

出國報告（出國類別：開會）

第 50 屆世界抗癆聯盟世界年會

服務機關：衛生福利部胸腔病院

姓名職稱：黃瑞明院長，簡順添醫師

派赴國家/地區：印度-海德拉巴德

出國期間：中華民國 108 年 10 月 30 日至 108 年 11 月 2 日

報告日期：中華民國 108 年 12 月 31 日

目錄

壹、摘要.....	1
貳、本文.....	2
一、 目的.....	2
二、 過程.....	3
三、 心得及建議.....	23

摘要

胸腔病院為目前台灣僅存唯一結核專科醫院，每年均會派遣醫師參加世界抗癆聯盟世界年會，藉以發表論文及吸收新知並與世界各國交流經驗。2019 年世界年會在印度海德拉巴德舉行，主題為：ENDING THE EMERGENCY , SCIENCE, LEADERSHIP, ACTION。會議內容涵蓋面極廣，包括醫療人員所面對的結核病的診斷，治療，共病問題，(含愛滋病，糖尿病)，預防性治療及疫苗發展等。病人所面對的災難性支出，污名化，心理及社會問題及國家所面對的資金，政策，藥物供應等問題，均有專題演講及討論。主題眾多，參加者可各取所需，但也不免遺珠，僅能挑選最為相關者參加記錄如本文。

本文

目的

參加第 50 屆世界抗癆聯盟世界年會，舉行時間為 2019 年 10 月 30 日至 2019 年 11 月 2 日，地點為印度 海德拉巴德 (HYDERABAD, INDIA)，主題為：ENDING THE EMERGENCY: SCIENCE, LEADERSHI, ACTION。



過程

2019/10/30 8:00-11:00 Updated WHO policies on management of TB

Guidelines developed at WHO

WHO guideline 做為政策訂者，健康照護者和病人必須做到的準則。當然也會因各地資不同而有不同選擇。WHO guideline 包括標準，整理，編輯，快速建議和過渡時期建議等。WHO 自 2007 年成立準則回顧委員會，有內部委員和內部委員，透過標準程序，實證資料，透明請楚的程序，決定全球一致可行的最佳執行方式。最後經過同儕回顧，確保品質。

WHO 根據下列準則來訂出 Guideline：臨床證據等級，利益和傷害，價值和喜好，可行性及資源分配。

建立 GRADE 系統，按文獻回顧給與證據等級和建議等級。

Policy update on urine lipoarabinomannan(LAM) assay for the diagnosis of TB in people living with HIV

WHO 對於 LF-LAM 應用於 TB 的診斷最新建議為：僅用於 HIV 病人。分成住院病人和門診病人。住院病人，含成人，青少年及小孩，若病人有明顯肺內或肺外結核症狀(強烈建議)或有嚴重的 HIV1 疾病或病情嚴重(強烈建議)或 CD4 小於等於 200cell/mm³，不管是否有症狀(強烈建議)。對於非住院病人，含成人，青少年和小孩，如果有明顯肺內或肺外結核症狀或病情嚴重(有條件建議)或不管是否有症狀，CD4 小於 100cell/mm³。對於非住院病人有下列情形，WHO 不建議使用 LF-LAM 來診斷 TB：沒有評估 TB 症狀者或沒有 TB 症狀且 CD4 結果未知，或沒有 TB 症狀且 CD4 大於等於 200cell/mm³(強烈建議) 或沒有 TB 症狀且 CD4 介於 100 至 200 之間(有條件建議)

LF-LAM 對於嚴重 HIV 且病情嚴重或有結核症狀者，可提高診斷及降低死亡率，但其診斷之敏感度仍低，僅 4 成至 7 成。如果有痰，應以痰液進行 GeneXpert Ultra 為第一優先考慮。

Technical evaluation of high throughput centralized platforms for the detection of TB and resistance

INH 抗藥佔全球 8%，但無法使用 GeneXpert 偵測。使用同一種平台來偵測 TB 和抗藥性，將使病人發現，照護品質大大提昇。偵測 TB 和抗藥性 TB 的中心化或集中化可幾種平台可達成：Abot Real time MTB and MTB RIF/INH assays . Roche cobbas MTB and MTB-RIF/INH assays , Hain Fluoro Type MTBDR assay , BD MAX MDRTBTM assay 。2019 年 WHO 用 GeneXpertMTB/RIF 和 Hain

Lifescience GenoType MTBDRplus 來和四種平台比較。結果 BD, Abbot 和 Roche 比 GeneXpert 有相同或較低的偵測限制(limit of detection LoD)。Hain test 相較於 GeneXpert 有較高的 LoD。四種平台在偵測 HR 抗藥均稍優於 GenoType MTBDRplus。該選擇何種平台，可能須看須求：如中央實驗室或地區實驗室。診斷流程。總體檢驗量，檢體運送，機器取得，技術支援及維修等因素。

Introduction to the updated WHO guidelines on TB IPC

全球約 50 萬人有抗藥性結核，只有三分之一得到治。IPC: Infection Prevention and Control，感染預防及控制。最初 WHO 的 guideline 僅聚焦於資源不足國家的健康照護機構，2009 年新的 guideline 加上特殊處置及擴及人口密集機構及家庭。三大面項未變：行政控制—控制傳染源，減少曝露；環境控制：途徑控治，減少空氣中的 TB 菌；呼吸道防護：醫護人員個人防護。不管是高或低結核病負擔國家，醫護人員受到 TB 感染的機會是一般民眾的 1.6 倍至 2 倍。一線治療何時陰轉，變異極大。在標準治療 2 個月後，約 21%痰抹片仍陽性，35%痰培養仍陽性(液態培養)。最新的感染控制準則建議：先將有結核症狀的病人找出並隔離，儘早治療結核病人，注意空氣清潔，室上方紫外線消毒系統。通風空調系統和個人防護等。好的計畫，醫護人員及病人教育訓練，環境監控，床距控制，人員管控及工作量等，是做好 IPC 的基本。

Consolidated guidelines on management of DR-TB

2018 年 DRTB guidelines，根據 STREAM stage I trial 結果，2018 IPD 40 個國家，53 個研究，13,104 個治療記錄，Phase III trial 2013 of Delamanid. IPD MA, 2,625 個短程治療紀錄，提出 2018 年 2019 年最新 DR-TB 治療準則。分成 longer MDRTB regimen 和 standardized short MDRTB regimen 之治療組合，時間及治療中監測。並未涉及在短程治療中使用新藥物，bedaquiline 使用超過 6 個月及 bedaquiline 和 delmanid 合用。2018 年 guideline 相較於 2011-2017 的改變為：(1)重大改變：提出新的長期處方，建議大部分病人使用，新的二線藥物分類，新的藥物組合，不再使用 Km 和 Cm。(2) 部分改變：治療藥物種類數目及治療時間，MDRTB 短期治療處方和另加需求，強調 OR(operation research)(執行中研究)，aDSM(主動藥物安全監測)和 DST(藥物敏感性試驗)(3)未改變：MDRTB 治療時，開始 HIV 抗病毒治療的時機，開刀，MDRTB 治療的居家和住院照護。新的藥物分類：Group A :levofloxacin and moxifloxacin, bedaquiline , linezolid. GroupB:clofazimine , cycloseriene or terizidone Group C : Ethambutol , Delamanid, Pyrazinamide, Imipenem-cilastatin or meropenem , amikacin (or streptomycin) , ethionamide or

prothionamide , p-aminosalicylic acid 。處方為: 3 種 Group A 藥物，加一種至兩種 Group B 至四種藥物，如果無法達成，再選擇 Group C , Bedaquiline 6 個月停後，維持 3 種藥物，使用全口服處方，依 IPD 資料統計，使用 kanamycin 和 capreomycin 得到不好的治療結果。短期治療處方的臨床證據: STREAM stage 1 trial 結果顯示: 相對於沒有新藥物的長期處方，其治療成功率相當，約 80%，但有較高的失敗率及複發率，尤其有 fluoroquinolone, prothionamide, pyrazinamide 抗藥時，短期處方有較低的治療中斷。2018 年短期治療處方擴及肺外病人，但不能是 disseminated TB or TB meningitis，且病人不得是 HIV 患者，其他病人選擇與舊版相同。在 WHO 制定 2018 新版 guideline 面臨的為對於新處方沒有足夠的臨床證據。2020 年可能會有新的證據: 使用 linezolid 或 bedaquiline 來代替 short MDRTB regimen 中的 kanamycin，新的短期處方 Lzd(2)/Hh(4)/Bdq(6)/Lfx/Cfz/Z/E 9 個月已在南非做試驗。TB Alliance 正試驗 6 個月的短期處方，用於 XDRTB. 或 MDRTB 治療不佳者: BPaL(6 months Bdq, Pretomanid, Lzd)，使用 Bedaquiline 超過 6 個月，使用在孕婦和 bedaquiline 與 delamanid 合用。

2019/10/30 13:00 FIND-NDWG JOINT SYMPOSIUM: Lighting the path to TB care-advances in diagnosis

討論 FIND-NDWG 2019 年成果及計畫: 分三大部分(一) improved TB case detection: 強調高的敏感度及現場馬上使用(POC point of care)，目前往 Biomarker(生物標記)研究。(二) provide universal access to DST: 強調對於主要藥物的快速 DST，之後須有全部藥物的 DST，下一個目標為 Next-Generation whole Genome Sequencing 用來診斷 TB, DRTB 和 DST (三) support TB elimination: 新的 LTBI 診斷工具，能知道何人會從 LTBI 進展至 TB，早期診斷沒症狀的的 TB(subclinical TB)

2019/10/30 14:30-17:30 Workshop on operational research with all- oral shorter MDR-TB regimen

Choosing an all-oral shorter regimen

Expand new drug markets for TB (endTB) 所提的 operation research，2019 年 10 月出版 Clinical Guide for All-oral shorter MDR-TB regimen Draft Version 2.0。對於 MDRTB 治療，old longer regimen 的成功率 79%，失敗率或復發率 5.6%，死亡率 6.4% (HIV 死亡率 8.0%)，Grade 3 and 4 SAE 45.4%。傳統 shorter regimen with injection 治療成功率 78.8%，失敗率或復發率 10.6%，死亡率 8.5% (HIV 死亡率 17.5%)，Grade 3 or 4 SAE 48.2%，約有 6% 病人有嚴重聽力障礙。2019 年 WHO 所建議的 all oral longer regime 目前並無治療資料，all oral shorter regimen

目前在 operation research 下進行。為何選擇 All oral STR? 因可含所有 Group A drug: FQs, Bdq, Lzd。不用打針, 少去針劑的副作用如疼痛, 聽力障礙, 耳鳴, 腎功能障礙和電解質不平衡。WHO 鼓勵在 operation research 下使用 aoo oral STR。若依物有效性, 安全性和抗藥性來做評比: 可分為優: Lfx, Mfx, Bdq, 非常好: Lzd, Dlm, 好: Cfz。可: Cs 和 Z。不佳: E。

如何決定 all-oral STRs 和 LTRs: Step 1.. Group A 全用, 除非抗藥。Step 2 :使用 1-2 種 Group B or C 藥物。曾使用過申驗中的 all oral STR: MDR END clinical trial : Lfx-Lzd-Dlm-Z(36-52weeks), endTB clinical Try: EndTB regimen

1:Mfx-Bdq-Lzd-Z(39weeks), endTB regimen 2:Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Z(39weeks), endTB regimen 3 : Lfx-Bdq-Lzd-Dlm-Z(39weeks), endTB regimen

4:Lfx-Lzd-Cfz-Dlm-Z(39weeks) endTB regimen5: Mfx-Dlm-Cfz-Z(39weeks).

STREAM 2 Trial : Regimen C: 40weeks of Lfx, Bdq, Cfz, E, Z, supplemented by H and Pto for the first 16weeks. Beat TB trial : Lfx Bdq Lzd Dlm (9 months) 如果 fluoroquinolone 抗藥, 則回歸 all oral longer treatment regimen, 且治療時間至少 18 個月。All oral STR 有 4-5 種藥物, 治療時間為 9-12 個月。原則上第 4 個月評估, 若臨床未改善或痰(培養)仍陽性, 則改為 LTR。另一考慮為如果第 4 個月痰仍未陰轉, 但臨床明顯改善, 則延長治療至 11-12 個月。如果第 6 個月仍陽性, 則為治療失敗, 須進一步改變處方。病人每 3 個月回診, 至少第 6 個月及第 12 個月驗痰(似乎頻率太少, 如果仍培養陽性, 則建議重做所有藥敏和做 genetic

fingerprinting, 看是否 reinfection。Operational research 須有研究計畫, 須經過 IRB, 且須經病人同意。須有好的臨床操作(good clinical practice), (未提及是否須 DOT), 須有規則病人監測及 aDSM。病人選擇部分除 fluoroquinolone 抗藥不建議使用外; 其他均可考慮。小孩和 HIV 患者均可使用。懷孕資料不足, 但可能沒有問題。哺乳應不是問題。肺外結核資料不足, Bedaquiline 和 Delamanid 對 CNS 穿透力不好, TB meningitis 和 TB osteomyelitis 須治療 12 個月(建議不使用)或使用 LTR18-20 個月。HIV, chronic renal insufficiency, hepatitis C, Diabetes 均可使用。

追蹤與評估: 須每月回診, 視力和週邊神經帶, AFB stain 和 TB cultur, EKG, CBC+DC, ALT/AST 須每月追蹤, 第一個月須有 HBA1C, HBV surface Ag, AntiHCV, pregnancy test hoo CXR, 第 6 個月再測一次 HIV。紀錄治療結果和治療時間, 治療結束後追蹤 12 個月, 看是否 Relapse, 紀錄 ADR/ SAE。研究目的: 主要為 all oral STR 的治療結果, 次要為安全性, AE 發生率, 追蹤 12 個月的復發率, 4 個月及 6 個月痰抹片及培養陰轉率, 不好結果(失敗, 死亡, 失落, 和複發)的危險因子, 使用痰抹片來監測治療結果, 一線藥或二線藥抗藥對治療結果的影響。

Data collection in operational research on all-oral shorter regimens

為甚麼 operation observational research 很重要? RCT 仍是黃金準則,但曠日費工, RCT 為理想控制狀況,結果為 efficacy。observation study 為 real world,結果為 effectiveness,可做特定族群,可發現和解決問題。資料收集須簡單而有用,正確收集及紀錄,資料清理及統計等。

Baseline evaluation and monitoring treatment , Drug safety and the management of adverse events

為何安全性很重要?可以確保病人完成治療,減少死亡率和併發症,減少失落。監可分為重要已知的作用如 QTc prolongation , anemia,無法回復者如週邊神經炎,視神經炎,病人無法感知者:如 QT prolongation ,血小板,白血球降低。治療前須注意高危險因子:心臟疾病危險因子,高 QTc,使用高於 3 種引起 QTc 藥物,已有 peripheral neuropathy,治療中的 AE 監測:QTc prolongation ,電解質不平衡,肝功能,貧血,血小板下降,週邊神經炎。SAE 須做通報,依以前治療統計:QTc prolongation 約 2.7%,發生時間中位數為 2 個月,週邊神經炎為 24.0%,時間中位數為 4 個月,myelosuppression 3.9%,發生時間中位數為 1.9 個月,低血鉀/低血鎂 26.3%,3 個月;聽力障礙 17.0% . 3.7months 。hepatotoxicity 5.7%, 2.1months. Hypothyroidism 4.7% , 4months , acute renal failure 4.2% , 1.9months . Optic neuritis 2.4% , 7.2months. Injection agent induced side effect 35.6%, Linezolid side effect total 24.6%。目前資料尚不足者:bedaquiline 或 delamanid 使用超過 6 個月或兩者一起使用,不同的 linezolid 劑量。endTB observational study all oral STR 目前有 17 個國家,納入 2,727 人,使用 bedaquiline 1,935 人,使用 delamanid 1,090 人,超過 6 個月 1,933 人,合用者 656 人。使用 bedfaquilinbe 6 個月發生 QTc prolongation 4.1%,後 6 個月為 0%,使用 delamanid 前 6 個月為 5.7%。後 6 個月為 1.4%。發生 SAE 均須通報,再來判定是否為 ADR(adverse drug reaction)。Severity and seriousness 不同,severity 指,用特定的 scale 來 Grade,通常 Grade 3. 4 為 severe。Seriousness 指造成 fatal , immediately life threatening , Leading to hospitalization or prolongation of hospitalization , leading to a significant disability/incapacity , Birth defect or congenital anomaly , 其他甘臨床意義,須採取臨床介入來避免上述狀況者。

2019/10/30 18:00-19:30 open ceremony 19:30-20:30 Welcome reception

由印度副總統, Shri M. Venkaiah Naidu 蒞臨發表演講和國際抗癆聯盟,印度官員演講,時間冗長,穿插印度傳統回教及印度教舞蹈,和 TB survival 發表演說及人民團體訴求要求印度政府開放 bedaquiline ,delamanid 使用,使用 injection free

all oral regimen 。

2019/10/31 Thursday 9:00-10:00 End the TB emergency

Addressing the LTBI reservoir

1967 年美國阿拉斯加實行 LTBI INH 預防性治療，治療者發病率明顯降低，隨觀察時間越久，效果越明顯，至第 6 年，未做預防性治療者的發病是 INH 治療者的 1.5 倍左右。目前大部分仍接受如果受 TB 菌感染而未治療，感染是終其一生。新的 WHO guidelines 建議最須做預防性治療者為：HIV 感染者(小孩或大人) ，小於 5 歲小孩之家庭接觸者，低發生率之所有年紀的家庭接觸者(強烈建議)及高發病機構(有條件建議)。目前估計全球 HIV 有 49% 接受 LITB 預防性治療，小於 5 歲家庭接觸者約 27%，大於 5 歲家庭接觸者約 2%。小孩子 TB 估計約 10-30% 為家庭接觸感染，70-90% 為家庭外傳染，不在目前的預防性治療政策底下。小於 5 歲的家庭接觸者，在接觸者檢查時，90 天內有 83% 為 TST/IGRA 陽性，效果極佳，但只有佔所有 LTBI 的 20% ，除家庭接觸者外，須有更積極的策略。

Improved Risks stratification in TB infection

TST/IGRA 陽性者，只有低的發病預測率(僅 1-2%)，須尋求更準確的方法，host gene 表現可在 TB 診斷(發病)前 18 個月做出預測。以往最常用的預防性處方為 6-9H, 3-4HR, 3-4R, 3HP，目前 NEJM 發表 1HP(Daily INH/Rifapentine) 對於 HIV-LTBI 有相同的效果，較低的毒性，副作用及完成率。疫苗部分 GSK M72/AS01E 對於 IGRA 陽性之 LTBI 可降低 50% 發病率。使用 H4:1C31 vaccine 和 BCG revaccination 於沒有 HIV 的青少年(於新生兒時有打過 BCG) ，發現 BCG revaccination 對於 sustained IGRA conversion 有意義的下降 45%，H4:1C31 則沒有。

Knowledge gaps for addressing the reservoir

MDRTB 的預防性治療，對於 21 個觀察性研究所做的系統回顧發現可降低 90% 發病率(Marks et.al CID 2017)，目前進行中的三個 RCT: TBCHAMP (levofloxacin), V-quin(Levofloxacin) , PHONix(Delamanid)

在高發生率國家，reinfection 是進行 LTB 的一大挑戰，持續使用 IPT，發病會會持續於相對低點，一但停用 IPT，發生率又會上升。在降低全球感染庫，須降低新的感染和避免發病。做法有：擴大 WHO 之 LTBi 治療建議，增加治療經費，找出新方法可以預測發病，短期處方。

Optimising treatment to maximize health and well-being after TB

TB 即使治療成功後，會留下後遺症，影響病人生活品質，以前均著重於治癒，

當著墨於治療後健康問題。全球 TB 病人治療後，約 50% 有 post-TB illness，25% 有 post-TB disease。TB 治療後在成人會有 COPD，小孩會有 bronchiectasis，會留下 fibrosis，pulmonary hypertension，Mixed diseases 和 Aspergilosis，NTM 等。在治療 TB 時，即要面辦法免留下 post-TB lung disease，治療 TB 後，即須治療 post-TB lung disease。有某些藥物曾用來嘗試降低 TB 肺害，但都效果未確認：steroid，high dose, TNF-alfa blockers，Doxycycline，NSAID, Vita D3，Metformin(反而有害)，statin (人類無證據，mice 有效)INN-r (有害) mesenchymal stromal cell(有前景，但證據有限)。TB 造成肺損傷的機轉仍待研究：宿主免疫反應產生發炎對肺的傷害，宿主和 TB 菌造成 post-TB lung disease 的原因仍不清楚，人類基因的差異造成不同程度的肺損傷。其他日重原因.. 如 biomass，HIV coinfection, Malnutrition 等。藥物治療和肺復健的功用，目前仍未有定論。對於 Tb 後，mental illness: like generalized anxiety disorder，Adjustment disorder, Depression disorder，在治療時就少介入，治療成功後更少。TB 病人有 depression 是一般病人的 3 倍，盛行率約是 40-80%。主要原因有; social stigma, Financial situation，Malnutrition，HIV, Diabetes, Drugs(like INH, cycloserine)，與 TB 後 COPD 造成喘，盜汗可能有關係。須結合 TB care provider 和 Psychiatrist/ Psychotherapist 來進行相關治療。Stigma 會造成社會歧視，post-TB 會不會有 stigma 目前仍未知。

2019/10/31 Thursday 10:30-12:00 Science and action on subclinical TB: progress in understanding，diagnosis，treatment and policy

TB infection 到 TB disease 是一個活動光譜，共可分成幾個階段：受 TB 菌浸入人體後，經人體免疫力將 TB 菌完全根除(Eliminated TB infection)，受感染但成為潛伏(Latent TB infection)，incipient TB infection：M. tuberculosis has metabolic activity to indicate ongoing or impending progression of infection。Subclinical TB infection：Radiographic abnormalities or microbiological evidence of active, viable M. tuberculosis。Active TB disease: Person has symptoms suggestive of active M. tuberculosis disease。incipient TB(初期 TB)應是有 TB 菌存活，有可能進展至 TB，但沒有臨床證狀，細菌學證據和影像學證據。對於 Subclinical TB 和 Incipient TB 定義，在此次大會講者定義略有不同：將沒有症狀，AFB 陰性培養陽性者列入 subclinical，將 radiology 有問題但 AFB 陰性且培養陰性者，列入 incipient or minimal。世界平均 Subclinical TB 約佔所有 TB 的 50% (中位數)，在病人發展成 Active TB 前，至少有一年為 subclinical TB 階段，且斷續排出細菌(有時 TB 菌培養陽性)。Subclinical TB 可能會 rapid progress(2 年內，17%) 或 chronic progress (2 年後。34%) to active TB，也可能 regression 至 minimal TB(3%) 或在 subclinical 及 minimal 間擺盪 (38%)，或一直持 subclinical (8%)。診斷 subclinical TB 有其困難，

對於golden standard Culture陽性即因技術問題而有差異，使用GeneXpert Ultra的敏感度約40%，GeneXpert 約30% (?)，對於incipient TB診斷更為困難，目前已在發展的方法有：mRNA Markers (Cepheid), Immune Profiling (BD), T-cell activation (Qiagen, Lophius), Others(Abbott)。對於incipient TB使用LTBI治療，是否會造成影在南非使用ACS/COR signature來當指標的研究，1394個家庭接觸者小孩，其中有30%有hilar lymphnode，10%有肺實質浸潤，使用INH預防性治療，均有好的結果，且未產生INH抗藥。在Radiology確定有病灶即使smear或culture 陽性，也有40%至60%是沒有症狀。大部分建議subclinical Tb須常active TB來治療。某些paper指出，對於minimal disease (AFB of sputum ,2+)或沒有cavity，4個月的治療可能足夠，但仍是建議傳統治療。對於CXR目有病灶，但無細菌學者，4個月的治療可能足夠，其2年複發率為0.1%，5年複發率0.3%。對於smear negative , culture positive者，也有研究認為4個月的治療復發率為3%左右。對於incipient TB⊗ no recognizable symptoms, no radiographic abnormality , no microbialologic evidence), 使用preventive therapy 應是足夠，(6H, 9H, 3HR, 3HP, 1HP?)。依中國大陸研究; CXR異常，培養陰性的病人，未治療者追蹤3年，53% CXR惡化，39%轉變成培養陽性。

2019/10/31 Thursday 12:45-13:45 poster discussion

Mulidrug-Resistant Tuberculosis in the most populous city in Vietnam , 2011-2025

MDRTB 病人在越南胡志明市每年在增加，2011年約400名至2015年550名，DM亦上升至30%，HIV約10%。整體治療結果，治療成功率約75%，無HIV者成功率為77%，有HIV者，治療成功率約50%。無DM者74%，有DM者78%。年紀大，有HIV者，曾MDRTB治療者,AFB陽性及低BMI者，治療結果較差。Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with MDR-TB: a retrospective analysis in Bangladesh

657個MDRTB病人，103(15.7%)有DM，有DM的病人，治療成功率68.9%，無DM者，治療成功率78.9%。有DM者，其不良的治療結果(失敗及複發，死亡)為無DM者的1.5倍。DM嚴重影響到MDRTB的治療結果。

Prediabetes and the presentation of a moderate-extensive pulmonary tuberculosis in drug-susceptible cases

探討prediabetes與中度以上TB的關係，HBA1c 5.7%-6.4%定義為preDiabetes。無DM者，CXR中度以上為54.8%，prediabetes者為80%，P=0.011，有顯著差異。多變量分析，有prediabetes者為無DM者，有1.32倍具中度以上CXR變化。

The effects of statin vs.non-statin lipid-lowering agents on tuberculosis and other infections in type 2 diabetes patients (台北榮總 蘇維鈞)

利用台灣健保資料庫，將病人分成 statin-use , Non-statin lip lower agent , lip-lower agent free 三組，比較其TB及herpes zooster發生率，使用statin者降低34%TB發生率，但提高23%herpes zooster發生率

Tuberculosis and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis
相較於非 TB 病人，TB 病人有 2.06 倍的機會有 CVD(心臟血管疾病)

Treatment adherence and patient satisfaction with electronic remote directly observed treatment and conventional in-person directly observed treatment for tuberculosis contacts with latent infection (萬芳醫院 李枝新)

使用EDOTS的順從性66.6%，較傳統DOTS的61.42%為佳。EDOTS有較高的滿意度。

2019/10/31 Thursday 14:00-15:30 The way forward for TB vaccines

疫苗的功能主要可分兩種(1)避免感染(2)避免感染後為疾病。BCG 屬減毒活菌疫苗(牛型分枝桿菌減毒)，不適合於 HIV 病人，保護力不及於成人，可及於青少年期，可保護嬰兒及小孩，避免 miliary TB 和 TB meningitis。研發 TB 疫苗相當昂貴，研發一種特定族群的疫苗，估計須花費三億美元。目前疫苗有三種(1)priming vaccine：誘發最初免疫分應(2) boosting vaccine：加強已誘發的免疫力(3)immunotherapeutic vaccine：加強被感染後的免疫能力。

目前全球 TB 發生率下降率僅每年 1.8%，須要更有效疫苗來加速下降率。2018 年 GSK 在 NEJM 發表 M72/AS01_E 的 phase 2Bstudy。此疫苗含 2 種結核分枝桿菌抗原 and monophosphoryl lipid A and QS21 formulated in liposomes as adjuvant，可避免結核菌感染者(成年人)進展至活動性結核，其疫苗有效性(vaccine efficacy, VE)為 54% (95% CI 3–78)。另 Nemes and colleagues 發表在 NEJM 有關 BCG revaccination，用於青少年，可使未受 TB 菌感染者，被感染的機會下降(VE)45% (95% CI 6–68) (依 sustained QuantiFERON-TB Gold test conversion)。如果 M72/AS01_E 的 VE 可維持 10 年，若廣泛施打，將可使印度在 2050 年下降 40% 的發生率。

M72/AS01_E 的 VE 仍須更廣泛的研究，對於年紀及性別，特殊族群如 HIV，未受 TB 菌感染者，疫苗保護有效效期。BCG revaccination 仍須更多研究，之前很多 paper 認為 BCG revaccination 並無效果，且不適合用於 HIV 病人。

2019/10/31 Thursday 16:00-17:30 The surprising role of adipose tissue at the intersection of TB infection and immunity

脂肪女性佔 27%，男性佔 15%。病人得到 TB 後體重下降，可能 fat mass 或 fat free mass 下降，或兩者均有。根據 PrayGod 2011 研究，體重下降包括冷 fat mass 和 free fat mass . muscle mass，當治療時體重增加，主要是 fat mass，muscle mass 較少。脂肪細胞(fatcell/Adipocyte)與發炎(inflammation)有關，促發炎反應(proinflammatory state)時與 leptin, resistin, TNF-alfa, IFN-gama, IL-6 有關，抗發炎反應(anti-inflammation)時，與 Adiponectin, IL-10, IL-17 有關。脂肪可分 brown fat tissue(皮下脂肪, paraaortic, paravertebral, suprarenal fat)和 white fat tissue(Visceral fat)。TB 菌會利用 macrophage 的 lipid 作為能量，尤其是在 hypoxia 時。DM 病人，躡其 HBA1C 大於 7% 者易得 TB，但 BMI 高者，風險較少。肥胖與 TB 藥物的影響：DM 病人服用 HER 時, Rifampicin, INH 的血中濃度會較非 DM 低，但 levofloxacin 會上升，年紀越大越明顯，所以 DM 病人須提早介入 TDM。

2019/10/31 Thursday 18:00-19:30 Artificial Intellegence in TB screening: progress on automated CXR triage

WHO 估計全球約 2/3 的國家或地區沒有 CXR，每個病人的 CXR 花費約美金 5 元，機器設備是主要問題，另外是缺乏有能力判讀的放射醫師。CAR(CXR Automated Reading)目前全世界有多家發展，使用 deep learning method，主要有荷蘭的 CAD4TB(version6)，印度 qXR(version 2)，南韓 Lunit INSIGHT (version4.7.2)，三者的判讀敏感度均達 95%。菲律賓在醫院門診使用 CAR 大量篩檢，有 7%CAR 判讀 TB，其中 15.4%Xpert 陽性。

2019/11/1 Friday 7:30-8:45 Drug resistant Tuberculosis : Journey of Delamanid So far Delamanid 是一種 prodrug，須靠 enzyme deazaflavin dependent nitroreductase(Rv3547)，代謝成中間產物，作用於細胞壁之 methoxy mycolic acid 和 ketomycolic acid。

不受 Cytochrome P450 的影響，與大部分的抗病毒藥物無交互作用。會有 QTc prolongation，與劑量有關，每天 200mg 會多於每天 100mg，但與 syncope 和 arrhythmia 無關，少有嚴重副作用。具有細胞內 postantibiotics effect。相較 bedaquiline 於肝毒性較低，可用於 hepatitis C 的病人。可用於 MDRTB, preMDRTB, XDRTB 或副作用病人。可用於 3-15 歲及成年人(bedaquiline 可用於 6-17 歲)，懷孕病人不建議使用。印度使用經驗，共 58 個 MDR 病人(XDR 48%, preXDR 52%)，均併用 bedaquiline，多併用 moxifloxacin 和 clofazimine。有 22 人 QTc prolong(只

有 1 人停藥), 10 人 anaemia, 50% 在第一個月陰轉, 第 6 個月 70% 陰轉。Delamanid trial 204 比較 delamanid 100mg BID, 200mg BID, placebo 加上 OBR (optimized Background Regimen), 比較第二個月 sputum culture conversion, 分別為 45.4%, 41.9%, 28.6%, 達統計學意義。副作用大於 30% 者: 噁心, 嘔吐及頭暈, 有較多的 QTc prolong, 9.9% 及 13.1%, 但與臨床症狀如 syncope 和 arrhythmia 無關。Trial 208 為將 204 延長至 6 個月併觀察至 24 個月, 使用 2 個月及使用 6-8 個月比較, 治療成功率為 55% 及 74.5%, 死亡率為 8.3% 及 1.0%, 有達統計學意義, 但使用 2 個月組有 25.3% 的失落率, 以上兩個實驗均為 open-label 觀察型研究。Trial 213 為 double blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study, 6 個月 delamanid, 加上 OBR 12-18 個月, 完成治療後觀察 6-12 個月, end point 為 time to sputum culture conversion 和評估安全性, 結果在 time to sputum culture conversion 實驗組為 51 天, 對照組為 57 天, 6 個月痰培養陰轉率為 87.6%, 86%, 30 個月治療成功率 76.5%, 77.2% 均未達到統計學意義。造成兩者無差異的原因可能是 (1) OBR 含有 moxifloxacin, linezolid, clofazimine 等藥物 (2) Delamanid 僅用 6 個月。

Trial 213 顯示 Delamanid 安全性高, QTc 大於 500ms 為 2.1%

Delamanid 可建議使用在 (1) PZA 加上其他二線藥, 無法湊成 5 種藥時 (2) 有 fluoroquinolone 或二線針劑抗藥時 (3) 預期治療效果不佳, 如藥物副作用, 嚴重疾病。2019 WHO oral longer regimen: 三種 Group A (Lfx/Mfx, Bdq & Lzd) 加上一種 Group B (Cfz & Cs) 共四種藥, 6 個月後, 留下三種藥物。Group A, B 無法組成足夠藥物, 再從 Group C 選擇藥物, 共 18-20 個月 (印度處方為避免 Lzd 會因副作用小於 6 個月停藥, 故一開始即加上 Cs)。

INH monoresistance TB 處方為 6 個月 Lfx, R, E, Z。如果 Lfx 無法使用, 則改 Mfx。維持四種藥, 如果沒有 Lfx/Mfx, 則 9 個月處方, 除 R 外, 有藥物無法使用, 則依 Lzd, Cfz, Cs 順序做替代。如果 R 不能用, 則使用 MDRTB 處方。

All Oral short MDRTB regimen: end TB 處方 (Bdq, Dlm, Cfz, Lzd, Lfx/Mfx, Z, 4-5 種組合), 6 個月 SCC (sputum culture conversion) 79% (1/3 病人為 XDR),

QTcF > 500 msec 為 2.1%, 針劑及 Lzd 的副作用高於 Bdq 或 Dlm。DELIBRATE Trial 有三個 arm: Bdq arm, Dlm arm, Bdq + Dlm, QTcF prolongation 的會為 11.9%, 8.6%, 20.7%。Bdq + Dlm 的 QTc 延長約略為兩者相加。

BEAT study: Building Evidence for Advancing new Treatment: Bdq + Dlm + Lzd + Cfz for preXDR, XDR-TB 之 safety 和 efficacy。

2019/11/01 Friday 9:00-10:00 Deadly air

印度新德里是全世界空氣污染最嚴重的都市。空氣污染每年殺死陸百伍拾萬人，為 HIV-AIDS 和瘧疾造成死亡的 3 倍。空污以印度，中國，巴基斯坦最為嚴重。空氣污染會影響子宮內胎兒生長發育，胎兒臍帶血可發現共有 287 種污染物質，化學物質，殺蟲劑。動物實驗兔子曝露於柴油廢氣會影響胎盤功能。PM2.5 和 CO 會造成人類胎盤血栓，與胎兒體重過低或死胎有關。日本研究，孕婦居住近大馬路 50 公尺相較於大於 200 公尺，嬰兒氣喘的機會增加 4 倍，eczema 增加 2.3 倍。小孩比成人更易受到空氣污染影響，因小孩肺部仍在成長，對於化學物質，污染物較為敏感，小孩活動量大，呼吸速度快，污染物較易陳積，造成較高的曝露濃度，所以小孩易得上下呼吸道感染（肺炎），氣喘和肺部發育不良。在印度，50% 的 COPD 死亡和 DALYs 是根因於室內及大氣空氣污染。TB 患者 34.1% 營養不良，26.2% 有室內空氣污染，22.7% 有抽菸，13.1% 有喝酒，7.3% 有 HIV，6.3% 有糖尿病。生質(Biomass)燃燒造成空污會使肺癌發生率上升，大陸研究，曾經廚房通風不良，婦女肺癌發生率升至 1.49 倍，若加上燃煤，則可高達 1.69 倍，若曝露大於 20 年，則高達 2.03 倍。

空污與抽菸同樣增加血臟血管疾病之風險。空污亦增加 DM 的風險，PM10 增加 15%，PM2.5 增加 39%。空污也增加肥胖和代謝症候群的風險，

Household Air Pollution (HAP)：包括燃煤，biomass，香煙，蚊香，仙女棒，鞭炮。

2019/11/01 Friday 10:30-12:00 Modified shorter treatment regimen : using evidence , capacity building and public health approach to build sustainable and efficient MDRTB care

孟加拉短程治療處方的一些細節統計：使用 gatifloxacin 的失敗率/複發率是 2.5%，使用 levofloxacin 是 4.5%，使用 moxifloxacin 是 5.3%。有 12 個 high lever moxifloxacin resistance XDR，將 moxifloxacin 改成 bedaquiline，10 個治療成功，1 個死亡，1 個失落。Relapse-free success 為 75%。使用 MDRTB 短程治療中，如果將 moxifloxacin 改成正常劑量 400mg QD，使於 1006 個病人的研究中，治療成功率 80%，失敗率 6%，死亡率 8%，復發率 1%。Benin 和 Camerom 改成高量 Gatifloxacin 和加上 prothionamide 共 12 個月，治療成功率 89-96%，失敗率 0-1%，復發率 0%。將原孟加拉處方延長至 12 個月，治癒率可達 89%，失敗率及複發率均為 0%。STREAM study 反而成功率為 80%，失敗率 9%，復發率 3%。

尼日自 2008-2017 年 NTP 使用 short MDRTB regimen，共治療 271 人，治療成功率 83.6%，死亡率 9.6%，失敗率 3.1%，1 年內複發率 1.2%，失落率 2.5%。173 人使用 STR，151(87.3%)沒有改變處方，22 人(12.7%)使用 Linezolid 取代 KM，其中 8 人(4.6%)是治療開始即因聽力問題改用 Lzd，14 人(8.1%)因治療中產生

hearing loss。打 KM 有 38.7%有聽力問題，22.3% Grade I ，. 13.8% Grade II ，1.5% Grade III。在 KM 無法使用時，Linezolid 可以用來取代 KM。

2019/11/01 Friday 12:45-13:45 poster discussion

Can we predict which patients will develop QT prolongation during MDRTB treatment?

STREAM study 結果：baselineQT/QTcF 高者，較易 QTc prolongation。Mongolia 有較高的比率。Moxifloxacin 和 Clofazimine 的劑量和 QTc prolongation 似乎無關。

Side effects and Clinical Outcomes Among Pre-XDR and XDR-TB patients

Receiving Imipenem/Cilastatin in Tbilisi, Georgia

併用 linezolid, clofazimine, bedaquiline, cycloserine, fluoroquinolone。有 58%使用 Port-a-Cath, 15% Central venous cath。92%培養轉，陰轉日中位數 81 天，治療成功率 61%，失落率 17%，失敗率 3%，死亡率 16%。19%因副作用停藥，有 nausea, vomiting, vertigo, abdominal pain, sleepiness, pruritis, rash, headache, seizure。

Identify high-risk profile patients for zoonotic tuberculosis in Mubende, Uganda

診斷 TB 中，有 17.6%為 Mycobacteria bovis

Diagnostic accuracy of molecular detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool samples: a systematic review and meta-analysis

在 sensitivity 上分歧相當大，從 10%-90%，specificity 則較一致，均接近 100%。

Usefulness of interferon-gamma releasing assay in patients with hematologic malignancy (部立彰化醫院 黃伊文)

89 個病人，11.2%陽性，58.4%陰性，30.3%無法判定。陽性者有 3 人服用 INH 預防性治療，無人發病。7 人未治療者，3 人發病。無法判定者有 1 人發病。

Low lymphocyte 者，有較高的無法判定。

2019/11/01 Friday 14:00-15:30 OA-15-A3 Rapid genetic TB testing: performance and quality

A portable real-time solution for next generation sequencing-based diagnosis of drug-resistant tuberculosis direct from clinical samples

MinION (Oxford Nanopore Technologies)是一種可攜帶的基因定序儀，使用 Targeted Next Generation Sequencing (tNGS)的方法。其讀取率與 MiniSeq sequencer 相當，但其缺點為須較大量的 DNA 和有較多的誤差。

OA-15-412-01 Introducing external quality assurance for Xpert MTB/RIF testing- experiences from India

在印度做的 GeneXpert 能力測試(Proficiency test)，標準檢準相同結果大於 80%，視為合格，結果 99.5%均為合格。主要問題為機器未校正，檢體污染，試劑過期。

OA-15-413-01 Establishing a responsive and timely national EQA programme for Xpert MTB/RIF testing in Viet Nam

越南兩年內，執行有關 GeneXpert 的 proficiency test。從一開始的 35 家實驗，在兩年擴增至 199 家。結果只有 1%為不符合。

OA-15-414-01 Implementation of GeneXpert proficiency testing scheme using dry tube specimen for Xpert MTB/RIF assay in Uganda

傳統 GeneXpert 的 proficiency test 是使用液體或培養檢體，有貯存及運送問題。烏干達使用 dried tube specimens (DTS)，乾式試管試劑內含 100uL 菌量。回覆率 94.74%。以大於 80%相同為合格，結果 95.23%合格。dried tube specimens (DTS)，乾式試管試劑是做為 GeneXpert 能力測試的不錯方法。

OA-15-415-01 Verifying the use of Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosing extra-pulmonary tuberculosis in South Africa

南非自2013年即使用GeneXpert在肺外檢體, 2017年開始過渡至GeneXpert Ultra，並將結果trace視為陽性。Xpert和Ultra同時操作，檢體量相同。265件肺外檢體，50%為CSF，19%為fine needle aspirate，14%為水，8% pus，3% tissue，0.3% urine。結果Ultra陽性率高3.39%，主要是有10件trace陽性。個別陽性率增加分別為tissue(13.67%), fluids (8.11%), and pus (4.54%)。Xpert陽性，Ultra 100%陽性。Ultra有三件被判定為錯誤。Ultra有較高的陽性檢出率，但也較多錯誤，但不影響其有效性。

OA-15-416-01 Discordant repeat Xpert MTB/RIF results from initially resistant low bacterial load sputa cannot simply be rejected

Rwanda所做的研究，140個病人有另一套痰的第二次的Xpert檢驗，結果有34%為沒驗到TB菌，34%為rifampicin有效，54%為rifampicin抗藥，1人為無法判定。在無檢驗出TB和RS組中，86/94(91.5%)為極低菌量，RR組中只有4/45(8.9%)為極低菌量。使用Deeplex (NGS方法)操作，RR組6/6(100%)相符，RR/RS組有3/17(18%)有rpoB 450Leu mutant 及30-35%的 heteroresistance,

傳統 DST 在 RR/RS or RR/Negative 中，4/35(11%)為 rifampicin 抗藥。RR/RR 組中，6/40(15%)之 pDST 為有效，Deeplex 發現其為 disputed mutation Asp435Tyr。結果第二次做 Xpert 和傳統 DST，有 13.5%並不會出現陽性，但 Deeplex 確定有突變位點。結論：因菌量不足，或 heteroresistance，會造成第二次 Xpert 陰性，連續兩次 Xpert 陽性且 R 抗藥才判抗藥，顯然會造成多誤判。

OA-15-417-01 DR-TB or maybe melioidosis, this is the question: importance of adequate laboratory resources, beyond TB detection in the tropics

在熱帶地區，Burkholderia pseudomallei 引起的類鼻疽病(Melioidosis)，臨床表現和 CXR 可以很像 TB，如果當成 smear negative 治療，治療效果不佳時，又會被當抗藥性結核(DR-TB)治療。在巴布亞新幾內亞 417 位診斷 AFB smear negative TB，有一位是 melioidosis，機會是 4.6%。

2019/11/01 Friday 16:00-17:30 OA-20-A2 Drug dosing and the patient achieving a cure

OA-20-434-01 Evaluation of the molecular bacterial load assay and influence of Mycobacterium tuberculosis drug resistance on bacterial load in early treatment with first-line therapy

molecular bacterial load assay (MBLA) 分子細菌量測量，可快速分子測量活的菌量(測量標的為16SRNA)，作為治療指標。MBLA在於治療指標相關上優於 GeneXpert和AFB stain

OA-20-435-01 Implementation of therapeutic drug monitoring in a high-burden drug-resistant tuberculosis setting in Siberia, Russia

TB-HIV病人測量HERZ和Levofloxacin藥物血中濃度，發現INH, PZA有達建議濃度，但Rifampicin和Levofloxacin均未達建議濃度

OA-20-436-01 Development and acceptability of a gastric resident drug delivery system for prolonged gram-level dosing of tuberculosis treatment

為解決 TB 服藥順從性問題，發展出一種 gastric resident system (GRS)，可由 NG 置前胃中，可延長服藥期間。問卷調查發現 45%可接受，17%選擇服藥丸，38%選擇藥水。

OA-20-437-01 Efficacy of therapeutic dendritic cells vaccine treatment in patients with extensively drug-resistant lung tuberculosis in the follow-up period

使用dendritic cells vaccine做為XDRTB的免疫療法，將XDRTB病人分成免疫治療組及傳統治療組，360天的結果不論在副作用減少(80.0 vs 44.7)，痰陰轉(73.0% vs 44.0%)，CXR吸收 (46.7% vs 29.4%)，均較好。77%使用免疫療法者有其效果。

OA-20-438-01 Sterilising activity of weekly bedaquiline-rifapentine regimens in a murine model of tuberculosis

老鼠模型，使其感染H37Rv，治療處方Bedaquiline, Rifapentine ,and Pyrazinamide (BPZ), plus Moxifloxacin (BPZM) , plus clofazimine (BPZMC)

使用BPZ者4個月及6個月，肺中均無細菌，4個月的有5%複發，6個月者無複發。

OA-20-439-01 Can cART alone deliver in the race between immune reconstitution and TB reactivation

臨床觀察，南非HIV病人即使用cART仍無法使TBHIV的感染率及死亡率降至正常人相同，即使HIV virus load極低，T cell的功能仍無法完全恢復。此動物實驗證實此觀察。所以HIV患者，除cART外，仍須IPT(isoniazid prophylaxis therapy)。

OA-20-440-01 Isoniazid and rifampicin exposures correlate with early bacillary clearance from sputum, and clinical treatment outcome in drug sensitive pulmonary tuberculosis: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis

喝酒的TB病人有較低的INH, Rifampicin AUC，會有較長的殺菌時間，失敗率及復發率均較高。

OA-20-441-01 Complex M. tuberculosis infection and recurrence after treatment completion

TB病人可能同時得到不同Genotype的菌株，可能是同一隻菌在體人突變 (within-host clonal evolution (clonal complexity)，或同時感染兩種菌株infection with multiple strains of Mtb (polyclonal complexity)，會易有較多抗藥的機會，治療也較不易成功。南非研究，8%為clonal complex，14%為polyclonal complex. 追蹤6年，發現復發率並未較高

2019/11/01 Friday 18:00 Taiwan Night

由台灣結核病醫學會宴請台灣與會人員餐敘，共 20 幾人。

2019/11/2 Saturday 9:00-10:00 Live stream : plenary public private partnerships for leadership and action

PPM (public private partnership)私人機構(醫院，法人，公益團體)和公家機構的合作來 end TB，一直是 WHO 所強調。PPM 有多種面向，包括政策，資金，資源，人力，結核病人發現，治療，追蹤等。韓國發表其在治療病人的 PPM 經驗，其歷程與台灣相似，韓國病人大部分被大醫院通報，病人大部分私人醫院治療，韓國 CDC 給個醫院每 100 個 TB 個案有補助一個 TB 護士，公衛則有公衛護士負責 TB 行政業務。結果在私人機構的 TB 治療成功率提高 7.6%，失落率降低 11.9%。印度則利用 PPM 增加 case finding，使用症狀問卷(咳嗽大於 2 週)及驗痰，擴展至使用行動 X 光車，配備 CXR 自動判讀，和 GeneXpert Edge，2018 年共篩檢 8021 人，懷疑 TB 2677 人，接受 DOTS 者 885 人，成效不錯。(經 CXR 檢查後 11% 接受 GeneXpert 檢查，其中 47% 為陽性)。此主動發現方案須啟動公家及私人機構合作，為 PPM 之展現。

2019/11/2 Saturday 10:30-12:00 OA-26-C3 Safety of DR-TB treatment:

part 1

OA-26-473-02 Risk factors for hypothyroidism including ethionamide exposure in patients on treatment for multidrug-resistant tuberculosis

定義 TSH 大於 >5.33 mIU/L 為 subclinical hypothyroidism 和大於 10 mIU/L 為 overt hypothyroidism。0, 4, 8, 12 週追蹤 TSH, 13.1% 發生 subclinical hypothyroidism, 1.5% 發生 overt hypothyroidism

OA-26-474-02 Using innovative technology for monitoring drug adverse events: a case of smartphone-based apps for hearing assessments among MDR-TB patients

MDR-TB 須打 KM 治療，會有聽力喪失危險。傳統聽力檢查須有隔音設備，有點難以普遍實行，使用 smart phone-base APP (Shoebbox®)。使用 Brocks classification 和 the Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE) 和兩側下降 PTA > 25 Db HL 來定義聽力受損。共有 11% 人達聽力受損，61 歲至 75 歲有 40%。smart phone-base APP (Shoebbox®) 可有效監測聽力喪失。

OA-26-475-02 Compassionate use of delamanid-based regimens in adults and children (≥ 6 years) for drug-resistant TB: a five-year update

≥ 35 kg, 使用 Delamanid 100 mg BID, 20-35 kg, 使用 50 mg BID 共 24 週，共 199 人使用 61% 為 XDRTB, 33% 合併 HIV, 53% 合併 bedaquiline。24 週後，79% 培養陰轉。77% 的 XDRTB 在 6 個月達培養陰轉，90% 的 HIV 在 6 個月培養陰轉。最常見的副作用是嘔吐，噁心，和 QT 延長，嚴重副作用中有 34% 歸因於 delamanid

OA-26-476-02 Drug-induced hypothyroidism: magnitude and patient characteristics among MDR-TB cohorts in Uganda

TSH 中位數 3.2 (0.5 - 255) μ IU/mL, 63 (41%) TSH levels (> 4.1 μ IU/mL) 大於正常值。27 (17.5%) 確定為 clinical hypothyroidism (> 10 μ IU/mL),

OA-26-477-02 Bedaquiline use and QT interval prolongation: an analysis from drug-resistant tuberculosis cohorts in Chechnya and Uzbekistan

使用 Bedaquiline 30 天，QTcF 延長大於 500 msec 或增加 60 msec，有用 bedaquiline 與沒有用者之延長為 14.7 ms 和 20.1 ms。兩組無差異，同時使用 moxifloxacin 和 clofazimine 亦無差異。

OA-26-478-02 QT prolongation in patients treated for MDR-TB with bedaquiline in Lima, Peru

112 個 MDR-TB 病人，沒有人發生 QTcF 延長。

OA-26-479-02 Proof of concept: integrated tablet-based hearing and ECG testing for Mozambican patients with drug-resistant TB

Mdrtb治療前9個月，共執行802 SHOEBOX audiology tests 和148 Smart-Heart Pro ECG tests，59個病人因聽力下降，改成bedaquiline，使用bedaquiline者，無人QTcF大於450msec。

OA-26-480-02 Effect of bedaquiline and concurrent lopinavir-ritonavir or clofazimine on QTcF prolongation

lopinavir-ritonavir會使bedaquiline血中濃度增加兩倍，bedaquiline和clofazimine均會QTc prolongation。結論：bedaquiline合併clofazimine 或lopinavir-ritonavir並未增加QTcF prolongation。

2019/11/02 Saturday 12:45-13:45 Poster session Day 3

EP-11-206-02 Association of nutritional factors with tuberculosis treatment

Outcomes

營養不良會使TB感染變成TB發病，而進一步使病人更瘦。蛋白質和retinol(維生素A)對於痰培養陰轉和臨床症狀改善有幫助。熱量，蛋白質和脂肪與CXR病灶吸收有關。

PS -28-809-02 The diagnosis and treatment cascade of latent tuberculosis infection among HIV co-infected tuberculosis contacts(詹佩君)

2016年4月至2017年6月，台灣TB接觸者受檢者共54173人，比照HIV通報系統，共有104人為PLHIV，佔0.19%，男女比：12:1，PLHIV有 81.8%開始LTBI治療，88%完成治療，非HIV者，有72.4%接受LTBI治療，73.8%完成治療，兩組並無差別。

EP-12-216-02 Application of IFN- γ /IL-2 FluoroSpot assay for distinguishing active tuberculosis from non-active tuberculosis: a cohort study (中國)

IFN- γ +IL-2- T cells 在活動性肺結核(ATB group)顯著高於非結核組，non-ATB group (P< 0.001)。敏感度可達83.2%-95.3%。

EP-14-230-02 AI in the real world: performance analysis of AI-powered TB screening tool vs. radiological and bacteriological confirmatory tests

AI Algorithm 的sensitivity 0.81%，specificity 0.76%，放射科醫醫師判讀的sensitivity 0.81%，specificity 0.74%。

EP-14-232-02 The results of mobile screening teams as active case finding activities in Turkey: which groups should be screened?

護理之家和醫療機構發現率可達十萬人口40人以上，監獄25人，幼稚員14.7人，軍隊4.7人，學校6.1人。

EP-15-243-02 Impacts of systematic screening and treatment for incident of disease and latent infection of tuberculosis in Taiwan: a model-based analysis

ACF(active case finding)：使用CXR和GeneXpert，LTBI治療:使用IGRA和3HP，以Taiwan為模型，2015-2035之影響。利用三大risk group：aboriginal，DM, elderly。結論：如果沒有prevention therapy，台灣目前發生率下降的趨勢將被翻轉。如果三大risk group只個ACF，則至2035年，相對於2015年只下降2.6%，如果合併做ACF和prevention therapy則可下降20.6%。做原住民的ACF和prevention therapy可下降原住民67.1%發生率，但對於全國只降2.6%。DM是33.8%和12.0%。Elderly 49.9% 和18.4%

PS -28-802-02 Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV with culture positive rifampicin-sensitive pulmonary TB: risk factors and influence on TB outcome

28%(82/292) 產生TB-IRIS，26個肺內，56個，個肺外。TB-IRIS並不會影響痰培養陰轉和治療結果。

2019/11/02 Saturday 14:00-15:30 SOA-16-A3 TB diagnostic innovations81.

SOA-16-1157-02 Development and evaluation of novel bio-safe filter paper-based kits for sputum microscopy and transport to directly detect Mycobacterium tuberculosis and associated drug resistance

印度發展的三種套組：‘TBChek’ (containing BioFM-Filter device), ‘TBact Transport’ (containing Trans-Filter device) 和 TB DNA kits。BioFM-Filter smear 比ZN smear 好7%，比LED-FM好4%。BioFM-Filter microscopy vs. ZN and LED-FM的一致性為91-93% (κ value=0.73-0.8)。

Mol-DST感度為Rifampicin 90% (95% confidence interval [CI], 78-96%)，Isoniazid 84%(95% CI, 72-92%)，Fluoroquinolones 83% (95% CI, 66-93%) 和 Aminoglycosides 75%(95% CI, 35-97%)

SOA-16-1158-02 CAPTURE-XTTM concentration and isolation of bacteria from sputum using a novel microfluidic dielectrophoretic technology to enable rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis (TB) in clinical samples

目前檢驗無法測出痰中細菌的多樣性，QuantuMDx已發展出CAPTURE-XTTM，可測病原體的濃度。與培養結果相同達87%，與smear相同達93%，可直接從sputum中做出DST，為POC(point of care)的診斷工具。

SOA-16-1159-02 Performance assessment of two tuberculosis-specific targeted next generation sequencing assays for drug resistance detection

Targeted next-generation sequencing (tNGS)可直接得知是否有抗藥。比較兩種 TBspecific tNGS assays (TGen’s RDST assay and Genoscreen’s Deeplex® Myc-TB

assay) , Genotype用Whole Genome Sequencing (WGS)來驗證 , Phenotype則用培養。
結果：測出SNP的能力為RDST 99.1% 和 Deeplex Myc-TB 99.9%。給與其他多
加入的DNA並不會有太過的干擾，RST會增加背景雜訊。

SOA-16-1160-02 The BioNumerics MTBC genotyping plugin: NGS -based lineage determination, in silico spoligotyping and associations with resistance for the Mycobacterium tuberculosis complex made easy

BioNumerics MTBC genotyping plugin.是一種WGS的機器。含8個lineages 和 55
sublineages，可達100%的相符。

SOA-16-1161-02 High-resolution melting curve analysis: a rapid approach for diagnosis and screening of drug resistance directly from CSF sample of tuberculous meningitis patients

TBM(TB meningitis)細菌學診斷困難，培養不易陽性。作者設計一種real time PCR
接著 high resolution melt curve (HRM) analysis來偵測CSF的TB菌。其敏感度為
MPB64 86%和 IS6110 RT PCR 80%，耗時90分鐘。

SOA-16-1162-02 Direct detection of fluoroquinolone-resistance in sputum samples from tuberculosis patients by high-resolution melt curve analysis

FLQ-HRM assay 的敏感度100% (95% CI 99.3-100) 和特異性 96.4%
(95% CI 81.65-99.91)。和DNA sequencing.比較，相同性98.5% (κ value=0.97)。

2019/11/02 Saturday 16:00-17:00 closing session

Live stream: plenary Closing session

IUATLD 主席做總結，宣佈 2020 年第 51 屆世界年會將在 2020 十月 21-24 日於
西班牙 塞維亞舉行，主題為：ADVANCING PREVENTION，再次強調預防性
治療的重要。

心得及建議

此次會議安排的主題相當廣泛，涵蓋面極廣，可使參加者得到最新的結核進展及知識。海報部分，也可以使各國展現其發展狀況及面臨問題。今年討論最多仍是在抗藥性結核和預防性治療，新藥和新檢查技術相對較少。FIND 的報告及討論無法深入，相當遺憾。

台灣今年參加者堪稱龐大，亦發表多篇口頭論文及海報，展現實力。台灣結核的控制，仍是在全世界的前段，尤其是抗藥性結核治療及預防性治療部分，成效斐然。

目前世衛組織大力推廣 GeneXpert Ultra，台灣尚未通過查驗登記，且連 GeneXpert 都還無法普及，健保仍未取得健保價，使台灣對於 rifampicin 抗藥的早期偵測陷入瓶頸，政策無法下達，為一隱憂。

胸腔病院為全國結核治療的專科醫院，應更進一步引進新的診斷技術，如 GeneXpert Ultra，Next Generation Sequencing (NGS), Whole Genome Sequencing(WGS)，做為研究和治療之用，唯經費須有著落。台灣結核病日趨減少，胸腔病院面臨轉型，無法以結核病診治收入來支撐醫院營運，政府又未給與相當補助及政策支持，要維持及發揮結核病專科醫院的實際功能，日形困難，為主其事者重視部分。