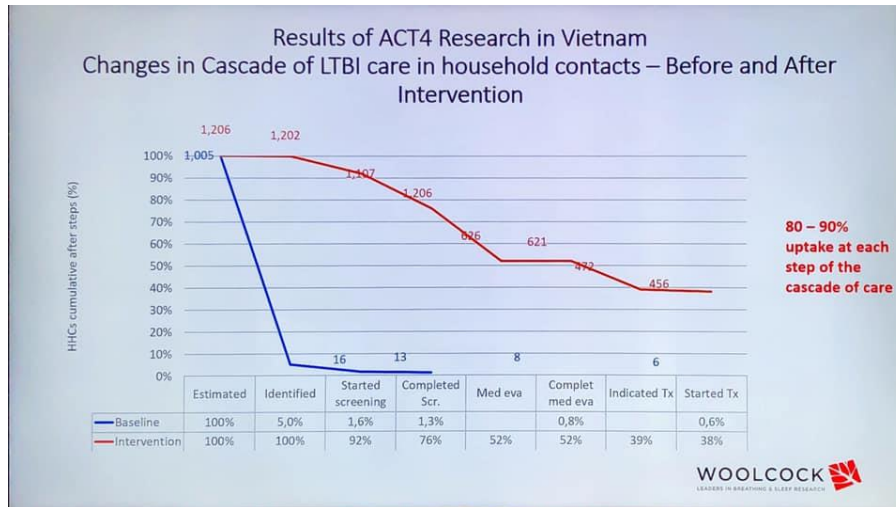
美國 CDC 與越南 NTP 以及 LSHTM 在越南進行了 preventing TB overseas pilot study (PTOPS) 主要是針對即將移民到美國前的高負擔國家進行體檢時，提供潛伏感染診斷與治療，由於越南是美國非本國出生結核病個案的前四名，因此就納入這個計畫中，採取自願性加入此一計畫，但不加入計畫者並不影響他們取得 visa 資格。約 46% 移民申請者願意加入計畫，IGRA 陽性率 21%，陽性願意使用 3HP 治療潛伏感染則有 67%，完成率可達 88%。因此在坦尚尼亞的庇護移民可能也會進行 PTOPS 以及進一步的成本效益分析。



詹醫師的海報討論，HIV African and Asia region, 題目是 TB 接觸者的 LTBI 診斷與治療，是否會因為有愛滋病感染有無而有差別？結果顯示在完整的國家計畫之下，治療開始率與完成率，反而是愛滋感染者比較高，雖然沒有達到統計顯著。



接觸者檢查大概是今年最夯的事情，雖然這個策略已經知道很久，但是落實度真的很差。包括 ACT4 等 TB REACH or global fund 都努力彌補各國資源不足問題。



- ### Steps to scale up
- Present the ACT4 findings on success and feasibility to stakeholders to gain interest and commitment
  - Support NTP to adapt ACT4 SOPs to develop technical guidance on LTBI management
  - Using ACT4 findings, support hospitals to
    - Review reimbursement requirement from health insurance agency
    - Adapt patients flow to make the service one-stop shop, friendly, convenient, accessible
    - Advocate for hospital investment for TB unit and TB staff
  - Identify costs components and potential funding sources
  - Negotiate with related stakeholders to get funding for provincial program
- WOOLCOCK  
LEADERS IN BREATHING & SLEEP RESEARCH



### After the research - Paying for LTBI care (1)

#### Health insurance

- Current national coverage: 87%
- Develop reimbursement mechanism for LTBI program
  - + Review existing reimbursement policy and regulation
  - + Match the LTBI program need with existing regulation
  - + Adjust mechanism that labels LTBI screening as TB diagnosis
- Financial incentive for the system and staff based on hospital financing mechanism
  - + Reimbursement for LTBI service -> increase hospital income
  - + Better LTBI service -> more patient visits -> more income
  - + Hospital can then invest more for TB unit and TB staff
  - + TB staff was subsidized by NTP, now can generate income
- Health insurance reimburses for: health exam, chest Xray, sputum smear, TST injection (partly)

## After the research - Paying for LTBI care (2)

### Global Fund (2019 – 2020)

- The process to negotiate with GF was done by the NTP. Message that NTP sent to GF includes:
  - LTBI management (learning from ACT4 experience) is feasible, can reach high coverage and requires small funding.
  - LTBI screening and treatment also help increase active TB case finding, particularly among children.
  - There is simple, transparent tool to measure performance.
  - GF covers costs that are not related to service fee.
- Costs that GF currently cover:
  - Training and supervision -> *Future: can be integrated into routine TB program activities.*
  - Tuberculin, consumables -> *Future: negotiate with health insurance to increase fee for TST injection to cover cost of PPD and consumables.*
  - Medication -> *Future: NTP can cover INH but not other medications due to its cost.*
  - Health promotion -> *Future: can be integrated into routine TB program activities.*
- Coverage:
  - 2019-2020: 12/64 provinces (over 50% TB cases), possibly expanding to 7 new provinces

WOOLCOCK  
LEADERS IN BREATHING & CLIP PREVENTION

## LTBI scale-up 2018-2020 in Bénin ( TB contacts investigation Financing Plan )

6

Global Fund	One Home visit : 10 Dollars US per TB patient Total amount 2018-2020: 26250 Dollars US INH provision
Benin's Government contribution	Health care workers' salaries Second or third home visit
Patient cost	Travel cost for symptomatic contacts and children Chest X ray if necessary TST if necessary

根據世界衛生組織的統計，只有 66 個國家有依照 WHO Guidelines 提供 PLHIV 預防結核病 TB Preventive Therapy (TPT) 的藥物，總計有 180 萬愛滋感染者受惠，佔了全球新診斷愛滋感染者的 49%，比較其 2017 的 1 百萬人，足足增加了將近 2 倍。但在高負擔國家，愛滋感染者僅 22% 的新診斷個案，接受到 TPT。2018 年，幼兒接觸者的 TPT 還是只有 27% 的達標率，成人的接觸者更是不升反降，全球僅治療了 79000 人次。我當場問 Avinash Kanchar 這是真的嗎？他說是真的，然後還安慰我說，明年一定會更好。



## Global use of TB Preventive Therapy (TPT)

2018: **1.8 million** PLHIV were provided with TPT (66 countries)  
• 49% of PLHIV newly enrolled in HIV care received TPT

2017: **1 million** PLHIV were provided TPT  
2005: **30,000** PLHIV were provided TPT

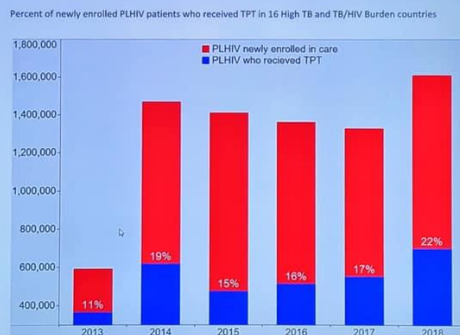
2018: **350,000** children (under 5) provided TPT (27% up from 20%)

2018: **79,000** adult contacts provided TPT (down 30%)

## TPT distribution gap in 16 HBCs 2018

2018:

- **1,610,534** newly enrolled PLHIV in HIV care
- **22%** of PLHIV newly enrolled in HIV care received TPT
- Gap of **911,280** newly enrolled PLHIV did not receive TPT



其實接觸者針的是最有效益的介入族群，要讓全球有個標準化的方式在資源缺乏國家依然順利進行接觸者追蹤是一個挑戰，但是全球這麼多先進國家都有手冊在指引第一線工作人員如何定義指標，接觸者等，尤其是怎麼樣在接觸者中找到更多活動性結核病人？避免進一步的傳播是很合情合理的。

## Summary: review of USAID supported Contact Investigation activities

- CI is key intervention in all global and national strategies and guidelines, however:
  - TB contact investigations are inconsistently implemented in resource-limited settings
  - Usually carried out on the basis of no or poor standards, because of the absence of clear definitions of index case, contacts and procedures
  - Scarce and non-standardized data on the contribution of routine contact investigation to early TB case detection, thus precluding an assessment of its impact on reducing TB transmission
  - Resources to implement contact investigation activities (commitment and capacity)
- One size fits none approach

## 伍、心得與建議

今年大會主題為 "ENDING THE EMERGENCY: SCIENCE, LEADERSHIP, ACTION"，選在氣候宜人但是空氣交通和環境衛生條件不是很好的印度舉行，是因為印度是最大負擔的國家，也是多重抗藥性結核病最大負擔雙料冠軍，如果能夠讓印度重視結核病，就已經把全球的問題變好了。在大會中，也聽到印度政府對於此次會議的重視，也呼籲各國就聯合國高階會議加強結核病防治的聲明，跟印度一起往前走。明年將在西班牙的塞維亞舉辦，大會特定邀請該市的表演藝術家，為觀眾帶來極佳的佛朗明哥舞蹈表演。

今年 GSK 創新結核病疫苗 M72/AS01E 發表了臨床 2b 期，追蹤滿 3 年的研究結果，並陸續在大會中多次討論此疫苗如何進入臨床 3 期的助力和阻力，該疫苗若未來能在台灣進行臨床三期試驗，可以山地鄉無法耐受潛伏結核感染治療的居民做為目標族群，考慮接受疫苗介入措施來增進 2035 目標的達到機率。為了在 2022 年達到 UNHLM (聯合國 high level meeting) 的績效目標，世界衛生組織在多個會場針對如何擴大接觸者預防性投藥的規模，進行分析和討論，台灣其實這方面的實戰經驗豐富，不論是臨床專家或者公衛學者，都可以對世界有幫助。

台灣因新南向等國際合作政策執行下，我們持續追蹤新南向合作國家的疫情控制進展，進行深入了解及探詢多元合作的可能性與預備。越南和菲律賓兩個國際合作比較深入的國家，結核病發生率差別甚巨，不論在主動個案的發現，預防性投藥的給予或者減少多重抗藥性的降低失落率等，都應該提供不同的解方。

建議有二項：

1. 結核病新疫苗/新藥物/新診斷工具應盡快評估及規劃國內的使用。
2. 可推薦更多國內專家，參與新南向國家的結核病相關工作。

陸、附件（照片）

