

出國報告（出國類別：其他－視訊）

第 52 屆國際抗癆聯盟世界年會視訊報告「52nd Union World Conference on Lung Health Virtual Event」



服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：

詹珮君 副組長

李品慧 防疫醫師

羅秀雲 簡任技正

賴珮芳 簡任技正

馮琦芳 科長

朱柏威 副研究員

楊雅鈞 專員

廖淑君 科員

陳人睿 科員

廖尹嫻 技士

派赴國家：臺灣，中華民國

出國期間：2021.10.19 ~10.22

報告日期：2021.12.30

目錄

壹、 摘要.....	4
貳、 目的.....	5
參、 過程.....	6
一、 本署人員發表清單：	6
二、 重要會議內容摘要：	7
Can we end TB by 2030?	7
Trends, mechanisms and ethnic differences in TB incidence in the United States	11
Strategies to find the missing millions	12
Innovations in diagnostics (mobile digital X-ray).....	15
Rogue diagnosis: the rise of target-based next-generation sequencing (tNGS) to defeat TB	16
Impact of systematic TB detection using Xpert Ultra on nasopharyngeal aspirates and stool samples on mortality in children with severe pneumonia.....	17
Mass screening for TB new tools and practices	19
Modelling the long-term effects of mass screening for latent and active TB.....	19
Road to TB elimination: scaling up TB preventive therapy in LMICs	20
TPT regimens: safety first	21
The BPaL regimen: update on clinical and operational research	22
TB digital adherence technologies – implementation lessons from the field.....	25
Strategies to improve TB treatment adherence.....	28
New designs for TB treatment trials: further perspectives	29
TB reduction through expanded ART and TB screening (TREATS): universal screening and treatment for TB-HIV in Zambia and South Africa.....	33
Closing the gaps in the TB-HIV care cascade: what’s new?.....	35

The gamechanger-traditional versus social media and commercial market strategy for social and behaviour change to end TB.....	38
From 100 years to 100 days: accelerating TB vaccine development	38
TB Vaccines: Aspiring is not enough.....	41
One Health: solutions for a new era	42
肆、 心得與建議.....	45
伍、 附件(本署人員發表資料)	49

壹、摘要

因 COVID-19 疫情影響，本屆(第 52 屆)國際抗癆聯盟世界年會以視訊會議形式辦理。本會議講題內容多元，包含國際消除結核目標及策略、推動大規模潛伏結核感染(LTBI)檢驗經驗及效益評估、LTBI 治療處方安全性監測、新診斷工具(例如：胸部 X 光輔助研判程式)應用、運用資訊工具(digital adherence technologies, DATs)鼓勵結核病病人常規治療及追蹤、短程抗藥性結核病治療處方(BPaL regimen)之臨床試驗進程以及新疫苗研發策略。另本國研究者於本次大會共發表 7 篇論文：3 篇口頭論文，及 4 篇海報論文，內容涵蓋 LTBI 治療處方臨床使用經驗、愛滋病毒感染者 LTBI 治療政策推動等多項主題。

貳、目的

國際抗癆聯盟世界年會為全球最大的結核病會議，每年邀請各國專家學者分享與交流結核病最新防治方向、疫苗策略、治療建議及預防措施，本會議交流經驗可運用於我國結核防治政策擬定參考。

另外，本署今年計有 4 名人員(詹珮君副組長、李品慧防疫醫師、朱柏威副研究員、廖淑君科員)就 INH 抗藥之結核病接觸者潛伏結核感染(LTBI)治療、INH 抗藥結核病治療、COVID-19 對結核病診斷與傳播影響、愛滋病毒感染者 LTBI 治療政策推動等結核病防治重要議題參與會議論文投稿且獲選，參加會議有助提升我國防疫成果能見度及促進國際交流合作。

參、過程

一、本署人員發表清單：

發表類型	編號	講者	題目
E-Poster	EP-08-169	詹珮君副組長	Uptake of the 4-month rifampicin regimen among isoniazid-resistant contacts of index cases and their treatment outcomes
E-Poster	EP-14-237	李品慧醫師	Factors associated with favourable outcomes among rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant TB patients in Taiwan, 2010–2018
E-Poster	EP-22-317	朱柏威副研究員	Impact of the Covid-19 epidemic on TB diagnosis and transmission in Taiwan
E-Poster	EP-10-189	廖淑君科員	Scaling-up of latent TB infection diagnosis and treatment among PLHIV in Taiwan from zero

二、重要會議內容摘要：

Can we end TB by 2030?

聯合國(United Nations)於「2030 永續發展目標(Sustainable Development Goals, SDGs)」及「2035 消除結核病目標(End TB)」均訂有消除結核病之願景，詳列如下：

- (一)相較 2015 年，至 2030 年減少 90%結核病死亡人數(SDG 目標)、或至 2035 年減少 95%結核病死亡人數(END TB 目標)。
- (二)相較 2015 年，至 2030 年減少 80%結核病發生率(SDG 目標)、或至 2035 年減少 90%結核病發生率(END TB 目標)。
- (三)至 2030 年或 2035 年，0%家庭因結核病治療而發生災難性經濟負擔(catastrophic costs due to TB)。

A WORLD FREE OF TB

ZERO deaths, disease, and suffering due to TB

END THE GLOBAL TB EPIDEMIC

	TARGETS			
	MILESTONES		SDG*	END TB
	2020	2025	2030	2035
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20%	50%	80%	90%
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	0%	0%	0%	0%

* The United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) include ending the TB epidemic by 2030 under Goal 3.

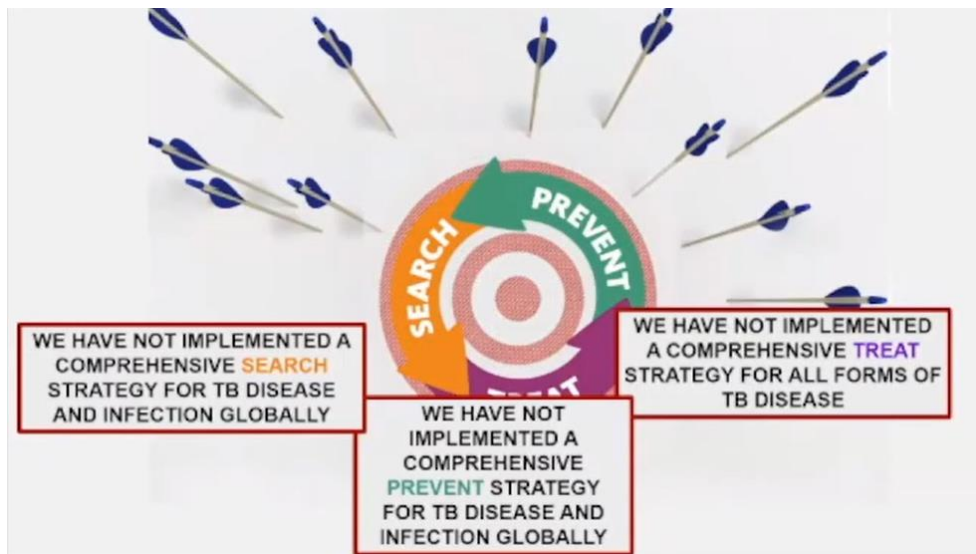
為達成以上目標，全球各國必須積極推動「篩檢、治療、預防(SEARCH-TREAT-PREVENT)」流行病控制策略。該口號雖自上世紀 60 年代即提出，但目前尚未被全球各國全面落实。

- (一)篩檢：運用高效度檢驗工具發現結核病病人及潛伏結核感染(LTBI)者，例如，運用胸部 X 光檢查作為肺結核篩檢工具、或運用 IGRA 進行 LTBI 診斷，以自結核病高風險族群之中即早診斷病人或感染者，透過治療降低死亡率及疾

病傳播率。隨著檢驗技術進展，各國已陸續引進新檢驗工具，例如：Xpert、HAIN test 等分子檢驗工具加速檢驗時效。

(二)結核病治療：儘早提供抗結核藥物治療，並選用副作用低處方，以避免結核菌於社區持續傳播。全球 2018-2019 年之結核病治療人數，整體呈現停滯狀態。未來須持續努力目標包含：給予病人營養或經濟支持，提高病人完治率、推動結核病短程處方等。

(三)預防：為避免 LTBI 感染者發病成為活動性結核病人，預防性治療為遏止結核病傳播的重要策略。



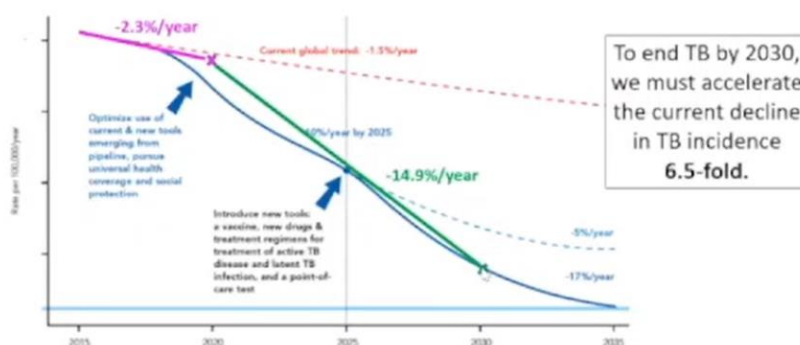
綜觀各國歷史，不乏成功推動結核病防治策略、進而大幅降低該國/地區結核病發生率的案例，例如：

- (一) 美國阿拉斯加：廣泛進行社區胸部 X 光(chest X-ray, CXR)篩檢、結核病人居家接受治療，以及提供家戶接觸者 LTBI 治療，於 1995-1960 年降低結核病發生率達 70%，1963-1970 年間亦下降 70%。
- (二) 美國紐約：針對高風險族群進行篩檢、減少密集機構的通風不良或擁擠問題、引進居家治療的最新處方，以及擴大 LTBI 預防性治療策略，於 1992-1997 年降低結核病發生率達 50%以上，且至 2016 年累計降幅達 85%。
- (三) 俄羅斯托木斯克(Tomsk)：加強監獄收容人治療、針對抗藥性結核病個案使用二線藥物治療處方、對於可能無法完成治療者提供社會支持等誘因，於 2007-2012 年降低結核病發生率 39%。

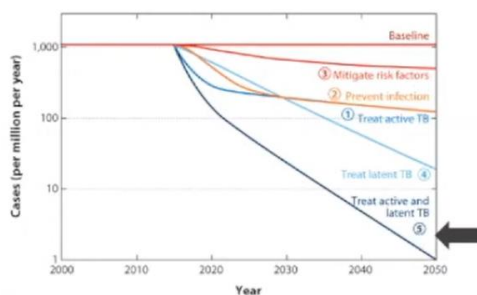
目前全球每年平均之結核病發生率降幅約僅 2.3%，若欲達到 2035 年消除結核之目標，必須將每年平均降幅提升至 14.9%，為目前 5 倍以上。結核病高負擔國家必須更積極且廣泛地推動各項結核病防治措施。尤其結核病流病統計模型 (Dye *et al.*，如下圖)指出，各國必須同時推動結核病治療及 LTBI 預防性治療，才有機會達成 2035 年消除結核目標。

Where Do We Need To Go?

Desired decline in global TB incidence rates to reach the 2035 targets



Models agree: TB elimination is only in sight when treating active disease and TB infection



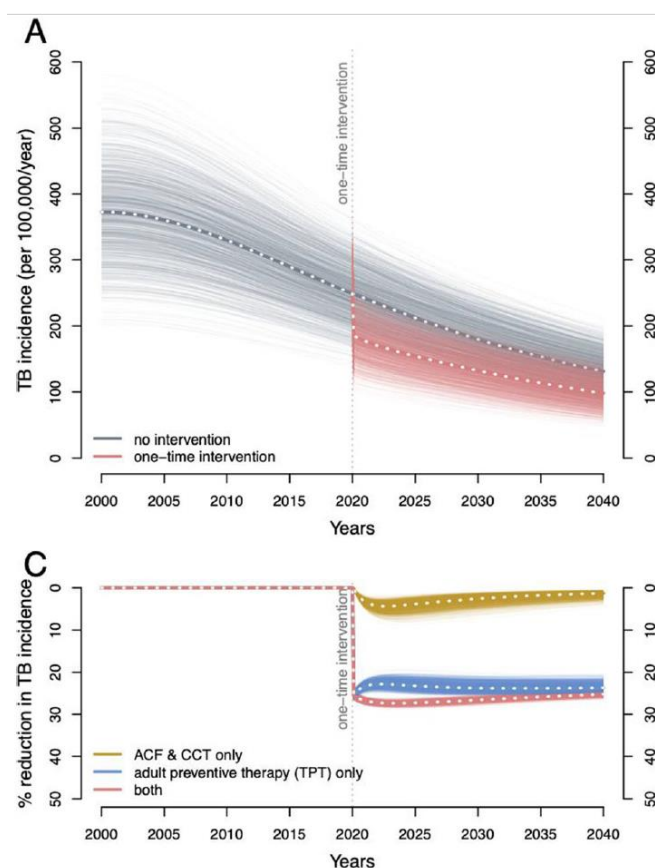
Dye *et al.* *Ann Rev Public Health* 2013; 34:271-285.

本會議講者舉今(2021)年甫於 *BMC Medicine* 發表的一篇模型研究為例 (Shrestha *et al.*)，即使是一次性的介入措施，只要可具備廣泛覆蓋率(one-time comprehensive community-wide intervention)，仍可有效改善該區域的結核病流行疫情：

該研究以結核病高負擔國家印度(India)的中型城市作為假想場域，假設該城市在 2020 年執行一次性積極介入措施，並模擬 2020 至 2040 年的結核病發生率變動情形，且比較三種介入模式的成效差異：全面預防性治療(preventive therapy, TPT)、結核病人主動發現(active case finding, ACF)、孩童接觸者追蹤及 TB/ LTBI 治療(child contact tracing, CCT)。

研究結果發現，倘能成功整合上述三項策略，達成區域 70%人口 TB/LTBI 篩檢、並且減少 50%診斷/治療延遲與結核病治療不佳(unsuccessful treatment)比率，

則可對該介入區域之結核病疫情產生長期且深遠之影響。



綜合以上，各國家應積極整合 TB 與 LTBI 各面向之結核病防治作為，多管齊下以達成消除結核之目標：

- (一) 提高初級預防(primary prevention)於結核病工作之優先性
- (二) 致力提升結核病病人發現及治療比率至 90% 以上
- (三) 訂定有效治療抗藥性結核病之診療指引/規範
- (四) 積極引入新工具，例如：可攜式數位 X 光設備(如具有 AI 輔助判讀功能尤佳)、高通量(high-throughput)分子診斷工具(可直接對痰檢體作檢驗者尤佳)、運用行動裝置工具(例如：APP)鼓勵結核病人積極參與治療過程。
- (五) 提升結核病照護品質，包含減少治療副作用等不良影響、鼓勵個案完成治療、減少因結核病治療所致 catastrophic costs、以及針對病人為配合隔離治療等防治作為所產生損失提供補償回饋。

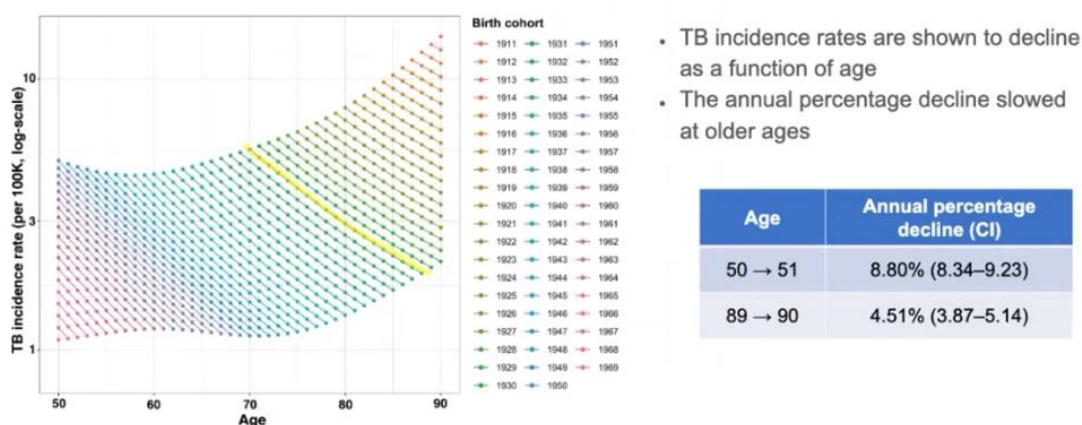
Trends, mechanisms and ethnic differences in TB incidence in the United States

在歐美國家部分，美國結核病雖已達消除水準，2016 年更一度下降至 2.9 例(每 10 萬人口)，但近年(包含 2020 年)均僵持於約 3.0 例(每 10 萬人口)。美國當前所面臨難題與我國雷同：疾病負擔及死亡主要來自老年人口、LTBI 盛行率亦以老年最高。

為瞭解近年降幅遲滯是否與人口年齡老化有關，美國 CDC 與 Prevention Policy Modeling Lab (PPML)合作探討年齡世代(birth cohort)與結核病發生率變動趨勢之關聯性。PPML 成員來自 Harvard University、Yale University、Boston University 等頂尖美國學校。

該研究主要探討指標為各 birth cohort 之結核病發生率年度變動率(annual percentage change)。模型推估結果顯示，在 50 歲以上的單一 birth cohort 內，結核病發生率隨著年齡增長而遞減；發生率遞減(annual percentage decline)的速度年輕族群(50 歲)大於老年族群(80 歲)。另外，年輕 birth cohort(例如：2019)發生率低於早期(例如：1911 年)的 birth cohort。(如下圖)

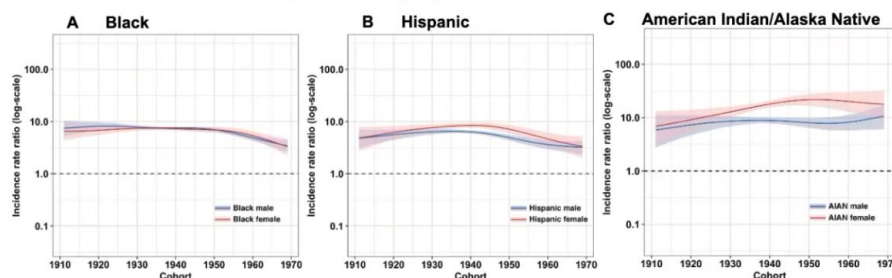
Incidence rate trends & change in TB incidence within birth cohorts, 2001-2019



其他族群(例如：非裔、西班牙裔、美洲原住民、阿拉斯加原住民)則與白人具有明顯差距。

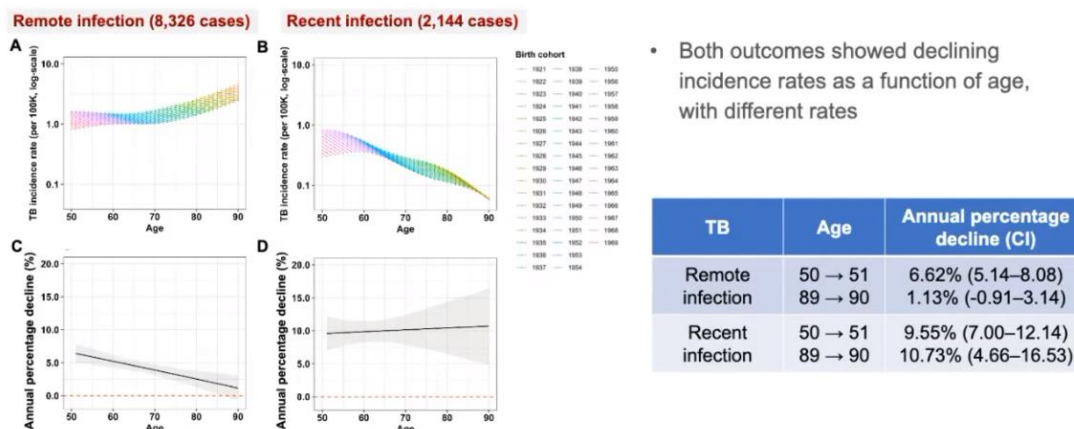
Differences in TB burden between race/ethnicity-sex groups relative to Whites

- Across all age (race/ethnicity-sex) groups, each successive birth cohort experienced lower incidence rates than previous cohorts
- TB incidence rates of minority racial/ethnic groups are 0.9-30.9 times those of White individuals



分開檢視近期感染者(recent infection)、舊感染發病者(remote infection)，單一 birth cohort 內均隨年齡增長而下降，尤以 recent infection 病人下降速度較快；但 remote infection 病人在早期(例如：1911 年)birth cohort 有較高發生率。以上結果暗示美國老年族群的疾病負擔較多來自 remote infection (此與臺灣雷同)。該研究建議應強化美國的老年人 LTBI 治療策略。

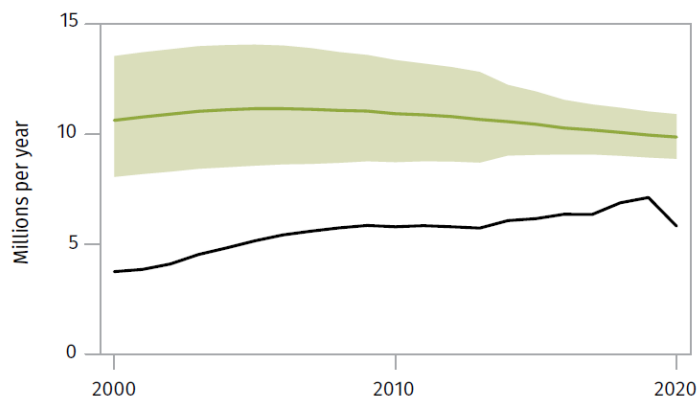
TB incidence decomposed into TB from recent and remote infection, 2011-2019



Strategies to find the missing millions

Global trends in notifications of people newly diagnosed with TB (black) and the estimated number of incident TB cases (green), 2000–2020

Shaded area represents the uncertainty interval.



依據模型推估，2020 年全球估計流失 420 萬名結核病病人未被通報/接受治療，與 2012 年相比約減少 18%左右，因此需要更多的策略以填補落差。

2018 年越南結核病盛行率約為 322 例(每 10 萬人口)。在 2019 年有 17 萬 6 千人罹患結核病，其中約有 4 成以上病人未被通報或診斷。因此在 2020 年的 3 至 12 月，越南採取 Double-X 策略主動在社區及設施機構找出結核病病人，在 7 個省的健康機構及社區的高危險族群實施胸部 X 光篩檢，若有異常則留痰送驗

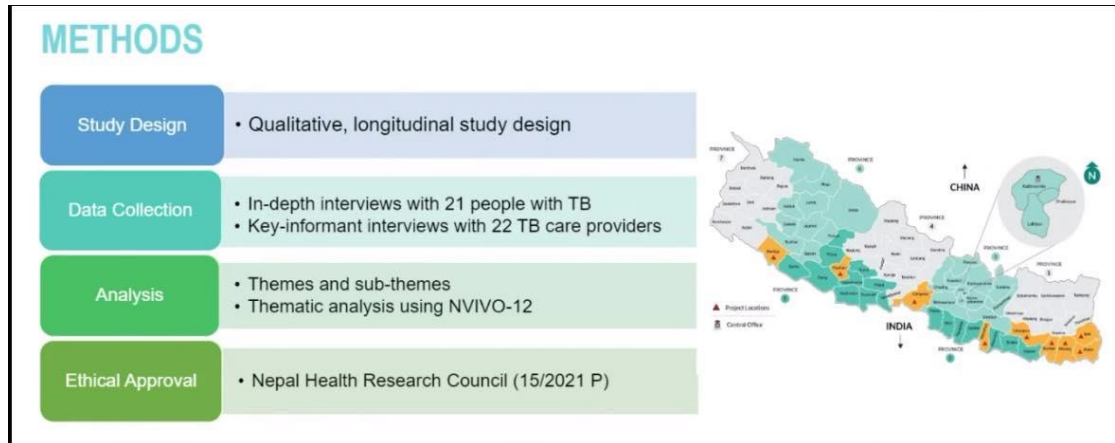
Xpert。該策略包含強化病人主動發現(Intensified Case Finding, ICF)：對機構內任何有呼吸道症狀的門診病人及有結核病症狀的肺部疾病、糖尿病住院病人執行篩檢、及主動發現(Active Case Finding, ACF)：對社區 2 年內曾為結核病個案之家戶接觸者及老人、糖尿病、抽菸、長期肺病、先前曾接受 TB 治療等高風險族群，同時對計畫參與者以 TST 進行 LTBI 檢驗。總共有 1,652 名(ICF: 962、ACF: 690)民眾透過 Xpert 檢測出結核病，篩檢發現結核病比率(yield rate)為 962 例(每 10 萬人口)。ICF 部分，雖然呼吸道門診病人於參加者中占比最高，但 yield rate 則以糖尿病族群最高(1,810 例每 10 萬人口)；ACF 部分，高風險族群 yield rate 大於家戶接觸者(1,515 例 vs 657 例每 10 萬人口)；至於 TST 之 LTBI 檢驗，陽性率約為 12.5% (3,063/24,449)。因此 Double-X 策略成功偵測健康機構及社區結核病，但高風險族群的挑選及胸部 X 光判片的品質極有可能影響結核病偵測的結果。

RESULTS

2X setting	Risk group or facility setting	Symptom screening	No. evaluated with CXR	No. (%) CXR abnormal for TB	No. tested with GeneXpert	No. (%) GeneXpert confirmed pulmonary TB	Yield for GeneXpert-confirmed TB patients per 100,000 CXR	Number screened with CXR to yield 1 GeneXpert confirmed TB patient
Intensified case finding (ICF) in health facilities	General outpatient clinics	Any respiratory symptoms	90260	2569 (2.8%)	2353 (91.6%)	571 (24.3%)	633	158
	Inpatients with lung diseases	Not required	22127	1614 (7.3%)	1566 (97.0%)	274 (17.5%)	1238	81
	Diabetes patients	TB symptoms	6463	1402 (21.7%)	1327 (94.7%)	117 (8.8%)	1810	55
TOTAL 2X ICF			118850	5585 (4.7%)	5246 (93.9%)	962 (18.3%)	809	124
Active case finding (ACF) in community campaigns	Household Contacts	Symptoms not required	12932	1296 (10.0%)	1266 (97.5%)	85 (6.7%)	657	152
	High Risk Groups	Symptoms not required	39936	6657 (16.7%)	6480 (97.3%)	605 (9.3%)	1515	66
TOTAL 2X ACF			52868	7955 (15.0%)	7746 (97.4%)	690 (8.9%)	1305	77
TOTAL 2X ICF and ACF			171718	13540 (7.9%)	12992 (96.0%)	1652 (12.7%)	962	104

奈及利亞(Nigeria)每年約有 32 萬 3 千名結核病個案未被通報/接受治療，治療覆蓋率也僅有 27%，原因為超過 6 成以上的民眾第一個尋求健康照護的對象為私立部門(包含私立營利醫院、私立檢驗所、信仰團體醫院、社區藥局、傳統治療所等)，但私立部門缺乏結核病個案管理知識，亦無法遵從國家指引進行抗結核治療。公立機關迄今與私立部門合作仍非常少，因此採取 public-private mix (PPM)模式找尋失落的結核病個案，該策略包括擴大篩檢、建立能力及強化監測、有效率的送痰機制、提高結核病診斷、增進健康機構追蹤照護及合作連結等。在 2017 年到 2020 年，奈及利亞 21 個省份通報的結核病個案，PPM 貢獻度從一開始的 16%上升到 36%，顯示主動納入所有類型的私立部門有助於找尋到失落的結核病個案。

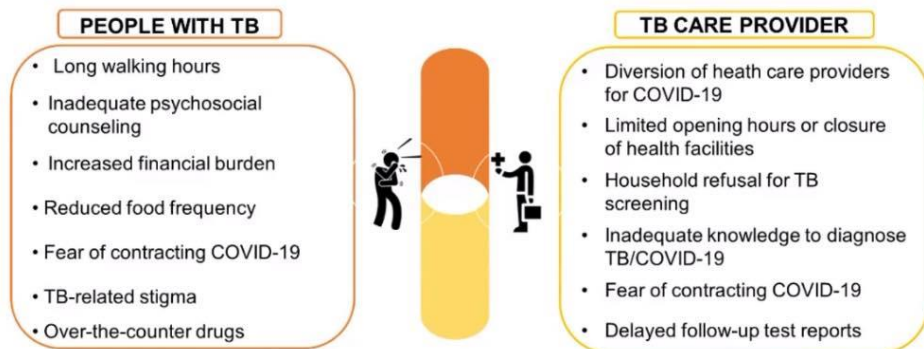
尼泊爾的 Dr. Suvesh 也報告在當地以藥局為 PPM 模式的一個大型試驗，這裏的病人在 COVID-19 之前要步行去好幾個小時之外的公共衛生都治站領藥，但是碰到疫情來封城之後，如果還堅持去拿藥，就會被別人認出來他有疾病，於是就有人放棄結核病治療了，於此同時，結核病的偵測診斷也出了問題。



當地人生病有很高的比例就到藥房去拿西藥，尤其是抗生素。Dr. Suvesh 試著讓藥局成為結核病的夥伴，透過藥局的社群以及藥師公會，提供綿薄的獎勵，讓藥局們看到慢性咳嗽像結核病的病人，提供轉介到公費驗痰站的服務。光這樣在一年中就轉介了 6000 位病人，並且診斷了將近一千位確診結核病的病人！僅用兩張投影片整理出低收入國家的障礙以及如何透過促進的因子，來協助面對這些障礙，讓該治療的病人得到治療，應該診斷的得到診斷。

RESULTS

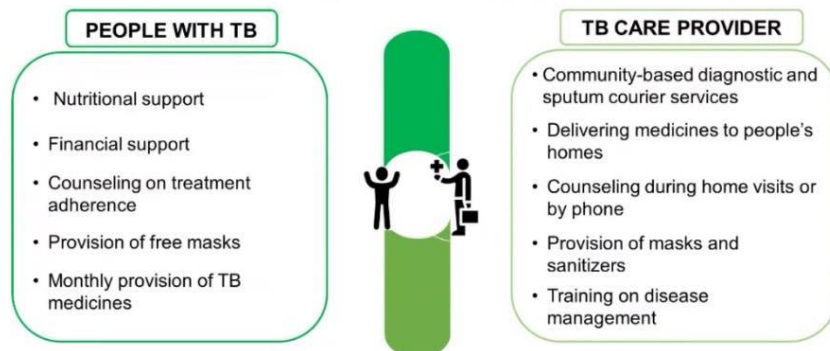
Barriers to accessing to or delivering TB diagnosis and treatment



WORLDLUNGHEALTH.ORG @UNIONCONFERENCE #UNIONCONF

RESULTS

Facilitators to accessing to or delivering TB diagnosis and treatment



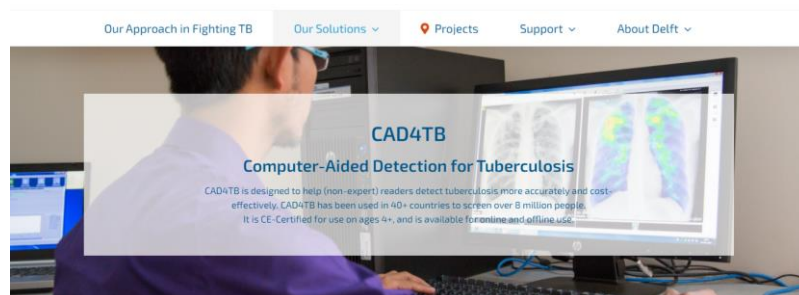
WORLDLUNGHEALTH.ORG @UNIONCONFERENCE #UNIONCONF

由於監獄屬於人口密集機構，除了通風換氣較差，醫療可近性往往受限制，因此在監獄主動發現更為強調提早診斷及治療，以減少疾病傳播，因此奈及利亞也在 2021 年的 4 月到 9 月，挑選 5 個中大型監獄實施先驅主動發現計畫，收容人如有咳嗽超過兩週或是體重減輕等疑似症狀，會蒐集痰液送驗 Xpert，若檢測為結核病個案，則收容人會被隔離至單人室並給予藥物治療。總共 9,200 名收容人當中，共篩檢 2,244 人，其中 678 人有疑似症狀，最後診斷出 45 名結核病個案，結核病盛行率約為 489 例(每 10 萬人口)，高於其他相關研究：2017 年衣索比亞(Ethiopia)監獄 333 例(每 10 萬人口)、13 個奈及利亞監獄 47 例(每 10 萬人口)，這差異有可能其他篩檢計畫係採用敏感度較差的抗酸性染色；但其他監獄以胸部 X 光做為診斷的回溯性研究，卻擁有更高的盛行率，2,393 例(每 10 萬人口)，這有可能係因為多年的回溯，收容人很有可能在過去五年期間就已經有接受過結核病診斷及治療，但收容人結核病盛行率高於一般民眾數倍，在本研究中發現強力的隔離感控措施及追蹤細菌學診斷，對於找尋未診斷的監獄結核病個案具有效益，並應結合接觸者調查才能作為高效的監獄結核病控制措施。

Innovations in diagnostics (mobile digital X-ray)

CAD4TB 是第一個解決結核病篩檢的商業化人工智慧軟體。越南蒐集了 2017 年 12 月到 2019 年 10 月城市及郊區 X 光篩檢活動的數據作為資料庫，這些胸部 X 光影像各由一名一般判讀者(具 5 年經驗)及專家判讀者(具 30 年以上經驗)盲樣判讀，接下來再使用版本 6 及版本 7 的 CAD4TB 處理；Xpert 結果則是作為檢測的標準參考值。

在 ROC 曲線部分，CAD4TB 版本 7 的 AUC (area under curve)為 0.84，高於版本 6 的 0.67，版本 7 明顯優於版本 6；與人工判讀相比，其敏感度十分接近，均有九成以上；但在特異度部分，CAD4TB 版本 6 差於專家判讀者約 12%，與一般判讀者差不多，惟 CAD4TB 版本 7 皆優於專家(10%)及一般判讀者(25%)；影響版本 6 及版本 7 的 AUC 關鍵因素包括年齡、是否有結核病史及放射影像系統。



烏干達(Uganda) 2020 年結核病發生率約為 200 例(每 10 萬人口)，結核病治療覆蓋率約為 76%，且預估有四分之一的結核病個案未被通報/接受治療。2020 年烏干達衛生部透過全球基金(GFATM)支持，獲得 5 輛備有 CAD4TB 的行動 X 光車，以積極推動結核病主動發現。

該 X 光車分別於 5 個醫療機構進行高風險族群(如愛滋病毒感染者、收容人、結核病個案接觸者、糖尿病病人、工作人員、症狀篩檢的疑似病人等)的結核病篩檢。機構工作人員被訓練學習如何操作機器、取得照射胸部 X 光資格及解讀 CAD4TB 結果，若受檢者 CAD4TB 分數大於 60%即被認定為胸部 X 光異常，進行 Xpert 檢測作為結核病確認診斷。在 2020 年 6 月到 2021 年 5 月，1,308 名醫療機構參與者中，有 281 名(21.5%)被認定胸部 X 光異常(CAD4TB>60%)，其中 241 位接受 Xpert 檢測，共診斷出 35 名(14.5%)結核病個案；另在 2021 年 3 月，1,403 名社區民眾受試者，189 名(13.5%)被認定胸部 X 光異常，並有 155 名接受 Xpert 檢測，共診斷出 12 名(7.7%)結核病個案。由此可知，在醫療機構使用行動 X 光車進行結核病篩檢效益更高，尤其是對於愛滋感染者及結核病接觸者。但這個社區的民眾篩檢 (855 例每 10 萬人口)和機構(2,676 例每 10 萬人口)都已經很高了。

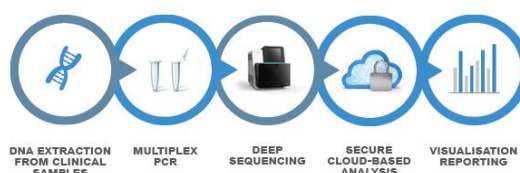
Rogue diagnosis: the rise of target-based next-generation sequencing (tNGS) to defeat TB

次世代定序技術(Next-generation sequencing, NGS)已逐步應用於臨床醫療領域。近年更由 WGS (Whole-Genome Sequencing)發展出 tNGS (target-based next-generation sequencing)技術，兩者比較如下：

WGS 優點	tNGS 優點
檢測結果較全面，可掌握全部基因組資料。 應用於流行病學分析、發現新的藥物機制和相關突變、遺傳變異性研究等領域。	檢測時間較短。 直接針對目標基因片段做檢測，且可使用檢體直接檢測，而無需培養菌株。

本專題介紹將 tNGS 技術應用於 XDR-TB，具有以下成果：

1. 與傳統藥敏(phenotypic drug susceptibility testing)相比，tNGS 具有 95.3% 敏感度與 97.4%特異度。
2. 與 WGS 相比，tNGS 可掌握 97.1 至 99.3%由 WGS 所預測之抗藥性表現型(resistance phenotypes)。



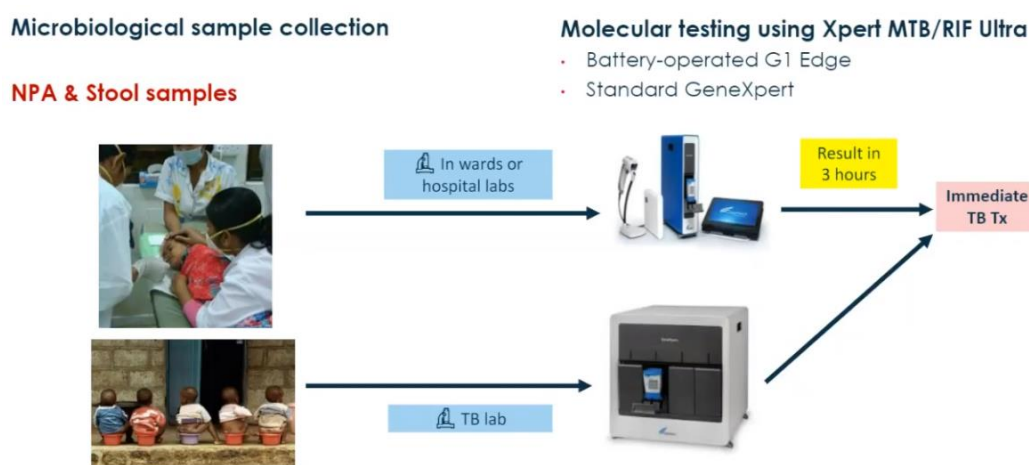
Impact of systematic TB detection using Xpert Ultra on nasopharyngeal aspirates and stool samples on mortality in children with severe pneumonia

結核病是兒童肺炎(childhood pneumonia)的重要共病之一(Oliwa *et al.*, Lancet Respir Med, 2015)。依據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的 standard of care (SOC)，當兒童出現持續性咳嗽、發燒超過兩週、給予足量抗生素後仍有肺炎症狀、曾暴露結核病的肺炎兒童，才會考慮診斷結核病，故常常遺漏或延遲診斷。因此，本研究評估加入以 nasopharyngeal aspirates (NPA)及 stools 檢體進行 Xpert MTB/RIF Ultra 對於早期偵測小於 5 歲的肺炎重症兒童結核病診斷及死亡率影響。

(一) 研究設計

由 6 個結核病高發生率國家(象牙海岸、喀麥隆、莫三比克、烏干達、尚比亞、柬埔寨)中 15 間醫院，隨機挑選 2,570 位符合 WHO 肺炎重症定義之年齡小於 5 歲的兒童，於入院時使用 NPA 及 stool 檢體進行 Xpert MTB/RIF Ultra 執行快速結核病偵測，針對陽性者進行結核病治療。

(二) 研究結果

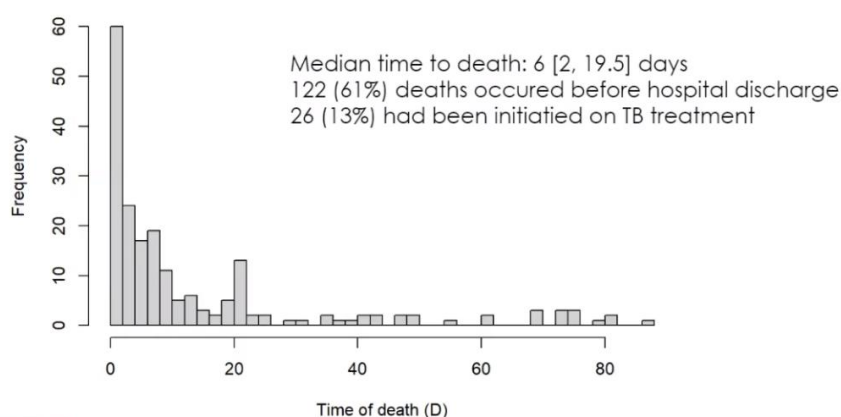


一般符合 WHO 嚴重肺炎的兒童住院時，醫院會進行依據 WHO SOC 常規照護，含給予抗生素治療、氧氣治療、支持性治療、特殊合併症治療、胸部 X 光監測追蹤等照護方式；而實驗組的介入措施除了原有的 SOC 外，另外於兒童入院後隨即採集 NPA 及糞便檢體執行 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測。

1. 追蹤 12 週後實驗組及對照組死亡率統計上並無顯著差異，在經過時間等因素的調整後計算 aOR，顯示實驗組及對照組亦無統計上的差異，更深入分析其死亡時間分布，這些兒童死亡時間的中位數為 6 天，有超過六成兒童於出

院前死亡。

		Control N = 1401	Intervention N = 1169	Unadjusted P Value
End of study status	Dead*	110 (7.9)	90 (7.7)	0.885
	Alive	1240 (88.5)	1028 (87.9)	
	Withdrawn	11 (0.8)	9 (0.8)	
	Lost to follow-up	40 (2.9)	42 (3.6)	



2. 在結核病的診斷上，實驗組 1,169 位兒童中 89 位(7.6%)診斷為結核病，其中以 NPA、糞便檢體進行 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測任一陽性診斷者 24 位 (27%)、其他如臨床方式診斷者 65 位(73%)；而對照組 1,401 位兒童中 75 位 (5.4%)診斷為結核病，顯示介入措施對於改善結核病的診斷來說具有顯著的差異。但在經過時間等因素的調整後計算 aOR，顯示實驗組及對照組則無統計上的差異。

		Control N = 1401	Intervention N = 1169	Unadjusted P Value
TB testing & diagnosis	Ultra positive on NPA/stool	-	24 (2.1)	-
	TB diagnosed	75 (5.4)	89 (7.6)	0.024

Data are n (%)

藉由這個實驗結果可發現，肺炎重症兒童入院時使用 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測並未減少兒童的死亡率，但是因為這些肺炎重症的兒童大多在住院治療前期即死亡，即使實驗的介入措施是有效的可能也無法對這些兒童有幫助。然而，這個研究提供可將 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測納入常規檢測的可行性，NPA 及糞便檢體的採集具有較易取得的優點，Xpert MTB/RIF Ultra 檢測也可快速得知檢測結果，提供早期診斷及治療的方式，未來將可廣泛性地應用於肺炎重症兒童的醫院。

Mass screening for TB new tools and practices

如前所述，WHO 推估每年都有數百萬名結核病新案未被通報及妥善治療，這些個案多數仍在群體之中生活，所以須透過大規模篩檢加以診斷。然而，大規模篩檢並不易施行，其使用的工具必須為非症狀依賴、可同時兼顧敏感度及特異度、低技術性以便於操作，以及低成本花費。

WHO 建議使用 CAD (computer-aided detection) 取代人工，作為 15 歲以上受測者第一時間之結核病篩檢及分類的數位胸部 X 光判讀工具。該研究在 2020 年 1 月至 2021 年 8 月納入 63,050 位 15 歲以上居住在肯亞(Kenya)的參與者，且挑選來自居住超過連續 30 天之對象。參加者均先進行結核病症狀評估，共有 62,484 名民眾接受胸部 X 光篩檢，其中 9,715 名民眾有咳嗽超過 2 個禮拜症狀或被評估胸部 X 光異常，而留痰送驗塗片、培養及 Xpert，最終共有 305 名民眾培養陽性或 Xpert 陽性確診結核病。

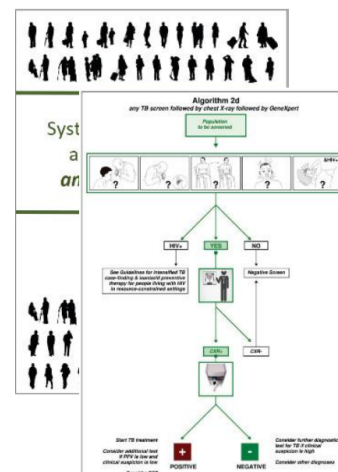
另一研究係以 C-Reactive Protein (CRP) 作為大規模篩檢工具，CRP 是一種感染初期的免疫反應指標，其檢測具備簡單、快速、低花費等多項優勢。較可惜的是，本工具雖然敏感度高(>90%)，但特異度偏低(<50%)，較難應用於一般因症就診情形；但對愛滋病毒感染者的結核病主動發現而言，其除具有高敏感度(90%)外，特異度則尚可(70%)。因此 WHO 在 2021 年推廣用於篩檢愛滋病毒感染者是否罹患結核病(惟仍不建議應用於其他高風險族群或社區大規模篩檢)。目前有關使用 CRP 篩檢低風險族群的研究仍為數不多，尚需更多研究再行評估。

Modelling the long-term effects of mass screening for latent and active TB

馬紹爾群島(Marshall Islands)的結核病發生率約 500 例 (每 10 萬人口)。其於 2017-2018 年間分別於 Ebeye Island 及 Majuro Atoll 執行大規模的結核病主動篩

Screening Algorithm

- Tuberculin skin test (aged ≥ 5), symptom screen, contact history and chest x-ray
- Presumptive cases reviewed by an expert panel to confirm diagnosis
- After ruling out active TB, individuals eligible for LTBI treatment immediately commenced on short-course rifamycin-based regimen (predominantly 3HP)



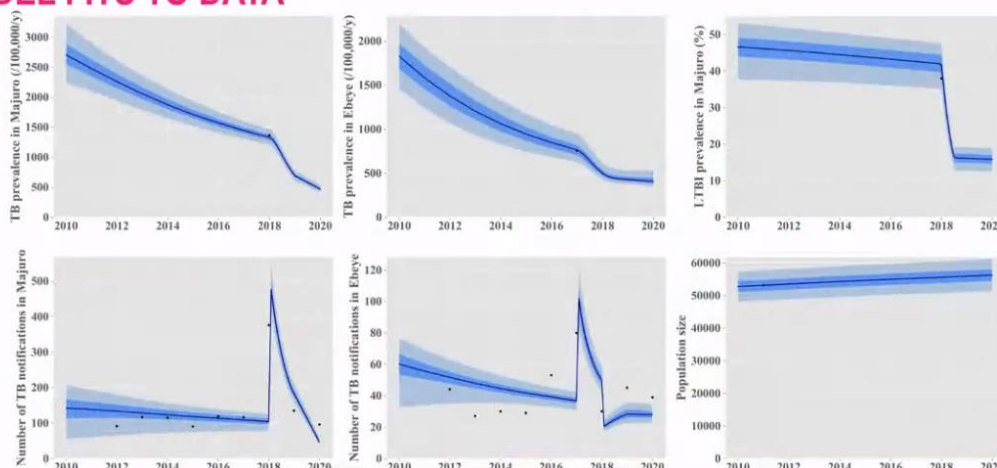
* Not discussed: screening for leprosy and diabetes!

檢及 LTBI 治療計畫，篩檢流程如下：

本計畫篩檢成果包含：篩檢覆蓋率達全年齡層人口 81%、其中 26% 啟動 LTBI 治療、85% 治療者完成治療。

Empirical data 指出，結核病通報量雖於篩檢當年度會急遽上升、但於篩檢後第 2 年將返回篩檢前水準；LTBI 盛行率則於篩檢當年度立即顯著下降。

MODEL FITS TO DATA



為探討 2017-2018 年兩次篩檢計畫對於結核病發生率的長期影響、以及評估定期執行篩檢計畫的長期效益，本研究團隊採用 compartmental model 納入 time-variant variables (出生率、死亡率、糖尿病盛行率、卡介苗(BCG)接種覆蓋率、結核病偵測率、治療成功率)來推估不同介入下，2020 至 2050 年結核病發生率及死亡率長期趨勢。介入措施包含 2017-2018 一次性篩檢、每 2 年、每 5 年及每 10 年重複執行大規模篩檢。模型推估結果顯示大規模篩檢對於減少社區內結核病流行疫情極具效果。

Road to TB elimination: scaling up TB preventive therapy in LMICs

中低收入國家(Low-to-Middle-Income Country, LMIC)，例如衣索比亞、尚比亞 (Zambia)、烏干達、巴西與南非的 TB/HIV 共病比率高，Ethiopia 使用 6H 處方的治療成效不佳，故近期依照 WHO 建議改提供短程 3HP 處方予 HIV 感染者進行 LTBI 治療。另為減少藥物使用顆數，亦推動使用複方劑型(fixed dose combination, FDC)，為全球第一個使用 HP FDC 的國家。

加拿大多數 TB 個案來自移民(immigrant)，診斷來源主要為胸部 X 光、非 LTBI 檢驗(TST 或 IGRA)。

烏干達嘗試提供未滿 5 歲幼童接觸者(under-5-year-old household contacts, U5 HHCs) LTBI 治療服務。相較於指定機構服藥(facility-delivered TPT)，讓幼童可在

家接受治療(Home-delivery TPT)的成效較佳。前者方案的執行難度主要源自長途遠行的高費用支出。

南非則針對指標個案為 RMP 抗藥之接觸者提供含 Levofloxacin 的 6 個月 LTBI 治療處方，其完治率(completion rate)高達 92%且無任何一名接觸者於後續 6 個月追蹤期間發生結核病。

TPT regimens: safety first

Comparing Incidence Rate of SDR Under 3HP and 1HP Regimen for LTBI Tx: a Pragmatic Multicenter RCT

ClinicalTrials.gov: NCT04094012

Treatment arms:

- Daily RPT/INH for 28 days
- Weekly RPT/INH for 12 doses


Inclusion criteria:

1. Age >12, non-HIV
2. Close contacts of Cul-pos DS TB
3. TST induration ≥ 10 mm or QFT-positive

Primary endpoints: Incidence rate of SDR

Secondary endpoints:

1. Completion rate
2. Safety profile
3. Risk factors, incl. plasma drug level, of SDR



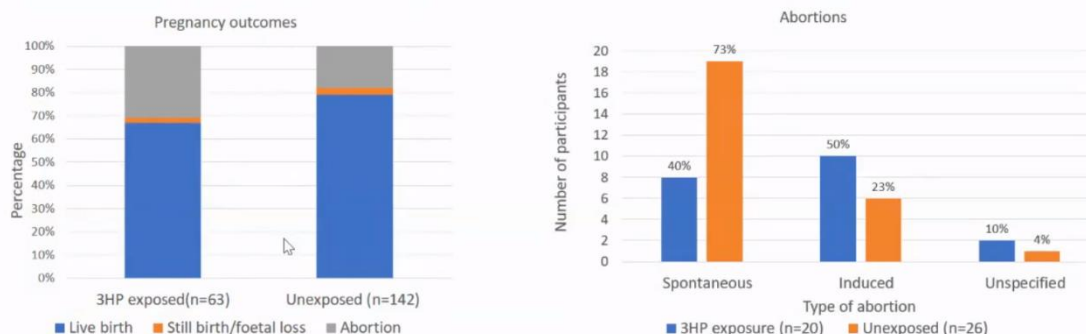
我國臺大醫院王振源醫師報告指出，在 non-HIV 族群給予 1HP 處方所產生的副作用主要為皮膚不良反應(cutaneous reactions)、全身性藥物反應(systemic drug reaction, SDR)為蕁麻疹(urticaria)；此與服用 3HP 的類流感症候群(flu-like symptoms)不同，但兩種處方的完治率都很高(88.2% vs. 83.2%)。

另外，我國高醫黃虹綾醫師報告指出透過周邊血液基因表現的檢測(C2 的 RPT 濃度與 SDR 的發生關係)，可提早預測個案副作用機率，以作為 LTBI 治療選擇處方的參考。由於實務上不可能人人抽血，也不是每一個病人 C2 濃度高，就會有 SDR，直接停藥太可惜，所以本研究最有價值的是，提供 1HP 的 SDR 可能與 RPT 濃度相關，而不像 3HP 的 SDR 與高劑量的 INH 較相關。若能夠經過分析知道可能停藥的高風險族群，也許針對特定族群抽血驗濃度，來注意副作用的支持，就有精準醫療的可能。

南非於 WHIP3TB Trial (weekly high dose rifapentine and isoniazid (3HP) vs periodic 3HP vs 6H)中，嘗試分析 3HP 治療對象倘治療後發現懷孕之追蹤結果。研究者比較暴露與非暴露 3HP 者的懷孕結果(pregnancy outcomes)，將追蹤結果區分為活產 (live birth)、死胎(stillbirth)及流產(abortion)，另外也追蹤 composite adverse pregnancy outcome。追蹤結果顯示，暴露組與非暴露組之懷孕結果雷同，

且使用 3HP 治療者未出現未預期之 fetal loss and major congenital anomalies (如下圖)。綜合以上，研究者認為對於須執行 LTBI 治療之懷孕中婦女，3HP 為可考慮之安全處方。

PREGNANCY OUTCOMES



Among women who had live births, median birth weight (range)

- 3HP exposure: 2.83 (1.78-4) kg
- Unexposed: 3.04 (1.14-4.3 kg)

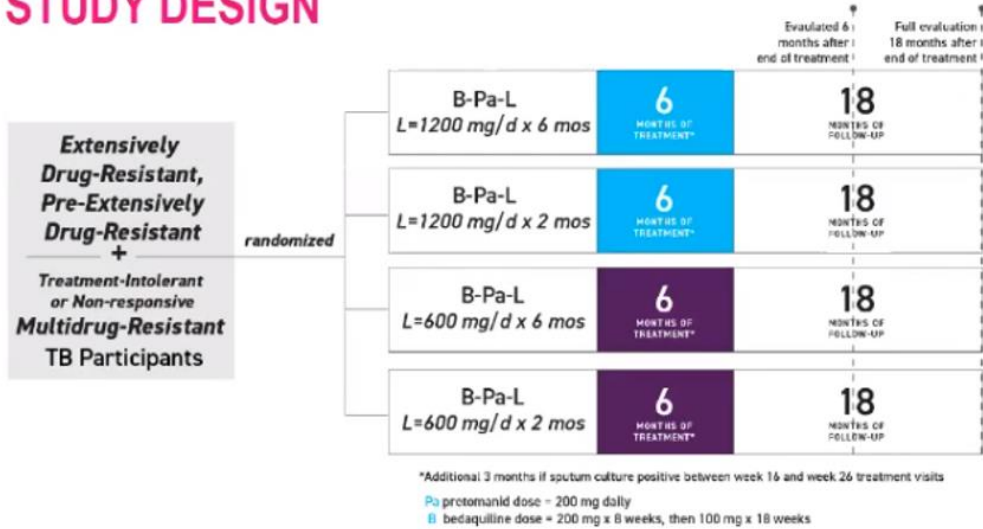
另一研究則嘗試釐清孩童家戶接觸者使用 3HR 處方之安全性及推廣可行性。該研究共收治 618 名個案，87 個案通報不良反應、其中 3 人(0.5%)發生嚴重不良事件(Severe Adverse Events, SAEs) (1 人死亡，但經 safety committee 審查與 LTBI 治療無關)。整體而言，雖然 3HR 幼童使用者有被通報不良反應，但被通報者之不良反應多與 3HR 不具因果關聯性。整體而言 3HR 對於幼童使用者屬於可接受 (well tolerated) 且可在社區使用 (decentralized, community-based contact management programs)。

The BPaL regimen: update on clinical and operational research

TB Alliance's 的 Nix-TB 臨床試驗已證實，BPaL 處方 (bedaquiline、pretomanid 和 linezolid) 可以縮短治療療程至 6 至 9 個月且提高抗藥性結核病的治療成功率。惟 Nix-TB 因高劑量 linezolid (1200mg) 有神經病變及骨髓抑制等副作用問題，ZeNix 和 TB-PRACTECAL (Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimens) 係為針對改善 Nix-TB BPaL 處方的安全性問題進行的臨床試驗，本次會議分享了 ZeNix 和 TB-PRACTECAL 初步研究成果，有利改善副作用問題。除前面兩個臨床試驗初步成果分享外，有三個國家為正式臨床試驗之外使用 pretomanid 的國家，也在本會議分享治療初步成果。

ZeNix 臨床試驗收案對象為 XDR-TB、pre-XDR-TB 及治療失敗或治療反應不佳的 MDR-TB 個案，實驗設計為 bedaquiline 及 pretomanid 劑量不變，但調整 linezolid 治療劑量及治療時間，共分為四組(如下)。

STUDY DESIGN



試驗結果顯示接受 linezolid 1200mg 治療 26 週、linezolid 1200mg 治療 9 週、linezolid 600 mg 治療 26 週、linezolid 600 mg 治療 9 週，完治率分別為 93.2%、88.9%、90.9%、84.1% (如下圖)。

PRIMARY EFFICACY ANALYSIS (MITT)

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Unassessable	1	1	1	1	4
Total assessable	44	45	44	44	177
Favourable	41 (93.2%)	40 (88.9%)	40 (90.9%)	37 (84.1%)	158 (89.3%)
Unfavourable	3 (6.8%)	5 (11.1%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	19 (10.7%)
95% CI for Favourable	81.3% to 98.6%	75.9% to 96.3%	78.3% to 97.5%	69.9% to 93.4%	83.7% to 93.4%

另外於副作用部分，周邊神經病變分別為 38%、24%、24%、13%；貧血分別為 22%、17%、2%、7% (如下圖)。

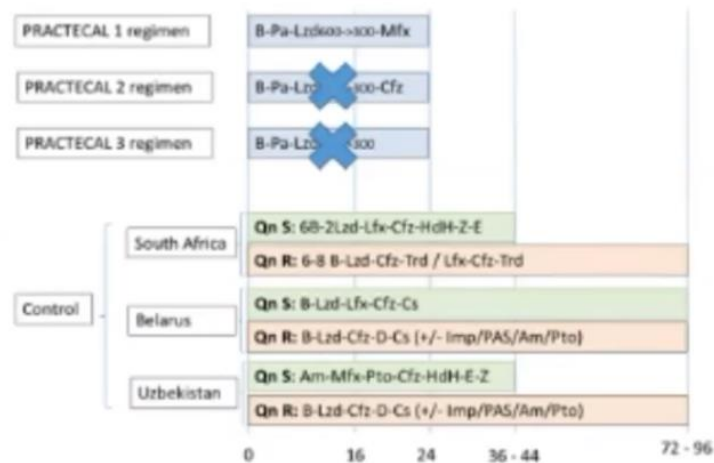
INCIDENCE OF PERIPHERAL NEUROPATHY, OPTIC NEUROPATHY, AND ANEMIA

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Number of participants with ≥ one TEAE of peripheral neuropathy	17 (37.8%)	11 (23.9%)	11 (24.4%)	6 (13.3%)	45 (24.9%)
Number of participants with ≥ one TEAE of optic neuropathy	4 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
Number of participants with worsening grade of anemia	10 (22.2%)	8 (17.4%)	1 (2.2%)	3 (6.7%)	22 (12.2%)

整體結果顯示降低 linezolid 劑量及縮短治療時間對於治療結果仍具高效益且可改善用藥安全問題。

TB-PRACTECAL 是無國界醫生組織(Médecins Sans Frontières, MSF)領導的一項臨床試驗，該試驗在白俄羅斯(Belarus)，南非和烏茲別克(Uzbekistan)等 3 個國家的 7 個地區進行。第 1 階段有三種研究方案：B-Pa-Lzd-Mfx、B-Pa-Lzd-Cfz 和 B-Pa-Lzd 及對照組。第 2 階段僅剩下 B-Pa-Lzd-Mfx 實驗組和對照組(如下圖)，對 6 個月 bedaquiline、pretomanid、linezolid (600mg->300mg)及 moxifloxacin (BPaLM)全口服方案進行有效性和安全性研究，該試驗總共招募了 552 名病人，其中 303 名病人在現階段被納入分析。目前參與試驗的結核病個案將追蹤至 2022 年 8 月，且預估將於 2022 年 12 月發佈結果。

STAGE 1 >> STAGE 2



烏克蘭從 2020 年 11 月到 2021 年 7 月共招募 135 名 pre-XDR-TB 個案及治療失敗或治療反應不佳的 MDR-TB 個案，分別來自烏克蘭 18 個州，經篩選後 96 名個案接受 BPaL 治療，已有治療結果的共 55 名個案，納入本次分析對象，完成治療 83% (46/55)，2 個月陰轉率達 93%、產生副作用分別為肝炎、骨髓抑制、神經毒性 25%、38%、25%。

南非於 2021 年 3 月開始收治個案使用 BPaL，預計招募 400 名個案。目前已有 40 人篩選收案治療(8 人 FQ 抗藥、2 人 BDQ 抗藥)，安全性研究部分有 25% (10/40)產生副作用，因為今年才開始收案治療，尚無其他治療結果。

菲律賓已規劃 12 個地點進行招募使用 BPaL，尚未有收案結果分析，僅針對收案前置作業，包含檢驗、篩選流程、收案團隊、收案區域進行介紹及分享。

本研究面對的挑戰包含 LPA 檢驗短缺、檢體運送不易，爰思考與非政府組織(Non-Governmental Organization, NGO)合作送驗及檢驗等。另外，受 COVID-

19 疫情影響，該國因防疫限制移動等措施，也讓結核病個案回診面臨困難，都治需以視訊(VDOT)方式進行。

本專題演講的協同主持人，美國 CDC 補助的教育訓練及臨床諮詢研究團隊東南結核病中心(Southeastern National Tuberculosis Center, SNTC)的 Connie Haley 醫師也在討論階段分享美國使用 BPaL 處方的經驗：美國食品藥物管理局在 2019 年 8 月通過 BPaL 處方後，正好通報一位 XDR-TB 病人，當時美國當地尚未進口這些藥品，透過 TB Alliance 協助取得藥品成功治癒這個病人，是美國 BPaL 處方第一個使用經驗。

SNTC 有非常堅強的檢驗團隊，針對 BPaL 處方 3 個藥物、FQ 類及各種一線及二線藥物，可提供藥物感受性試驗及藥物動力學如 MIC 等相關資訊。Linezolid 的監測已逾 5 年，實務上會以每日 600mg 做為起始劑量使用二到四週後，於給藥 2 小時及 6 小時後測量藥物血中濃度，以波谷必須小於 2mg/L 的情況調整藥量，如此的使用經驗就相對安全，很少有病人發生神經周邊病變、骨髓抑制的副作用，波峰的部分則維持在 12-26mg/L 的範圍，另 MIC 標準值為 0.125 到 0.5mg/L。統計後，多數病人使用每日 600mg，少數需調降到隔日 600mg，沒有人用到每日 1200mg。

該團隊會同美國其他團隊累計已使用 BPaL 處方治療 60 名個案，其中 29 位完成治療，30 位正在治療中，一名中斷治療的個案是因為 RMP 敏感改變治療方向。病人的人口學特徵包含 3 位 HIV 感染者、大多體重偏重、貧血的狀況也少見。診斷分類方面，9 名 pre-XDR-TB、39 名 MDR-TB 個案、6 名非抗藥係因副作用使用這個處方。病人普遍對於 BPaL 處方接受度高，因為相對使用期間短。一般周邊神經炎、肝炎等相關副作用發生的情況並不常見，而比較意外的副作用是，有 5 名發生焦慮症、胸痛、心悸等情況，但未見 QT 間期延長副作用等，該團隊常規會測量基礎值來監控這些副作用的發生。

TB digital adherence technologies – implementation lessons from the field

隨著行動網路及個人行動裝置普及化，近年來 WHO 致力於發展 Digital adherence technologies (DATs)，嘗試開發科技資訊工具，協助 TB 病人遵從醫囑，規則服藥，相較於傳統都治，以科技提供一個不受時間、地點及人力等限制之觀察服藥方式，提高都治方便性，也增加公共衛生或照護人員對個案管理期程與病人服藥進度之掌握。在 COVID-19 後疫情時代下，如何發展 DATs，更顯得重要與急迫。

目前 DATs 主要分成三大類：medication sleeves、smart pill boxes 及 video-supported treatment，這些新興科技工具透過國際 NGO (如 TB REACH 等)，於全

球 12 個結核病高負擔國家導入及施行，本場次邀請烏干達及孟加拉分享該國實際於 DS-TB(藥物敏感性結核病)病人執行 99DOTS 的情形，另有 UCSF 結核病防治中心研究人員闡述目前 DATs 在 10 個國家之執行成果(meta-analysis)，以及 Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV Tuberculosis Foundation，後簡稱為 KNCV)介紹導入 DATs 之步驟。

(一) 99DOTS 在烏干達試辦之情形

本會議主要說明 Achilles Katamba 團隊自 2018 年 12 月起執行 99DOTS 試辦計畫，共於坎帕拉(Kampala)18 個醫療照護機構推動，探討 DATs 對 TB 治療結果的影響、與傳統都治之比較，以及依據試辦成果基礎，擴展為大規模施行的初步成果。

99DOTS 是一種特殊封裝設計的藥品，病人每次打開封裝服藥後，依據藥品包裝開口內頁免付費電話號碼(號碼隨機無固定)，撥打電話回報服藥完成，如病人尚未服藥，系統也會傳送簡訊提醒。病人服藥回報的訊息自動傳回系統平台成為服藥紀錄，後端管理人員則可透過平台的紀錄資訊了解個案每日服藥情形。為提高服藥動力及注意隱私歧視等問題，該計畫所使用的 99DOTS 經特殊設計，專屬於烏干達參與者，包括藥品包裝的封面、內頁印製鼓勵病人持續服藥的圖樣、服藥引導步驟等，參與者每日來電回報服藥完成，系統也會予以回應鼓勵或衛教的語音訊息(內容隨機)。



計畫收案對象為成人(>18 歲)、持有電話之 DS-TB 病人，共 1,913 名病人參與，病人人口學組成特徵：40 歲左右、女性 3-4 成、HIV 感染者 3-4 成、一半以上確診 TB。以治療結果來看，99DOTS 介入的參與者，86.6%治療成功(傳統都治 70.5%)，完成加強期的比例也較高，達 91.4%(傳統都治 78.4%)，失落情形也較少，病人回饋意見也以推薦 99DOTS 為主，認為此套工具能提供良好的互動、確實達到服藥提醒的效果。

計畫後續擴大至 30 個機構(scale-up studies，目標族群約 6,000 名病人)，為提高參與率，如有需求，計畫可提供病人低價位手機。結果初步顯示約有 2 成病人由計畫支援手機，整體收案情形較先前試辦時提高至 8 成，也提高回報服藥情形的比率。

就現有結果來看，該團隊認為，對大部分病人來說 99DOTS 取代傳統都治是可行的，無論病人端或公衛醫護端，接受度高，操作容易，僅需提供功能簡單之低價手機即可提高參與度，採 99DOTS 方式之病人，其治療完成率大於 85%，且有高達 95%服藥順從度。

(二) 99DOTS 在孟加拉試辦之情形

2019 年 4 月至 2020 年 12 月於達卡(Dhaka)試辦(pilot study)，共有 682 名 DS-TB 參與(實際結果分析為 662 人)，主要為肺結核病人，93.5%為新病人，66%年齡低於 40 歲，性別比例各一半。

簡報提及 99DOTS 的優點為：

1. 對病人：減少交通時間、提升便利性、每日皆有服藥提醒
2. 對管理人員：能集中資源關注更需要幫助的病人、易追蹤病人
3. 對政策規劃者：易監測、資料準確度高

而在孟加拉前驅研究結果顯示使用 99DOTS 病人之服藥順從度(adherence rate)達 97%，若僅計算病人回撥電話的服藥紀錄來看為平均值 95%；檢視參與者之治療結果，治癒及完成治療達 9 成；使用者回饋調查顯示 90%病人可自行操作 99DOTS，毋須額外協助，68%病人認為透過 99DOTS 較能與醫護工作人員(Healthcare workers，HCW)互動接觸、89%病人認為 99DOTS 可減少回診次數；93%HCW 認為 99DOTS 操作簡便容易，確實能為病人提供協助。

(三) 整合性分析：多國 DATs 介入計畫之回饋

來自美國 UCSF 結核病防治中心分享「TB REACH」援助 DATs 計畫下，DS-TB 病人與服務提供者的回饋，以及這些回饋是否有性別差異。DATs 主要為 99DOTS 及 evriMED pill box 兩種工具，分別就病人與公衛醫療端調查，以 Likert scale questions 及 open-ended questions 探討。

研究分析包含 6 個國家的介入計畫：孟加拉、坦尚尼亞(Tanzania)、烏干達、菲律賓、烏克蘭及南非，後兩者採 evriMED pill box 介入，其餘為 99DOTS 介入。各國收案對象皆以 45 歲以下為主，女性約 4 成，共分析 1,290 名病人之回饋。就 DATs 使用情形，曾發生未回報服藥紀錄者有 4 成，主因是電話/手機/裝置沒電，無法回報；至於少數病人發生遺漏服藥，其原因以副作用、忘記服藥或過於忙碌等原因為主。

另就 Likert scale questions 分析，無論 capability、opportunity 或 motivation 層面，皆以支持或強力支持為主，此趨勢於醫護工作人員更為明顯，充分顯示對 DATs 的認同，相信 DATs 確實能在實務上提升病人服藥順從度。

再就 open-ended questions 檢視使用者提出之困難，則有地區特殊性之差異，如坦尚尼亞遇有電話及電信用戶不夠普及的困境、或菲律賓電話及網路服務較不穩定，可能影響 DATs 使用感受，甚至可能一個月發生 2-3 次系統故障的問題以及烏克蘭使用者則認為 evriMED box 過大且材質不佳等狀況。

整體結果顯示 DS-TB 病人對 99DOTS 及 evriMED 的接受度極佳，並無性別差異，而 DATs 系統與技術依據回饋的意見，將修正執行方式，或改良後端軟硬體之設計，而延續此研究架構，後續將探討 DATs 對 DR-TB 的影響。

(四) KNCV 介紹導入 DATs 實務執行策略

場次最後由 KNCV 介紹國家結核病防治計畫(National Tuberculosis Control Program, NTP)應如何導入 DATs，分成五大步驟進行：1.評估當地是否已有具備相關 DATs 之資源；2.選擇適合數位科技種類並規劃介入方式與執行流程；3.預算與相關基礎建設或配套措施之評估；4.採購 DATs 及相關服務或附屬設備；5.提供訓練課程及文件，配置專門客服人員協助系統諮詢、操作與故障排除。

Strategies to improve TB treatment adherence

本場次著重如何改善結核病治療之順從度，但切入點仍以 DOT 轉換為 DATs 創新數位科技為主，主講者及研究主題與 SP-18 場次有所重疊，除了 99DOTS，另也介紹 telephonic TB adherence support(TAS)、尿液代謝反應測試等方式。

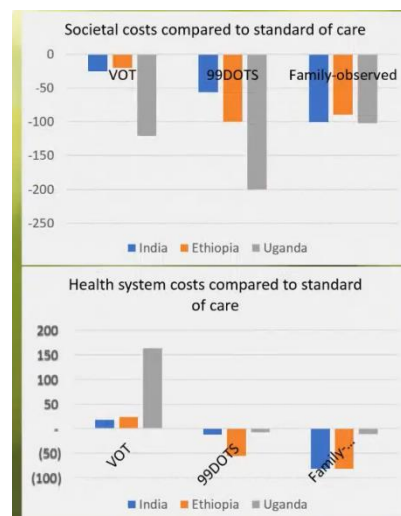
(一) 99DOTS 以烏干達試辦計畫為基礎，討論後續擴大適用的結果，為能增加參與率，擴大研究時，計畫作了以下改變，可謂加強版 99DOTS：

1. 提供病人低階手機，以利收取服藥簡訊提醒及回撥服藥結果給工作人員，累計提供 22% 參與者；
2. 將監測順從度及追蹤病人等工作交由社區健康照護工作者，同時簡化 99DOTS 任務清單及回診紀錄；
3. 增加當地對 99DOTS 的掌控：建立當地印製藥品包裝的產線、設置在地 99DOTS 系統諮詢平台。

擴大適用的初步結果如同前開場次講者所述，提供手機提高了參與度：參與研究的 30 個機構中，約 82% 收案病人啟用 99DOTS(試辦期僅有 52% 病人加入)、順從度則為 66.2%(試辦期為 54.8%)，社區健康照護工作者與病人也透過 99DOTS 維持良好的互動，進而提升服藥順從度。

(二) 另有主題以使用針劑療程的 MDR-TB 個案，比較數位科技(VOT、99DOTS)及家人都治與傳統都治之成本效益，研究團隊收集來自衣索比亞、印度及烏干達之數據予以分析，結果顯示從社會及病人角度來看，傳統親自送藥的都治方式最為昂貴，但從公衛管理人員的角度來看，囿於當地智慧型手機普及率低且網路費用高，推動 VOT 反而更加昂貴。

該研究人員認為成本分析結果與該國智慧型手機持有率及網路基礎建設完整度有高度相關，也惟有具備前開條件後，數位科技系統才得以建置完善，也才能真正為病人及照護者使用。



New designs for TB treatment trials: further perspectives

(一) EU-PEARL

EU-PEARL (EU Patient-centric clinical trial platforms)係由公部門與私人部門建立策略性之夥伴關係，藉由平台臨床試驗(platform clinical trials) 來發展新的技術及治療方法，建立通則性之臨床試驗架構及工作守則，後可套用於整合性研究平台(Integrated Research Platforms, IRPs)中，並運用至各項疾病領域中。平台臨床試驗設計為多項臨床介入方法/治療方法，因為在同一試驗且於同時間開始，故其相較傳統試驗設計有較高之開放性，亦在實務層面上可以減少試驗研究所需之非對照組族群及病人，並可探討更多介入方法及更快速地執行試驗並分析結果。

EU-PEARL 之核心結構包含了「病人」、「醫療機構」、「操作架構」、「資料管理生態系統(data governance ecosystem)」以及「規則架構」五項。EU-PEARL 強調以病人為中心而非過去以疾病為中心之切入模式，使得病人作為共同參與者且為 IRPs 最主要之受益者。另，透過醫院網絡來施行平台臨床試驗並促進醫院間之互動及資訊流通。實務執行之前提是藉由已建立之操作架構，以給予所有參與者(機構)一套整合性之方式、工具及標準程序可依循，並加上資料管理生態系統以確保參與成員其必要資訊之可近性，同時亦有相關法規來保障試驗倫理及資料數據之安全。

具體而言，EU-PEARL 現已針對憂鬱症、結核病、非酒精性脂肪性肝炎以及神經纖維瘤創立了 Trial ready IRP networks，實務內容涵蓋了：(1)定義及找出各疾病領域中會遇到之科學挑戰及困境、(2)針對各項疾病設計適切的主計畫(master protocol)、(3)針對因應各項疾病 IRPs 之執行來建立重要的操作性需求、

(4)藉相關規定及倫理道德規範來支持主計畫之執行，以及(5)建立病人及臨床(醫療機構)網絡等。

(二) Stratified medicine trials

早在 1980 年代已有實證研究顯示活動性結核病(active TB) 病人可將療程縮至 3 到 4 個月並可達康復，但卻沒有太多研究深入探討不同類型之病人在短期療程中之治療反應以及影響治療結果之相關因素。因此，長期以來人類疾病多採以「一體適用 (one size fits all)」之治療方式將病人們視為一類群體，未能考量個體或次群體之差異性，而無法更準確預測接受治療者之治療反應為何，而此項缺點則可透過分層醫學理論及試驗來補足。講者團隊便以活動性 TB 病人作為研究對象，並依據「病人接受標準處方療程(INH+RMP+PZA+EMB)後出現小於等於 7%與 TB 相關結果之最佳治療期程預測值」來劃分三組，即低風險組(治療期程 ≤18 週者，占總研究對象之 23%)、中度風險組(治療期程需要 19-24 週者，占總研究對象之 48%)、高風險組(治療期程需超過 24 週者，占總研究對象之 29%)。研究顯示當三組皆接受 4 個月及 6 個月 TB 標準處方療程時，透過 Kaplan-Meier 方法可觀察到低風險組在療程開始後的 18 個月內，兩種療程受試者之治癒率皆高於 93% (目標值) 且結果相似，而在中度風險組卻看到僅有接受 6 個月療程病人之治癒率有達目標值，且在開始治療後的 18 個月內仍保持好的治癒率。但在高風險組卻發現無論是 4 個月或 6 個月常規療程中，在開始治療後的 18 個月內病人之治癒率皆無法維持目標值之上，這表示針對高風險組病人可能是需要延長其治療期程才可達到理想的治療結果。

而針對以高劑量 RPT 為基底的療程方法，講者則對照了數項 TB 治療臨床試驗研究及文獻，發現 4 個月的 RPT+MOX 及 4 個月的 RPT 單一藥物處方相較其他藥物有較好之治癒效果。但根據另項研究結果可觀察到，即便是使用較高劑量之 RPT 處方 (此部分是使用 INH+RPT+PZA+EMB+MOX 處方)，高風險病人相較於低、中風險者，應仍需延長治療期程才能達到理想之治癒成效 (即達 95% 治癒率)。承上所述，依據數項研究可看到當病人區分成不同之風險狀態時，其接受某一特定療程後之治療狀況可能大不相同，而 SPECTRA TB (Stratified PatiEnt-Centered Treatment Regimens for Active TB Trial) 則考慮到此等因素，將單一藥物敏感結核病 (DS-TB)病人隨機分在常規治療組 (即使用 2HRZE+4HR) 和 SPECTRA TB 策略組 (即使用 HPZM 處方)。常規治療組依循 WHO/ CDC 建議進行 6 個月的藥物治療，而 SPECTRA TB 策略組則將數項風險因子納入考量，如種族、HIV 共病、性別等，將病人再細劃分為低、中、高風險組，並投以不同期程之療程。結果可觀察到適當延長治療期程時，中度風險及高風險病人可有效減少出現 TB 相關之不良結果。

另，其他研究則指出調高 RPT 劑量（即每日劑量自 800mg 調升至 1800mg）可使更多病人在接受 2-3 個月的療程便可達治癒，縮短療程外亦可減少復發之風險。綜合上述結果，應用分層醫學於 TB 治療中是可行的，非僅能保守採取一體適用治療方法，且其優點更包括 (1)針對低風險者可縮短治療期程，針對中高風險者則可調整適當治療期程，以達理想治癒成效。而這樣對應不同層病人之適切治療方案同時可以減少藥物毒性、成本花費等；(2)以病人為中心之設計可提供更精確之治療。

(三) The personalized randomized controlled trial (PRACTical) design

多數疾病的治療現存許多方案，但如何針對該病人提供最適切之治療方式，是臨床實務上一直在探討的課題。多數病人適用於所有的治療方針，而針對這些對象則可執行多臂隨機對照試驗(multi-arm RCT)來進行相關研究，但也有許多病人則是特定療程之禁忌症對象。針對後者，當在已知能提供的標準治療時，可將實驗組與對照組進行比較，藉以剖析該項治療方式是否合適；但對於未能提供標準治療情況下，因缺乏對照組可參照，則可考慮使用「個人化隨機對照試驗設計 (Personalized randomized controlled trial (PRACTical) design)」來進行治療方案之挑選。個人化隨機對照試驗設計需分作多階段來進行，依序為：(1)彙整並建立針對該疾病可行之治療方式的清單、(2)建立符合可接受該項治療之廣義標準、(3)針對各個可接受該項療程之病人，評估其治療試驗之適切性、(4)成立個人化隨機清單，以及(5)最終依該份個人化隨機清單隨機將病人分配到某一特定治療方案並進行分析。

在統計分析方面，當使用 PRACTical design 時，是無法使用標準樣本數估計法來推估所需的樣本數。取而代之的方式是透過模擬(simulation) 的方式先創立多個具不同樣本數的假設性臨床試驗資料集，並針對每一個資料集來分析治療方案之次序，及評估當依據該治療方案次序時可避免多少因該特定疾病之死亡率，如此一來便可知各個不同樣本數大小所對應之預期可避免之死亡率為何。

個人化隨機對照試驗設計具有幾項優勢：(1)因無需標準對照組，故頗具彈性、(2)該項試驗設計可應用於臨床實務執行，以及(3)可以將多項治療方案排序並了解何項方案最適合該疾病族群。但因此試驗設計仍相對新穎，在執行程序上較為複雜，同時又因非遵循標準統計方法可進行分析，故現行在實務上之運用甚少。然而，目前已有研究團隊將個人化隨機對照試驗設計應用在分析 carbapenem 類抗生素具抗藥性病人之治療研究中，相信當該試驗設計漸趨發展純熟時，亦可運用在抗藥性結核病病人之治療上。

(四) The role of community advisory boards in devising trial design

社會/公眾參與(community engagement)之意識抬頭可追溯於 1983 年提出的 Denver 原則。當時愛滋(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)病人被視為「受害者」而非一般的病人，這樣具有偏頗性的看待角度使 AIDS 病人除了遭歧視汙名化外，也減損他們參與共同決策(decision-making)之權益。社會/公眾參與於研究中具有其重要性，人們有權力選擇加入醫藥研究，而這樣的參與可確保研究有貼合社會價值且符合倫理道德性。另，社會/公眾參與提升了公眾與研究之間的連結性，此亦可能助於研究執行上能更加順利，或是在接續相關研究之推動上更為容易。

而在實務經驗上，社會/公眾參與在疾病研究中仍有正反面之實例。如 TBTC study 32, STREAM 及 endTB-Q 等數項 TB 相關研究中可觀察到社會/公眾參與可助於正確的資訊傳播、找尋到更適合的治療方案等。反之，亦有數項關於 PrEP 之臨床試驗則會因為社會之反對聲浪而受阻擾，以及現行 COVID-19 疫苗試驗亦因缺乏社會/公眾參與而較難徵募到邊緣族群作為研究對象。

但參照過去 TB 臨床試驗研究可觀察到許多研究常缺少數項科學性及倫理性之考量，如未能有效地將研究結果資訊傳播於社會中、缺乏針對後期試驗之相關分析（如上市前之監測等）、缺乏對等性之對照組、研究中可發現具歧視性之語言、未能涵蓋到關鍵研究對象（如孩童、成人、低 CD4 數值之 HIV 感染者、孕婦等）。因此，若能更早將社會/公眾參與之理念運用在研究時，應可有機會得到社會/公眾參與之回饋（如公眾想法、研究推行能更順利等），並可在接收回饋後來檢討研究不足之處並即時改善調整。

現行已有一些相關組織正在努力推動社會/公眾參與於試驗研究中，如隸屬於 TBTC 的 The Community Research Advisors Group (CRAG)提倡社會/公眾參與應用於 TB 治療研究中，而 The Global TB Community Advisory Board (TB CAB)則推動將社會/公眾參與置於 TB 新藥研發、藥物處方設計、疾病診斷及疫苗研發等研究中。而針對 TB 試驗設計可朝著以下數項問題進行更深入之探討，包含：(1)決定主要研究對象/族群並確認是否有將這些族群涵蓋在研究中、(2)風險容忍度、(3)討論標準治療或預防策略（如 TPT 在 TB 疫苗研發試驗所扮演之角色等）、(4)對照組之選擇、(5)考量及評估病人對於介入方案之接受度、(6)不劣性(non-inferiority)臨界值，以及(7)評估指標(study endpoints)等項目。

(五) Position statement on innovative clinical trial design for development of new TB treatments

WHO 所推動之消除結核病計畫(The End TB Strategy)已明確指出若要在 2025 年達到有效降低 TB 發生率，相關使用之技術則需要有相對應的改善及革

新。因此，WHO 於 2020 年公告了「Global Strategy for tuberculosis research and innovation」，該項策略支持投身於 TB 研究及發展之參與單位，期盼研究單位能加速其研究腳步，並改善參與單位從研究中獲得利益之平等性。主要的目標及建議包含創造能提供高品質 TB 研究及發展之環境、增加投注於研究發展之經費、強化公私部門之連結與資訊共享，以及提高全球從 TB 研究及發展中獲得利益之可近性（如取得疫苗、藥物、診斷工具等可近性）。接續在今年 7 月份 WHO 亦公告了「Position statement on innovative clinical trial design for development of new TB treatments」，提及了在 TB 臨床試驗中之五大項重要發展。首先，在藥物動力學/藥效學模型 (PK/PD model) 方面，透過模型平移(translational modelling)、定量系統藥理學(quantitative pharmacology)、模型化藥物研發(model-informed drug development)可加速藥物篩選程序。第二，新興的生物指標(biomarkers)若能具有好的可重複試驗性及信賴度、提供量性數據來區分藥物之效力、應用性能橫跨活體、鼠類及人體研究、可供研究者即時判讀之量性資訊等特性，使研究者能更精準預測藥物治療成效及決策藥物療程長短，並有助於新興藥物之發展。此外，考量到單一生物指標無法偵測到 TB 疾病全面性的特徵，亦無法同時適用於各階段之臨床試驗中，因此發展和合併性/整合性生物指標是有必要的。第三，採用整合性 PK-PD 模型、調整性試驗設計(adaptive trial designs)及 Phase 2C 試驗設計可減少 Phase 2 臨床試驗邁入 Phase 3 後面臨失敗。第四，平台試驗(platform trials)、不劣性試驗(non-inferiority trials)、分層醫學(stratified medicine)等方法及理論有助於在 Phase 3 臨床試驗時能提供更完整且貼近實際之結果。最後，收集觀察性資料可提供受測者更全面之資訊，有助於後續監測治療方案之效力、安全性、耐受性及訂定療程等。另，過去許多臨床試驗考量到孕婦、需哺乳之婦女、孩童、HIV 感染者、具有其他複雜性高風險因素者或共病等族群所要排除之干擾因素甚多，試驗執行及分析過程較為複雜，故往往會將這些族群排除在試驗外，因而缺乏針對這些特定族群之介入結果。因此，在這些特定族群之相關試驗上應要多做努力，收集更多實證結果，以釐清及了解介入方案（如治療、預防手段）對於特定對象之有效性及安全性。

TB reduction through expanded ART and TB screening (TREATS): universal screening and treatment for TB-HIV in Zambia and South Africa

TREATS 為了從族群層次瞭解共同介入 TB 及 HIV 防治措施之影響，藉由推動 TB 篩檢及廣泛檢測 HIV 與治療方式，在 21 個國家間進行試驗及研究。

(一)尚比亞試驗：Community HIV-Care Providers(簡稱 CHIPS)

1. 地點：尚比亞 8 個社區。
2. 時間：2017 年 5 月至 2017 年 12 月。

- 執行方式：逐戶前往拜訪 HIV 個案，進行問卷詢問健康狀態，有 TB 症狀者立即收集痰液，若痰檢驗為陽性，執行轉介及後續追蹤，並進行家戶篩檢。若個案開始 TB 治療，則持續輔導及給予支持。
- 結論：CHIPS 提供 TB 篩檢、治療及相關支持的服務到家戶內，被當地民眾認為有意義且可避免死亡。

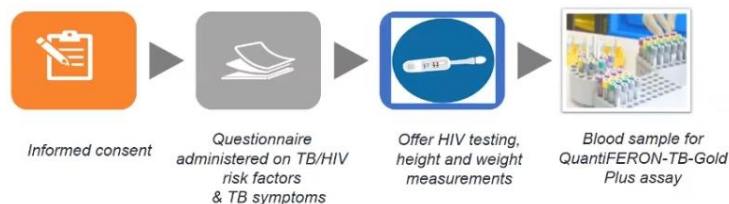


OUTCOMES

- Many households were grateful for the services of CHIPS
- *"When I was just diagnosed with TB, my family was not there for me. They only supported me after they were counselled by the CHiPs. They were told that I would not transmit the disease when I start treatment. Care is also part of the medication."* (Z2, man, 29 years old)
- *"This work of the CHiPs is an amazing job because never a week passes without them coming to visit me and encourage me, they do not even stigmatise me they are nice to and they gave me so much hope when I defaulted"* (Z5, woman)
- Many households said they had prevented death.
- *"She concluded by saying that no one gives such kind of support and help that the CHiPs are doing by eliminating TB in households and giving back life to people like her who were about to die from TB"* (Z2, woman)

(二) TB infection cohort :

- 研究對象：以 14 個社區中 15 至 24 歲的世代做為受試對象。
- 執行方式：有意願加入試驗者填寫同意書後，填寫 TB 及 HIV 風險因子與 TB 症狀問卷，並提供 HIV 檢測，最後抽血進行 IGRA 檢驗。
- 結論：研究發現無證據顯示同時提供廣泛的 TB 及 HIV 篩檢等介入措施，可以降低 TB 感染的發生率。

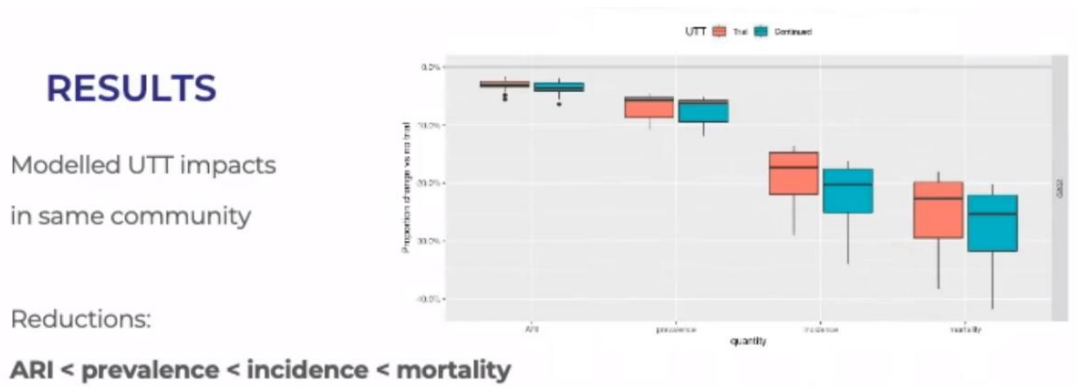


	Arm A	Arm C	P-value
Incident case / person years	124/1481.7	89/1505.1	
Crude rate per 100 py	8.4 (7.0, 10.0)	5.9 (4.8, 7.3)	
Unadjusted Rate Ratio (95% CI)	1.44 (0.96, 2.15)	1	0.068
Adjusted Rate Ratio (95% CI)	1.45 (0.97, 2.15)	1	0.063

Rate ratio adjusted for age and sex

(三) POPART HIV Model :

1. 建置研究數理模型：運用愛滋病毒感染者年齡、性別、CD4 數量、病毒量、HIV 合併 TB 發生率及使用 ART 個案比率等資訊建置社區傳播的 HIV 研究數理模型。
2. 研究目標：藉由研究數理模型模擬有介入防治措施至 2030 年之變化。



3. 結論：有進行 ART 個案及 TB 主動發現等防治措施至 2030 年對於愛滋病毒感染者的死亡率降幅最大。

Closing the gaps in the TB-HIV care cascade: what's new?

(一) 前言

全球 1/3 愛滋病毒感染者死亡原因為結核病，且經回顧死因報告研究，在愛滋感染之死者中有約 40% 的結核病盛行率。因此發展早期偵測、有效的預防及治療方式對於避免愛滋病毒感染者死亡有其助益。另，2021 年聯合國高階會議亦倡議 2025 年以前達到 90% 的愛滋病毒感染者都能獲得結核病的預防策略。

(二) 愛滋病毒感染者 TB 篩檢的統合分析(Individual Participant Data Meta-analysis)

1. TB 篩檢試驗設計：

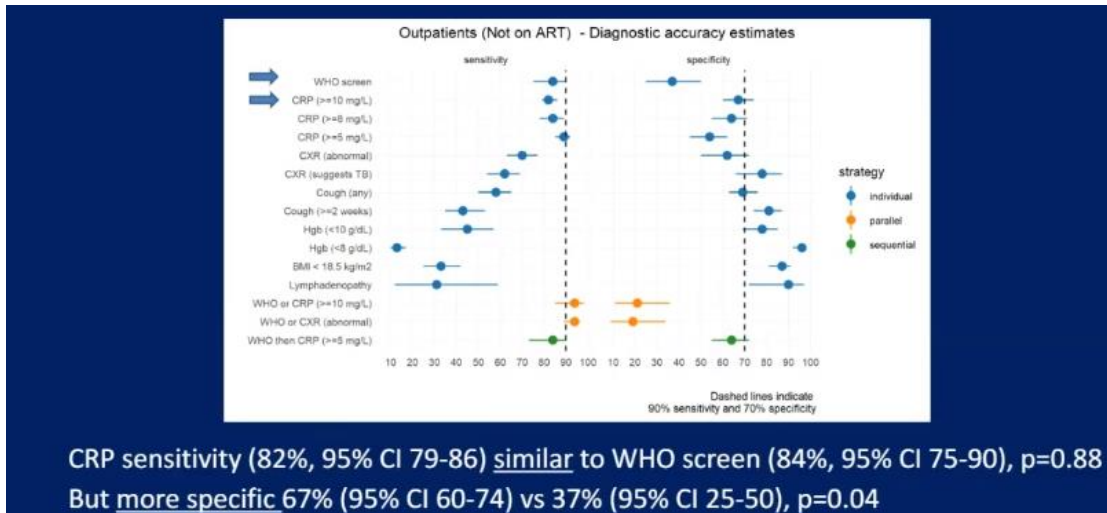
從 2011 年起 WHO 建議 HIV 感染者可以利用 4 個症狀進行篩檢，分別為咳嗽、發燒、體重減輕及盜汗等症狀(簡稱 W4SS)，若有這些症狀者則進行 Xpert 確認。但發現似乎在沒有使用抗病毒療法(ART)的感染者進行上述症狀篩檢，有較低的特異度而浪費大量的 Xpert，但在有使用抗病毒療法(ART)的感染者或懷孕者卻有較低的敏感度。因此進行了 2 個愛滋病毒感染者的比較試驗如下所示：

- (1)以 CRP (C-Reactive Protein)或 CXR 篩檢與 WHO 的症狀篩檢比較。

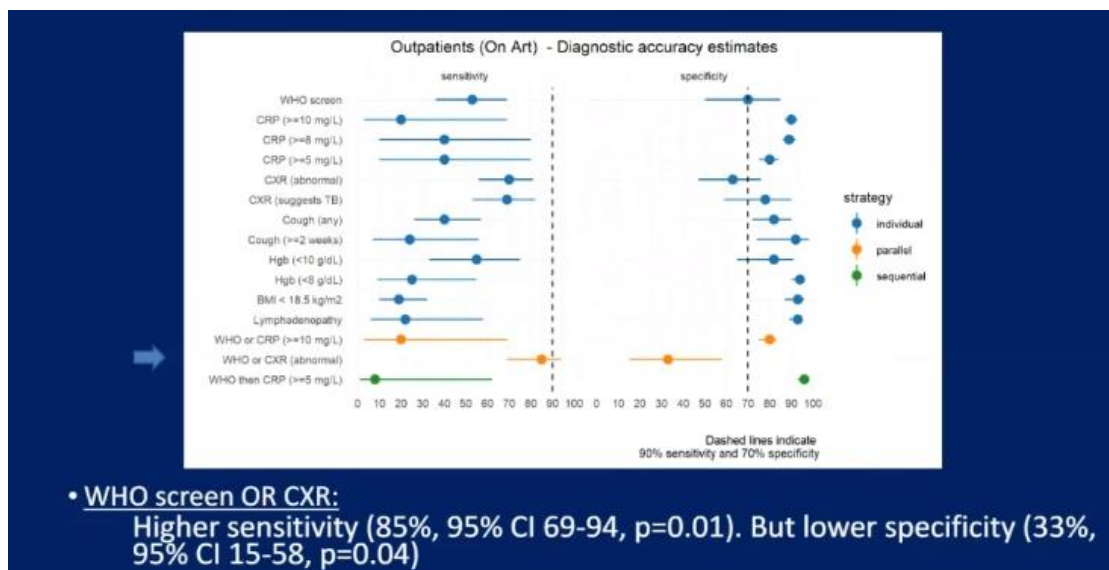
(2)全部愛滋病毒感染者皆進行 Xpert 與先進行 WHO 症狀篩檢，有症狀者再進行 Xpert，兩種方式比較。

2. 試驗結果：

(1)CRP 篩檢與 WHO 的症狀篩檢有相似的敏感度，但有較高的特異度，CRP 篩檢特異度為 67%，但 WHO 的症狀篩檢只有 37%特異度。



(2) CXR 篩檢與 WHO 的症狀篩檢比較，有較高的敏感度(85%)，但較低的特異度(33%)。



(3) 全部愛滋病毒感染者皆進行 Xpert 與先進行 W4SS 再進行 Xpert，有相似的敏感度及特異度，先進行症狀篩檢可降低 Xpert 用量。

Xpert vs W4SS then Xpert

Test	No of studies	N	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (p value)	Specificity (p value)
Outpatients (On ART)						
WHO screen then Xpert	4	2645	41 (27-55)	99 (97-100)	-	-
Xpert alone	4	2645	54 (20-84)	99 (97-100)	0.28	0.47
Outpatients (Not On ART)						
WHO screen then Xpert	10	5783	65 (57-71)	99 (98-99)	-	-
Xpert alone	10	5796	72 (64-79)	98 (98-99)	0.27	0.62

- Sensitivity of current strategy: 41% (On ART) and 65% (Not on ART)
- Xpert for all - modest increase in sensitivity

(三) 針對 TB 與 HIV 共病的病人抗反轉錄病毒治療(ART)治療時間點研究

儘早提供 TB/HIV 共病者 ART 治療，可協助愛滋病毒感染者儘早恢復免疫力、同步介入 TB/HIV 治療等益處；另一方面，對 TB 病人同時進行 ART 治療必須考量免疫重建發炎症候群(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) 以及病人同時使用太多藥物的交互作用隱憂。

1. 試驗數量：9 個隨機試驗。
2. 執行國家：19 個。
3. 受試者數量：5,030 人。
4. 結果：

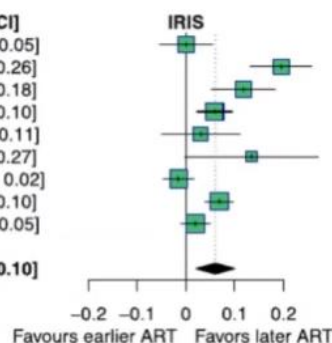
(1)無論愛滋病毒感染者 CD4 數量為何，建議 TB 與 HIV 共病的病人越早開始進行 ART 療法。

(2)ART 及 TB 治療同天開始也是一種選擇。

Comparison B (ART <=4 weeks vs. ART > 4 weeks)

Study	ART <=4 wks		ART > 4 wks		Weight	RD [95% CI]
	Events	Total	Events	Total		
Shao (THIRST)	0	35	0	35	11.4%	0.00 [-0.05; 0.05]
Blanc (CAMELIA)	110	332	45	329	10.6%	0.19 [0.13; 0.26]
Abdool Karim (SAPIT)	43	214	18	215	10.4%	0.12 [0.05; 0.18]
Havlir (STRIDE)	43	405	19	401	12.9%	0.06 [0.02; 0.10]
Sinha	9	92	6	89	9.1%	0.03 [-0.05; 0.11]
Manosuthi (TIME)	26	79	15	77	5.4%	0.13 [0.00; 0.27]
Mfinanga (TB-HAART)	81	767	93	771	13.3%	-0.02 [-0.05; 0.02]
Amogne 1and4vs8	22	323	0	155	13.5%	0.07 [0.04; 0.10]
Merle (RAFA)	10	251	5	247	13.4%	0.02 [-0.01; 0.05]
Total (95% CI)	344	2498	201	2319	100.0%	0.06 [0.02; 0.10]

Heterogeneity: Tau² = 0.0028; Chi² = 53.76, df = 8 (P < 0.01); I² = 85%



The gamechanger-traditional versus social media and commercial market strategy for social and behaviour change to end TB

此研討主題講者以商業宣傳的角度切入，若欲使宣導對象改變其行為或健康認知，其影響因子有哪些、並提供其他領域有趣的商業廣告或圖像讓受眾能理解及接受所傳達的宣導目的。

(一) 宣導的目標對象

1. 影響目標對象行為因子：
 - (1) 經濟因素：個人收入、家庭收入等。
 - (2) 個人因素：年齡、個性、品格、生活方式等。
 - (3) 心理因素：動機、個人感覺、學習態度等。
 - (4) 文化及社會因素：文化、次文化、社會群體等。

(二) 學習企業廣告宣傳方式：

1. 瞭解宣傳對象行為、想法或信仰等。
2. 結合多種宣傳通路及媒體宣傳。
3. 製作吸睛的圖片或影片。
4. 製造與客戶溝通的互動性。

(三) 宣導參考範例：Audiopedia

1. Audiopedia：建構開放式提供各種簡單易懂語言宣導知識的影(語)音來源。
2. 執行方式：
 - (1) 社群媒體活動：在 16 個國家中以社群媒體抵抗 COVID-19 的假訊息，其中包含了 70 種以上的語言。
 - (2) 以手機提供 Audiopedia：在烏干達直接提供遊民簡易手機，內含健康資訊及 COVID-19 疫情資訊。
 - (3) 提供 64GB 的網路電話：在提供奈及利亞東南郊區的居民 64GB 的網路電話，可詢問健康資訊。
 - (4) 提供資訊的 QR code：在印度郊區張貼 QR code，一經掃描可提供 COVID-19 等健康資訊。
 - (5) 建置可提供健康資訊之網站：在巴西建置提供皮膚疾病及漢生病資訊的網站。

From 100 years to 100 days: accelerating TB vaccine development

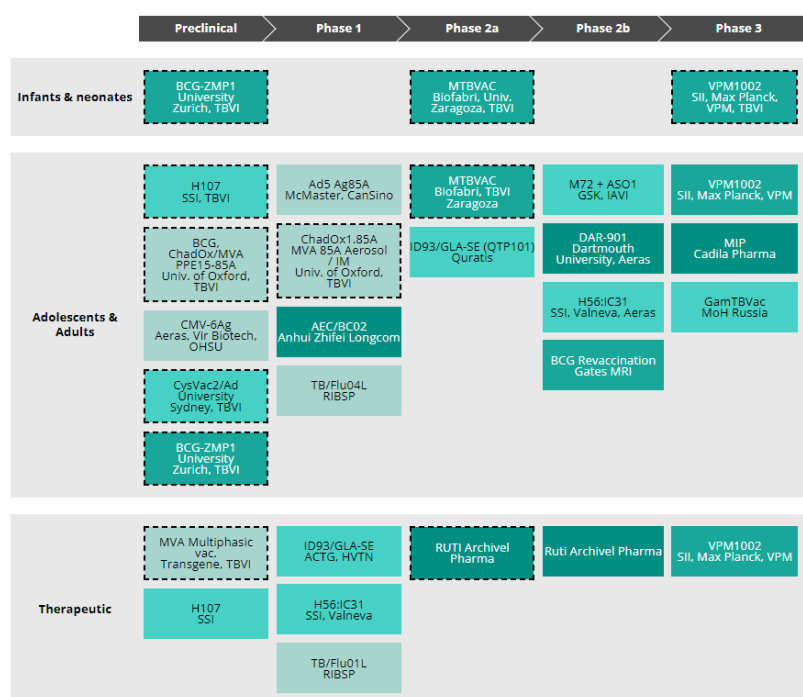
卡介苗接種策略是一項具有實證根據的結核病防治政策，深受 WHO 及世界各國推崇，在結核病負擔較高的國家中，仍是一項極為重要的策略。接種卡介苗可減少嚴重結核病造成終身殘疾或死亡。

依據 2006-2015 年 STOP-TB Millennium 計畫估算，未來 10 年共需增加 90 億美元預算於結核病新診斷技術(5 千 9 百萬美元)、藥物(4 億 1 千 8 百萬美元)與疫苗研發(2 億 9 百萬美元)。另外，WHO 於 2018 年高峰會議(high-level meeting)通過聯合國大會決議，其指出將全球總體投資增加到 20 億美元的目標，以彌補每年估計 13 億美元的結核病研究資金缺口，並須確保各國家均對結核病技術研發做出適當貢獻。

2021 年 10 月公布努力開發結核病疫苗的進展，共可分為以下三類：

1. 嬰兒與新生兒：計 3 款疫苗，其中 1 款進入臨床試驗 phase3
2. 青少年與成人：計 18 款疫苗，其中 3 款進入臨床試驗 phase3
3. 治療用疫苗：計 8 款疫苗，其中 1 款進入臨床試驗 phase3

TBVI is continuously working on supporting the development of new vaccine candidates.
The current TB vaccine pipeline (last update October 2021), is as follows:

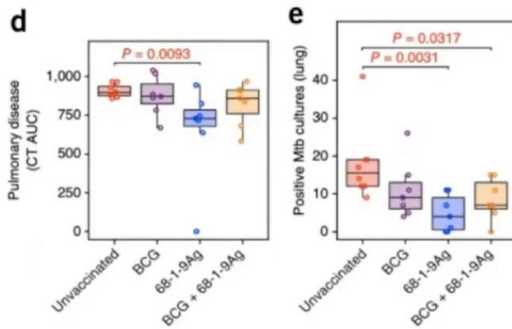


另外，新 TB 疫苗技術願景包含以下：

1. 獼猴(rhesus macaques)接種 RhCMV/TB 疫苗之結果：

本研究發現 CMV 載體可在肺黏膜及淋巴組織建立 T 細胞免疫反應，包含發現肺中組織存有具 MTB 特異性之 CD4 與 CD8 記憶性 T 細胞反應 (memory T cell response)。約 40%獼猴未發生結核病；本研究所觀察到疫苗效果約 70%

RhCMV/TB vaccination in rhesus macaques



- CMV vector able to establish T cell responses outside of lymphoid structures ie at the lung mucosa
- In this study:
 - Tissue-resident MTB-specific CD4 and CD8 memory T cell responses in the lungs
 - ~40% RM no TB disease; ~70% vaccine effect observed

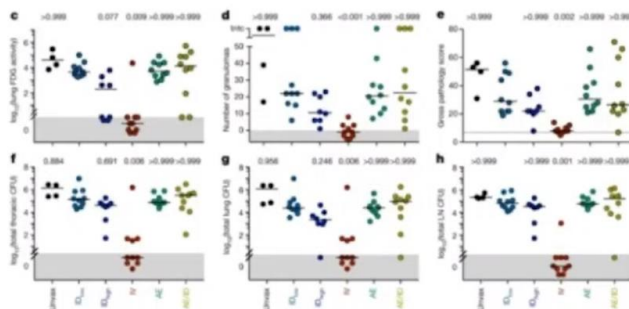


doi:10.1038/nm.4473

2. 獼猴靜脈注射 BCG 之結果：

採用靜脈注射 BCG，於血液、脾臟、支氣管肺泡灌洗(Broncho-Alveolar Lavage, BAL) 和肺淋巴結偵測到具抗原專一性(antigen-responsive) CD4 和 CD8 T 細胞免疫反應；另也在所有肺實質組織中出現明顯之 T 細胞免疫反應(antigen-responsive T cells)。

Intravenous BCG vaccination in rhesus macaques



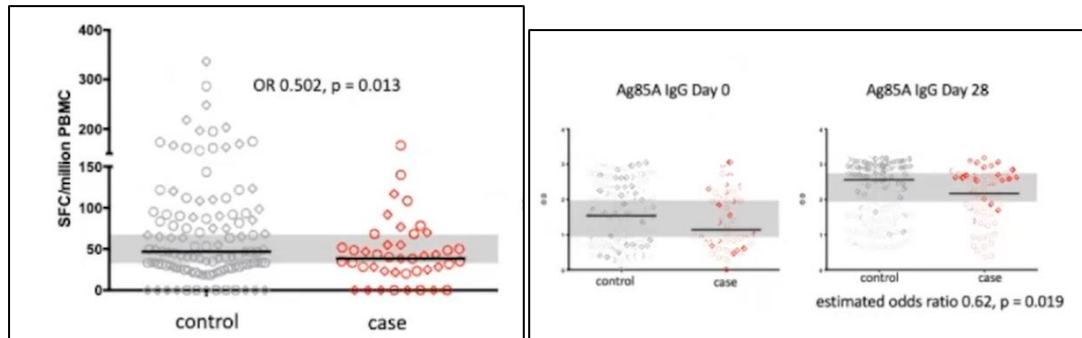
- i.v. BCG: enhanced antigen-responsive CD4 and CD8 T cell responses in blood, spleen, BAL and lung lymph nodes
- High frequency of antigen-responsive T cells across all lung parenchymal tissues

10.1038/41586-019-1817-8



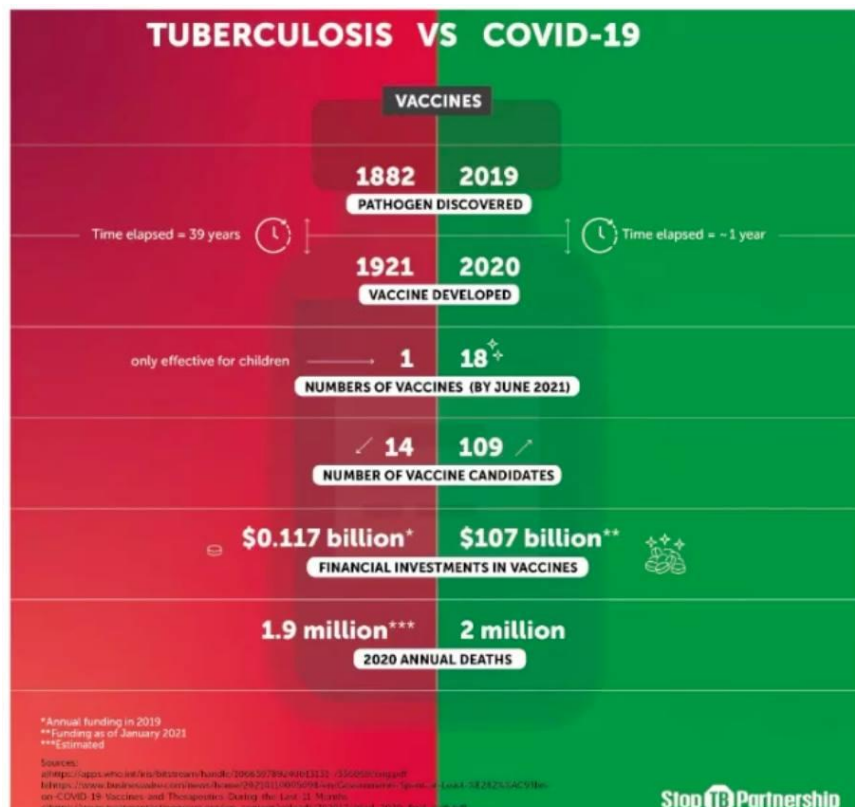
3. 嬰幼兒接種 BCG 的保護因素：

接種過 BCG 的嬰幼兒，在高發生率的環境中，INF- γ 分泌量(下圖左)與 anti- Ag85A 的 IgG 抗體量(下圖右)均比沒有打 BCG 的嬰幼兒還低，似乎與 LTBI 的保護力有關（表示沒有被感染，所以 INF- γ 和 anti- Ag85A 的 IgG 都未上升）。



TB Vaccines: Aspiring is not enough

結核病明明一年造成 200 萬人死亡，但是 100 年來只有一支卡介苗，COVID19 只用了 100 天就有至少 10 支疫苗在 pipeline 上研發，絕對是 1,070 億美金和 1 億美金的差異。當然 COVID-19 累計兩年下來已經診斷 2.9 億人，且死亡數早已超過 500 萬人，換算下來，一年也超過 250 萬的死亡人數，但我們怎麼借鏡 COVID-19 發展疫苗的脈絡，來增進 TB 疫苗的發展呢？



這次在 COVID-19 疫情大爆發初期，不少人關注過去接種卡介苗在嬰幼兒降低全死亡的功效，雖然當時因為研究是在巴布亞紐幾內亞(Papua New Guinea)做的，沒有太多的血清生物標記可以佐證流病上的觀察，但猜想是因為卡介苗刺激了先天性免疫(*innate immunity*)，使得嬰幼兒處於一個備戰狀態，碰到其他的病原體時，有基本的保護力，導致全死因的下降。因此到了 COVID-19 時代，當我們缺乏其他有利的控制工具，卡介苗就備受矚目了，從北歐，荷蘭到澳洲多個醫護人員為主的臨床試驗在 2020 年中開始進行，但遲遲沒有看到結果發表，在這次的會議上，也沒有明顯的進展，猜測卡介苗接種在成人的醫護人員，或許沒有明顯對預防 COVID-19 有幫助。當 2020 年底開始接種新冠疫苗，而且一開始 mRNA 疫苗對感染、重症及死亡都如此有效，就很難再繼續收案。於是澳洲團隊就改了一個目標，透過 BRACE BCG Trial (因為 COVID-19 所以有資源)，在巴西繼續收案，名為 BCOS 的臨床試驗，觀察後續卡介苗接種對於自然感染到 COVID-19 或者接種新冠疫苗之後的保護力，是否有加成作用。

BRACE BCG TRIAL for COVID-19

Phase 3 trial to evaluate ability of BCG vaccination to reduce the incidence +/-or severity of COVID-19 disease in healthcare workers

Rationale: Body of evidence indicates BCG has beneficial off-target effects that protect against unrelated infections in children and adults through 'trained' innate immunity

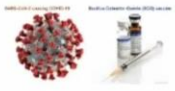
Trial design: Randomized, controlled, open label trial of BCG-Denmark vs. no BCG-Denmark
N = 6826 adult hospital employees
Sites: Australia, The Netherlands, UK, Spain and Brazil (geographies added due to shifting pandemic)
Co-primary outcomes:

- SARS-CoV-2 infection at 6 months of follow-up (≥ 1 sign or symptom *plus* (+) SARS-CoV-2 PCR or serology)
- Severe COVID-19 disease at 6 months of follow-up (positive SARS-CoV-2 test *plus* hospitalized OR non-ambulatory for ≥ 3 consecutive days OR Unable to work for ≥ 3 consecutive days)

Interim analysis at 100 severe COVID-19 disease endpoints (DSMB determined trial should remain blinded and continue per protocol)
Final analysis at 12 months follow-up
Intensive immunogenicity sub-cohort: 600 participants
Data Sharing terms aligned with other foundation-supported COVID-19 clinical studies

BCOS substudy: added (with N>1000 pts in Brazil) to investigate influence of natural infection and COVID-19-specific vaccination on both infection and reinfection with SARS-CoV-2, and the impact of variant strains

Netea MG, et al. *Cell* 2020;181(5):969-977. doi:10.1016/j.cell.2020.04.042; Elguero E, et al. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2005; 10(10):956-60; Higgins JP, et al. *BMJ (Clinical research ed)* 2016; 355(8170); Kristensen I, et al. *BMJ (Clinical research ed)* 2000; 321(7274):1435-6; Nankabirwa V, et al. *BMC public health* 2015; 15(175); Vuongelade J, et al. *BMJ (Clinical research ed)* 2004; 329(7478):1309; de Castro MJ, et al. *Clin Infect Dis* 2015; 60(11):1611-9; Holim-Deigado MG, et al. *Pediatrics* 2014; 133(1):e73-81; Cruz CT et al. *J Infect Dis Treat* 2017; 3:1; Nemes E, et al. *N Engl J Med* 2018;379(2):138-49; Arts RJW, et al. *Cell Host Microbe* 2018; 23(1):89-100 e5; Waik J, et al. *Nat Commun* 2019; 10: 874



One Health: solutions for a new era

(一) One health : beyond medicine

One health(健康一體)是由地方、區域、國家、國際間多部門、跨領域協作的方式，探討人類、動物、植物及環境間的交互作用，找出人類與動物健康及環境恢復力的解決方法，以達成最佳健康及福祉。

決定人類健康的因素包含社會及經濟(40%)、健康行為(30%)、物理環境(10%)、基因(10%)、臨床照護(10%)等。而人類與動物的交互影響，例如動物傳染疾病給人類的人畜共通疾病，如禽流感(Avian influenza)、狂犬病(Rabies)等；因動物而發展出的人類疫苗，如卡介苗等。

然而，近期的 COVID-19 更是一個牽涉健康、醫療、經濟、道德、法律、社會的議題，因此，跨部門、跨學科的合作是十分重要的，健康一體需藉由聯合國、WHO、世界動物衛生組織(OIE)、聯合國糧食及農業組織(FAO)等組織共同合作參與，以達成目標。



Dr. Calvin Schwabe

“more realistically understanding our species’ place in nature”



Emphasis towards prevention using holistic approaches to promote health at the **interface of livestock, wildlife species, domestic animals, humans, plants, and the environments** (this one planet) we all share.

(二) A One Health approach to tackle antimicrobial resistance

抗生素不管在基礎照護、婦幼保健、現代藥物方面，對於人類及動物皆十分重要：

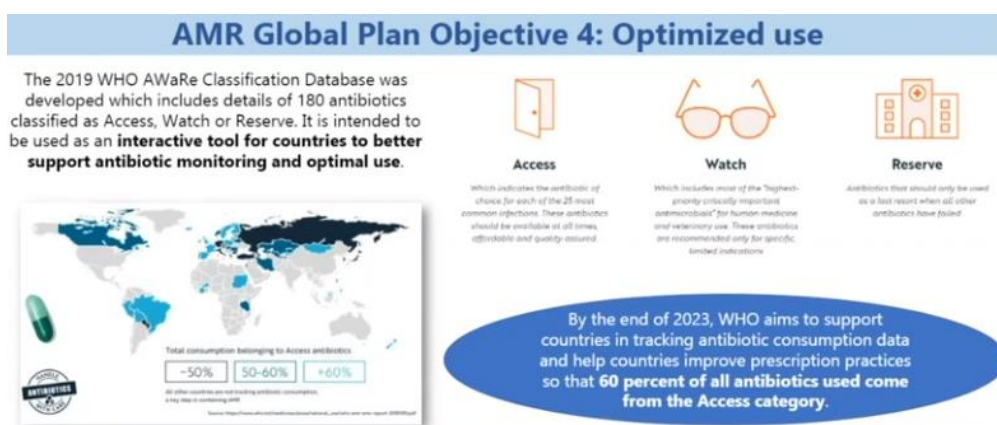
1. 動物：抗生素可應用於動物健康、診斷及治療，低劑量的抗生素也可用於健康的動物身上，用以加速生長與增加體重。
2. 植物：植物中使用的抗生素大部分是未量化的，抗生素通常會與其他農藥混合使用。
3. 醫藥製造產生的汙水：製藥工廠排出的汙水中可發現抗生素及其代謝產物。甚至曾發現製藥工廠下游居民血中抗生素物質濃度高於服用該藥物的病人血中的濃度。

造成 Antimicrobial resistance (AMR)因素由多個面向交互影響：

1. **Humans**：人類缺乏對於抗生素的知識，過度使用、濫用抗生素；無法獲得高品質、可負擔的藥物、疫苗及診斷；及人口移動等因素。
2. **Waters, Sanitation & Hygiene**：無法獲得乾淨的水、衛生設施；工廠與農場感染及疾病預防控制不佳。
3. **Environment**：健康照護機構、製藥工廠、農場排放廢棄物。
4. **Plants & Crops**：人類濫用、過度使用抗生素；及感染及疾病預防控制不佳。
5. **Food & Feed**：感染及疾病預防控制不佳；及食物製造、儲存、分裝、準備過程中抗藥性病原體的傳播。
6. **Terrestrial & Aquatic Animals**：人類缺乏對於抗生素的知識，濫用、過度使用抗生素；無法獲得高品質、可負擔的藥物、疫苗及診斷；及動物的移動等因素。

由 AMR 造成抗藥性感染影響涵蓋全世界，每 3 分鐘有 1 位孩童死於抗藥性感染引發的敗血症，AMR 是 One Health 重要的議題，交互影響著人類、動物及環境。世界銀行估計 2050 年 AMR 將使 2,800 萬人生活陷入貧困、家畜生產量下降 7.5%、1 兆元額外的健康照護費用。假設不作為，2050 年會有 1,000 萬與 AMR 有關的死亡人口，其中有 900 萬來自中低收入國家。

2018 年 WHO、FAO、OIE 簽定 MOU，三方將致力於 AMR 領域的合作。2015 年世界衛生大會(WHA)提出有關 AMR 的全球行動計畫(Global Action Plan, GAP)，其中策略包含：改善 AMR 的知能及教育、藉監測與研究強化知識、優化抗生素的使用、減少感染發生率、確保可持續的研發投資，各個國家也建立 National action plans (NAPs)，WHO 目標在 2023 年協助國家追蹤抗生素使用量數據，協助改善處方，確保抗生素監測及妥善運用。



肆、心得與建議

據 WHO 統計，結核病為第二大造成死亡之傳染性疾病，全球於 2020 年約有 1,500,000 人死於結核病。結核菌感染所致之衝擊亦可在國內觀察到，目前結核病仍為臺灣法定傳染病中每年確定數及死亡數最多的傳染病之一。然而，隨著科技之進步，針對結核菌感染之治療及預防已有具體之方式來施行，並可再細分至針對潛伏結核感染者(LTBI)或是結核病病人提供合適之診斷、治療及預防方案，使 LTBI 族群在預防治療後能減少 90%之發病率，或是能治癒結核病病人。因此，WHO 設定了 2035 年消除結核之目標，期盼在 2025 年能較 2015 年減少 50%之 TB 發生率，並在 2035 年可減少 95%，以減少人們罹病風險與罹病後所要背負之生理、心理及經濟之龐大負擔。然而，目前全球每年平均之結核病發生率降幅約僅 2.3%，若欲達到 2030 消除結核之目標，必須將每年平均降幅提升至 14.9%，為現行速度 5 倍以上。當前全球消除結核進度已明顯落後於 WHO 目標，倘僅維持現狀，2035 年勢將無法實現全面消除結核病傳播及感染之願景。尤其是當多重抗藥性結核病(MDR-TB)及廣泛抗藥性結核菌(XDR-TB)之案例數漸長，相應之預防、診斷、治療和照護方法也應適時更新及改善，甚至是提出新的介入方案。

對此，本會議提及數項實務理論、方法與相關組織，吻合 WHO 所提倡「應積極透過以病人為中心的方式，整合照護和預防體系、大膽的結核病防治政策與支持體系及強化研究與研發來推行各項防治策略」之理念，包含落實全面推動既有之防治策略或研發新預防、檢驗或治療技術。

前者(落實推動既有之防治策略)尤為當前 TB 高負擔國家最令 WHO 憂慮之處。TB 高負擔國家由於 LTBI 檢驗及治療的資源及經費缺乏緊縮，甚至部分國家無法做 LTBI 檢驗，僅可用胸部 X 光排除活動性結核病或僅有 TST 檢驗工具，且沒有 3HP 短程處方；反觀臺灣國家經費尚稱足夠，LTBI 檢驗有 TST 及 IGRA 二種方式，參採國外及 WHO 經驗與建議，政策得適時更新採用最新的檢驗方式及藥品，自 2016 年推廣 3HP 短程處方，2021 年依據 WHO 2020 LTBI treatment guideline 透過 GDF 採購 HP FDC 藥品，減少 LTBI 服藥劑量負擔(每次可減少 6 顆劑量)，以提升服藥順從性；2021 年 10 月更擴大 IGRA 檢驗對象至 2 歲以上接觸者，避免幼童因接種 BCG 造成偽陽性，期提升檢驗之特異度。足見我國的結核病防治計畫之推動能密切跟隨 WHO 與歐美先進國家之防治腳步，接軌國際、勇敢向前。

藉由參加此次會議，與會者亦能學習各國創新作法及經驗，例如：南非 HIV 懷孕婦女使用 3HP 處方，其 treatment outcome 與無暴露 3HP 處方者相似，可提供我國作為 3HP 處方應用於懷孕婦女之安全性報告及經驗；另各國對於 LTBI 治

療處方均推薦短程處方(shorter is better)，搭配關懷訪視提升較高的完治率；參考各國經驗也將短程處方優先列為 LTBI 治療處方之推薦。此次會議我國臺大醫院王振源醫師分享” Urticaria: a major systemic drug reaction under 1HP regimen for TB prevention in non-HIV population” 讓世界看到在非 HIV 的 LTBI 感染者使用 1HP 完整的臨床報告，1HP 處方除現行用於 HIV 感染者之專案計畫外，亦規劃 2022 年將專案使用於矯正機關。

我國刻正追隨國際腳步積極推動愛滋病毒感染者 LTBI 檢驗與治療。結核病為愛滋病毒感染者死亡的重要原因，推動相關計畫及防治策略將可有效降低愛滋病毒感染者的死亡率。另，2021 年聯合國高階會議所倡議 2025 年以前達到 90% 的愛滋病毒感染者都能獲得結核病預防策略的目標，以我國而言，目前約提供 45% 愛滋病毒感染者 LTBI 檢驗，距離 90% 仍有努力的空間。

促進結核病早期診斷與治療為最重要的防治策略。目前痰液檢體仍為診斷結核病的主要檢體來源，但對於兒童、老人或是一些取痰較為困難的對象，可能因為痰液品質不佳而無法獲得正確的診斷及即時的治療。因此，本會議揭露一些研究嘗試以兒童糞便、NPA 檢體進行 Xpert MTB/RIF Ultra 檢測，希望可運用這些較易取得的檢體進行快速分子檢測，進而提升這些族群的結核病診斷可近性。雖然初步結果顯示這些兒童未因新介入措施而得到明顯助益，但期望未來有更多更深入的計畫與研究，讓更多病人可以得到適當的治療照護，降低結核病死亡率。

本會議雖因 COVID-19 疫情而無實體會議，但以線上會議參加 satellite symposium 亦為十分有效率可取得新診斷工具資訊的方法，例如：有不同於國內目前使用的 IGRA 檢驗：具備全自動、僅需抽取一管全血等優勢的商品，以及不需 X 光篩檢車的小型易攜帶(portable) X 光設備等。可追蹤這些工具在國際使用經驗和許可證核發情形，以供未來是否引入國內使用之參考。

較為可惜的是，結核病的預防性疫苗目前尚處於研發階段，暫無可投入應用的產品。但借鑑 COVID-19 疫苗的開發歷程，其發展速度空前、令世人瞠目結舌，足可作為全球齊心協力發展疾病防治之典範模式。疫苗仍為消除疫情之唯一解方，我們深切期許在未來將可見到嶄新的結核病疫苗問世。

在抗藥性結核病部分，治療期程過長或副作用劇烈為目前防治抗藥性結核病的首要困難點。過往多重抗藥性結核病需進行至少 18 個月的療程，並需配合施打針劑，忍受更多的藥物副作用及家庭、經濟上的壓力；WHO 雖有推薦之短程處方，但該用藥內容達 7 種以上藥物(一天需服用高達 30 顆藥物)，導致許多病人無法忍受多種藥物副作用而放棄短程處方改為長期處方；本會議所介紹之 BPaL 處方可將療程縮短至 6~9 個月，加上 ZeNix、TB-PRACTECAL 以用藥安全及改善副作用目的之臨床試驗，初步結果是正向的，確實是對於抗藥性結核病之治療是一大福音。

除此之外，近年來發生如 SARS、禽流感等疾病的疫情，可以發現很多大流行的新興傳染疾病都屬於人畜共通疾病，顯示動物與人類疾病已密不可分，未來疾病的防治規劃需要將人類、動物、環境等一併納入，以更全面性的思維進行政策的制定。如同 WHO 提出的 One Health 健康一體概念，期望藉由維持環境穩定、保護動物健康，整合包含人類、動物、環境等不同面向，來預防人畜共通傳染病或新興傳染疾病，共同保護人類、動物及大自然環境。

綜合以上諸多案例，可見 WHO 近年正積極且不遺餘力地推動結核病各層面之技術創新，本會議許多議題內容皆可供我國推動 TB 相關臨床試驗可參考。例如，分層醫學之應用可行性是值得期待的。過去研究顯示隨著服藥時間長度增加，病人服藥順從性會因藥物副作用等因素而大幅減少，使得治療中斷而失去了治癒之黃金時機，而結核病人便常面臨此狀況。因此，若能針對不同特性之結核病人進行研究，施以不同劑量及治療期程來做探討，以得出最適劑量、療程之治療，這樣不但能提高治癒率、減少再復發之風險，還能有效掌控藥物使用且發揮最大之療程效能。其他如 WHO 提出之「Position statement on innovative clinical trial design for development of new TB treatments」囊括了許多策略，亦可作為我國後續進行 TB 相關臨床試驗之重要參考，以提升試驗結果之信度與效度，便於讓執行者選擇更有效的預防、治療 TB 之應對措施。

WHO 除致力推動以上臨床診療工具精進與創新外，也積極導入資訊技術以強化結核病診斷、追蹤管理、進而提升完治率。本署與會者參加兩場講題，均為探討如何以 DATs 工具提高病人服藥順從度及治療成功率。絕大篇幅的研究以 99DOTS 介紹為主，雖然研究數據顯示 99DOTS 於病人及醫療照護或公衛人員皆獲得極佳的評價，也有超過 85% 治療完成率，但如全面施行，實務上仍待克服 99DOTS 藥品特殊封裝的問題，統一採購 99DOTS envelopes 不易；另即使個案以電話撥打回報服藥訊息，撥打紀錄是否等同於服藥紀錄？如何確保來電的真實性？實地訪視了解個案服藥狀況與需求仍有其必要性(而非”突襲”病人，檢查尿液呈色反應推測 72 小時服藥情況)，無法僅僅仰賴系統儀表板監測；而無論何種數位技術，規劃時皆要考量該國病人人口組成，文化特性、生活習慣，與相關基礎建設是否足以支持，才能建構穩定之系統並獲得最大效益。

臺灣與 WHO 同步自 2015 年發展 DATs，建置雲端都治 APP，係屬於 video-observed treatment (VOT) 的一種；考量我國 TB 病人 6 成以上為老年人，恐不易操作 APP，故我們率先適用的對象為潛伏結核感染治療個案，其餘仍以親自送藥關懷都治為主，直至 COVID-19 疫情大流行，才擴大開放至所有結核病人使用，但 DATs 確實對長者構成服藥的困擾，部分長者持有之手機不一定具備行動網路，僅能撥打/接聽電話，因此疫情期間，部分人口老化較嚴重之縣市在三級警戒時期採電話關懷病人服藥，另分析 2021 年使用者，主要使用雲端都治的族群落於

年齡 40-49 歲，與前述研究參與的受試者平均年齡 40 歲相近。

放眼諸多高負擔國家導入 digital adherence technologies (DATs) 相關經驗，再回頭檢視我國現有工具不足之處，恰可供我國雲端都治 APP 改版參考。國外重要經驗，例如 Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV Tuberculosis Foundation) 導入 DATs 之實務執行策略，包括 APP 操作便利性、強化系統後台或系統間之數據整合，進而提升管理品質與時效，以利於第一線公衛管理或政策監測分析。期許再不久將來，能與國際分享臺灣併行傳統都治與數位都治之成效。

建議如下：

1. 因應當前 COVID-19 疫情所需，我國應持續精進手機等行動裝置於結核病防治作業之應用，並鼓勵結核病人、結核病接觸者積極利用，打造醫療、公衛、病人三贏之局勢。
2. 我國應密切關注結核病新疫苗、新診斷工具及短程處方之發展進程，並積極引入國內結核病防治工作使用。

伍、附件(本署人員發表資料)

一、詹珮君副組長 Uptake of 4-month Rifampicin Regimen among Isoniazid-Resistant Index's Contacts and Their Outcome of Treatment

The Union

52ND WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
19—22 OCTOBER 2021

E-Poster No. EP-080169

Uptake of 4-month Rifampin Regimen among Isoniazid Resistant Index's Contacts and Their Outcome of Treatment

PEI-CHUN CHAN, Pin-Hui Lee, Shu-Chun Liao, Chi-Fang Feng, Chia-Chi Lee Taiwan CDC



Background and challenges to implementation

4-month rifampin (4R) has been recommended as an alternative regimen for latent TB infection (LTBI). In Taiwan, 4R was provided only to the LTBI contacts who had isoniazid resistant index before 2019. All the other regimens included once-weekly rifapentine and isoniazid, 3HP; 9-month isoniazid, 9H.

Intervention or response

85,487 contacts with LTBI were enrolled from April, 2016 to December, 2019 and followed-up on until September, 2020. The demographics of index patients and contacts, treatment regimens and outcomes were collected from the National TB Case Management System. Rates of completion and permanent discontinuation of treatment due to adverse event (AE) were stratified by regimens (4R, 3HP and 9H). Hepatotoxicity was defined as glutamate-pyruvate transaminase level higher than 5 times of upper normal limit.

Results

Individuals received 4R comprised 5% of LTBI contacts in all age strata. The overall completion rate of 4R, 3HP and 9H were 88.8%, 85.6% and 79.6% (p<0.001). The rates of permanent discontinuation due to AE were lower among those received 4R than 3HP (6.8% vs. 10.1%, p<0.001). Hepatotoxicity was lower among contacts receiving 4R than 9H (0.3% vs. 2.4%, p<0.001) and no statistical difference was seen compared to 3HP (0.3% vs. 0.4%, p=0.530). A total of 3,011 LTBI contacts had isoniazid resistant index, but only 59.5% of them received 4R as the first regimen, while 4.5% received 3HP, 2.6% received 9H and 33.4% received no treatment at all. The uptake rate of 4R was higher among those aged younger than 65 years than 65 years and older (66.9% vs. 55.8%, p<0.001). After isoniazid resistance was diagnosed, 43.8% and 56.4% of those who took 3HP and 9H discontinued, respectively. The limitation of comparison between different regimens: need to consider contacts who received 4R in this study period were those who contacted index patients with isoniazid resistance, whom could be different from those who received 3HP and 9H.

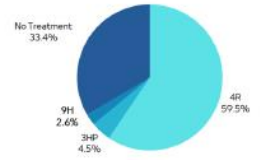
Discussion

Although the completion rates and safety of 4R were acceptable, the uptake of 4R for LTBI contacts who had isoniazid resistant index was lower than 60%. Further analysis for the reasons of non-commencement of proper treatment is needed.

Although the completion rates and safety of 4R were acceptable, the uptake of 4R for LTBI contacts who had isoniazid resistant index was lower than 60%. Alert to local public health authorities was issued in order to increase the complete rate of treatment for contacts of index with INH resistance.

Extra Tables & Figures

Regiment Selection as First Regiment for contacts with isoniazid resistant index



Regiment	Percentage
4R	59.5%
No Treatment	33.4%
9H	2.6%
3HP	4.5%

Uptake Rate of 4R

Younger than 65 years old: 66.9%

65 years old and above: 55.8%

p<0.001

Discontinuation rate After INH resistance was diagnosed

3HP: 43.8%

9H: 56.4%

二、李品慧防疫醫師 Factors Associated with Favourable Outcomes among Rifampicin-susceptible, Isoniazid-resistant Tuberculosis (Hr-TB) Patients in Taiwan, 2010-2018

52nd WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
19—22 OCTOBER 2021

Factors Associated with Favourable Outcomes among Rifampicin-susceptible, Isoniazid-resistant Tuberculosis (Hr-TB) Patients in Taiwan, 2010 – 2018

Pin Hui Lee, Ching-Han Liu, Pei-Chun Chan, Ya-Chun Yang, Po-Wei Chu, Chi-Fang Feng, Hsiu-Yun Lo, Chia-Chi Lee

E-Poster No. EP-14-237

Background	Results	Conclusions	Table 1. Factors associated with favorable outcomes among Hr-TB patients in Taiwan, 2010 – 2018																																																																																																																			
<p>Isoniazid has been one of the first-line anti-TB drugs with very effective early bactericidal effect. Estimated 8% of TB patients worldwide have rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant TB (Hr-TB) with more unfavorable outcomes compared with DS-TB. In Taiwan, the universal drug susceptibility test (DST) policy has been applied for culture positive TB patients for more than a decade. The aim of this study is to analyze the treatment outcomes and the associated factors among Hr-TB patients.</p>	<p>The INH resistant rate was 7.7% and 8.9% in new and relapse culture positive TB patients, respectively. A total of 5011 Hr-TB patients were enrolled after excluding those with incomplete drug susceptibility results, or death before initiating anti-TB treatment, interruption of rifampin medication, and those with adding fluoroquinolone (FQ) into regimen in 120 days after initiating anti-TB treatment to avoid selection bias. The treatment success rate was 84% among Hr-TB.</p> <p>After adjusting age group and gender, we found using FQs (adjusting odds ratio, aOR=3.04, 95% CI:2.34 - 3.94), susceptible to EMB (aOR=3.49, 95% CI:2.31 - 5.27), classification as a new patient (aOR=1.9, 95% CI:1.27 - 2.84), more days in using PZA (aOR=1.36 per additional 30 days, 95% CI:1.32 - 1.39), and using second line drugs except injectable agents and prothionamide (aOR=2.5, 95% CI:1.11 - 5.62) were associated with favorable outcomes (Table 1).</p>	<p>Fluoroquinolone-containing regimen was associated with favorable treatment outcomes on Hr-TB. Continuous surveillance of FQ resistance and monitoring treatment outcomes would help clinical management after national guideline updated Hr-TB treatment in line with WHO recommendation.</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 0.8em;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Favorable outcome</th> <th>Univariate</th> <th>Multivariate</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>%</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>aOR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">FQ-containing regimen</td> </tr> <tr> <td>yes (n=745)</td> <td>647</td> <td>86.9%</td> <td>1.31 (1.04-1.64)</td> <td>3.04 (2.34-3.94)</td> </tr> <tr> <td>no (n=4266)</td> <td>3561</td> <td>83.5%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Age group (years)</td> </tr> <tr> <td>0-29 (n=307)</td> <td>299</td> <td>97.4%</td> <td>10.21 (5.03-20.71)</td> <td>8.04 (3.91-16.52)</td> </tr> <tr> <td>30-59 (n=1672)</td> <td>1528</td> <td>91.4%</td> <td>2.90 (2.40-3.51)</td> <td>2.86 (2.33-3.51)</td> </tr> <tr> <td>≥60 (n=3032)</td> <td>2381</td> <td>78.5%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">EMB resistance at baseline</td> </tr> <tr> <td>susceptible (n=4786)</td> <td>4031</td> <td>84.2%</td> <td>1.45 (1.04-2.01)</td> <td>3.49 (2.31-5.27)</td> </tr> <tr> <td>resistant (n=225)</td> <td>177</td> <td>78.7%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">AFB smear at baseline</td> </tr> <tr> <td>negative (n=3115)</td> <td>2621</td> <td>84.1%</td> <td>1.03 (0.89-1.21)</td> <td>1.22 (1.03-1.45)</td> </tr> <tr> <td>Positive (n=1896)</td> <td>1587</td> <td>83.7%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Patient classification</td> </tr> <tr> <td>new (n=4837)</td> <td>4076</td> <td>84.3%</td> <td>1.7 (1.19-2.43)</td> <td>1.9 (1.27-2.84)</td> </tr> <tr> <td>Relapse (n=174)</td> <td>132</td> <td>75.9%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Days of PZA prescription*</td> </tr> <tr> <td>Median 184 days</td> <td></td> <td></td> <td>1.32 (1.28-1.35)</td> <td>1.36 (1.32-1.39)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">SLDs other than injectable agents or prothionamide</td> </tr> <tr> <td>yes (n=87)</td> <td>79</td> <td>90.8%</td> <td>1.9 (0.92-3.95)</td> <td>2.5 (1.11-5.62)</td> </tr> <tr> <td>no (n=4924)</td> <td>4129</td> <td>83.9%</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: 0.7em; margin-top: 5px;">Abbreviation: FQ: fluoroquinolone; EMB: ethambutol; SM: streptomycin; CXR: chest X-ray; PZA: pyrazinamide; AFB: acid fast bacilli; SLD: second line drug *per 30 days</p>		Favorable outcome		Univariate	Multivariate		n	%	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	FQ-containing regimen					yes (n=745)	647	86.9%	1.31 (1.04-1.64)	3.04 (2.34-3.94)	no (n=4266)	3561	83.5%	1	1	Age group (years)					0-29 (n=307)	299	97.4%	10.21 (5.03-20.71)	8.04 (3.91-16.52)	30-59 (n=1672)	1528	91.4%	2.90 (2.40-3.51)	2.86 (2.33-3.51)	≥60 (n=3032)	2381	78.5%	1	1	EMB resistance at baseline					susceptible (n=4786)	4031	84.2%	1.45 (1.04-2.01)	3.49 (2.31-5.27)	resistant (n=225)	177	78.7%	1	1	AFB smear at baseline					negative (n=3115)	2621	84.1%	1.03 (0.89-1.21)	1.22 (1.03-1.45)	Positive (n=1896)	1587	83.7%	1	1	Patient classification					new (n=4837)	4076	84.3%	1.7 (1.19-2.43)	1.9 (1.27-2.84)	Relapse (n=174)	132	75.9%	1	1	Days of PZA prescription*					Median 184 days			1.32 (1.28-1.35)	1.36 (1.32-1.39)	SLDs other than injectable agents or prothionamide					yes (n=87)	79	90.8%	1.9 (0.92-3.95)	2.5 (1.11-5.62)	no (n=4924)	4129	83.9%	1	1
	Favorable outcome		Univariate	Multivariate																																																																																																																		
	n	%	OR (95% CI)	aOR (95% CI)																																																																																																																		
FQ-containing regimen																																																																																																																						
yes (n=745)	647	86.9%	1.31 (1.04-1.64)	3.04 (2.34-3.94)																																																																																																																		
no (n=4266)	3561	83.5%	1	1																																																																																																																		
Age group (years)																																																																																																																						
0-29 (n=307)	299	97.4%	10.21 (5.03-20.71)	8.04 (3.91-16.52)																																																																																																																		
30-59 (n=1672)	1528	91.4%	2.90 (2.40-3.51)	2.86 (2.33-3.51)																																																																																																																		
≥60 (n=3032)	2381	78.5%	1	1																																																																																																																		
EMB resistance at baseline																																																																																																																						
susceptible (n=4786)	4031	84.2%	1.45 (1.04-2.01)	3.49 (2.31-5.27)																																																																																																																		
resistant (n=225)	177	78.7%	1	1																																																																																																																		
AFB smear at baseline																																																																																																																						
negative (n=3115)	2621	84.1%	1.03 (0.89-1.21)	1.22 (1.03-1.45)																																																																																																																		
Positive (n=1896)	1587	83.7%	1	1																																																																																																																		
Patient classification																																																																																																																						
new (n=4837)	4076	84.3%	1.7 (1.19-2.43)	1.9 (1.27-2.84)																																																																																																																		
Relapse (n=174)	132	75.9%	1	1																																																																																																																		
Days of PZA prescription*																																																																																																																						
Median 184 days			1.32 (1.28-1.35)	1.36 (1.32-1.39)																																																																																																																		
SLDs other than injectable agents or prothionamide																																																																																																																						
yes (n=87)	79	90.8%	1.9 (0.92-3.95)	2.5 (1.11-5.62)																																																																																																																		
no (n=4924)	4129	83.9%	1	1																																																																																																																		

Figure 1. study algorithm

```

graph TD
    A["New and relapse TB patients of Hr-TB patients from TB registry during 2010 to 2018.  
n=77299, HsRs (n=71184) vs HrRs (n=6115)"] --> B["Final sample size:  
n=5011, FQ- (n=4266) vs FQ+ (n=745)"]
    A -- excluding --> C["• Incomplete drug susceptibility results.  
• Death before initiating anti-TB treatment.  
• Interruption of rifampin medication.  
• Adding fluoroquinolone (FQ) into regimen in 120 days after initiating anti-TB treatment."]
    
```

Welcome any questions!
leepinhui@cdc.gov.tw

三、朱柏威副研究員 Impact of the COVID-19 Epidemic on TB Diagnosis and Transmission in Taiwan

The Union

52ND WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
19—22 OCTOBER 2021

Impact of the COVID-19 Epidemic on TB Diagnosis and Transmission in Taiwan

Po-Wei Chu¹, Hsiu-Yun Lo¹, Anita Pei-Chun Chan¹, Hsien-Ho Lin²
¹Taiwan Centers for Disease Control, ²Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, National Taiwan

E-Poster No. EP-22-317

Background

Pandemic COVID-19 could negatively impact tuberculosis (TB) control by increasing patient and health system delay, which might cause more disease transmission in community. On the other hand, some suggested that physical distancing and facial masking interventions during the pandemic might limit *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) transmission and partially compensate for the adverse effects of COVID-19 on TB. We aimed to investigate the impact of COVID-19 on TB notification, diagnostic services and disease transmission in Taiwan where the incidence and mortality rate was among the lowest globally.

Design Method

TB Notification and contact tracing data were extracted from National Tuberculosis Management Information System. Interrupted time-series modelling method was used to estimate COVID-19-attributed deficit in TB notification. National health insurance outpatient visit data and laboratory *Mtb* culture reports data were analysed to quantify change in health service utilization. Contact tracing data of TB patients were analysed as surrogate markers to determine impact of COVID-19 control measures on reducing TB transmission.

Results

After adjusting for the declining trend of TB notification, the COVID-19 epidemic was associated with 6.4% (95% CI 6.3-6.5%) additional decline of newly confirmed TB cases in 2020. At the same time there was a decrease in the number of general health care visits (11.1%) and *Mtb* cultures (16.0%) compared with the previous year. Among the close contacts of culture-positive TB patients, the prevalence of latent TB infection as measured by the interferon gamma release assay decreased from 14.8% in 2019 to 13.2% in 2020, a relative reduction of 10.8%. The relative reduction was prominent in both household (9.6%) and non-household contacts (10.0%).

Figure 1. Trends of TB Incidence Rate, 2015-2020.

Figure 2. Weekly Numbers of Outpatient Visits, 2017-2020.

Figure 3. Weekly Number of TB Cultures, 2017-2020.

Figure 4. Proportions of IGRA Positivity among TB contacts, 2017-2020.

References

- McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, et al. *Eur Respir J* 2020; 56(2).
- Soko RN, Burke RM, Feeley HRA, Sibande W, Nlweza M, Henrion MYR, et al. *medRxiv* 2021:2021.03.15.21253801.
- Dernal J, Cummins S, Casparini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 348-55.

Conclusions

While the COVID-19 epidemic was successfully contained in Taiwan in 2020, a deficit of TB notification was observed during the same period, along with reduced healthcare utilization and TB diagnosis. Despite these negative impacts of COVID-19 on TB, there was evidence of reduced TB transmission among close contacts of TB patients during the COVID-19 epidemic. Further analyses are needed to evaluate the overall impact of COVID-19 on TB control in this setting.

四、廖淑君科員 Scaling-up of Latent TB Infection Diagnosis and Treatment among PLHIV in Taiwan from Zero


The Union

52nd WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH
19—22 OCTOBER 2021

Scaling-up of latent TB infection diagnosis and treatment among PLHIV in Taiwan from zero

Shu-Chun Liao, Pei-Chun Chan, Chi-Fang Feng, Chia-Chi Lee / Shu-Chun Liao / Taiwan CDC

E-Poster No. EP-10-189



Background

Tuberculosis preventive therapy (TPT) has been recommended for decades for PLHIV but was not a routine care in Taiwan except TB contacts. An initiative of latent tuberculosis infection (LTBI) diagnosis and treatment was launched since 2019, engaging HIV care teams to provide patient-centered service with directly observed preventive therapy (DOPT). A total of 33699 PLHIV have survived in Taiwan at the end of 2020.

Intervention

The initiative was a Pay for performance (P4P) pilot program including incentives for PLHIV who received IPT and 33%(2679) of HIV designated hospitals nationwide participated in this initiative with the LTBI testing coverage of 31% of PLHIV. The demographics, LTBI results, regimens and outcomes were collected from the HIV LTBI System. Rates of completion and permanent discontinuation of treatment due to adverse event (AE) were stratified by regimens (3HP, 1HP, 9H, 3HR and 4R).


Results

Among 10563 PLHIV enrolled, 594 were tested LTBI positive (0.8% with indeterminate results) from October, 2019 to December, 2020. There are 373 of aforementioned LTBI candidates started IPT and followed-up until September, 2021. The overall completion rate was 90%. Before the treatment started, 5 patients were diagnosed as TB with the rate of 47/100,000.


Conclusions

LTBI testing and treatment for PLHIV with incentives made the P4P program scale-up smoothly. In 2021, we recruited more hospitals to provide LTBI education, IGRA testing and treatment. With this strategy, we aim to end TB among PLHIV.


End TB Taiwan




- 26 HIV designated hospitals provided LTBI test and treatment in 2020.
- In 2021, recruited more hospitals up to 42, namely 51% of HIV hospitals.




- Find the LTBI among PLHIV
- Diagnose TB patient before TPT



- LTBI positive people receive TPT
- HIV case managers provide DOPT



- Pay-for-performance pilot program for HIV designated hospitals
- Incentives for PLHIV who receive TPT




- LTBI treatment rate was 62% in 2020
- Completion rate was 90% until Sep 2021

LTBI treatment and outcome

	completed	discontinued	On treatment	Regimen (%)
Outcome (%)	337 (90.3%)	20 (5.4%)	16 (4.3%)	373 (100%)
3HP	188	7	9	204 (55%)
1HP	128	10	0	138 (37%)
9H	19	1	7	27 (7%)
4R	0	2	0	2 (1%)
3HR	2	0	0	2 (1%)

National Surveillance System collect PLHIV demographics, LTBI results, regimens, adverse events and treatment outcomes.



TAIWAN CDC
POS LTBI專案