

Respiratory Review 2019

Tuberculosis / NTM

아주의대
호흡기내과
박광주



Vision

A world free of TB. Zero deaths, disease and suffering due to TB

Goal

End the global TB epidemic.

Indicators

- 95% reduction by 2035 in number of TB deaths compared with 2015.
- 90% reduction by 2035 in TB incidence rate compared with 2015.
- Zero TB-affected families facing catastrophic costs due to TB by 2035.



Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 Update

EARLIER GUIDELINE (2010)	2017 Update
Duration of rifampicin in new TB patients	
<p>폐결핵 신환에서 6개월간 rifampicin 을 포함한 regimen이 투여되어야 한다: 2HRZE/4HR (Strong recommendation, high grade of evidence)</p>	Remains valid
<p>2HRZE/6HE regimen은 단계적으로 정지되어야 한다 (phased out) (Strong recommendation, high grade of evidence)</p>	Remains valid
Effectiveness of shortened fluoroquinolone-containing regimens	
권고사항 없음	<p>감수성 폐결핵에서 4개월 fluoroquinolone 포함 regimen은 사용되지 않아야 하며, 6개월 RMP 함유 2HRZE/4HR를 처방해야 한다. (Strong recommendation, moderate certainty in the evidence)</p>

WHO **Consolidated Guidelines** on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; **2019**.

- Based on 2018 update (Pre-final version)
- **Guideline Development Group** (GDG): 내성결핵 관련 여러 분야의 전문가로 multidisciplinary group 결성
- GDG meeting, July 2018 in Switzerland
- Individual patient data meta-analyses (**IPD-MA**) 시행
- Longer regimen: 최근 보고된 대규모 IPD-MA, Delamanid 3상 연구, 기타 신약 임상 연구들을 종합한 결과를 기반으로 개편
- GRADE method: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Medicines recommended for treatment of RR-TB and MDR-TB(2018 update)

Group A Include all three medicines 3	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Group B Add one or both medicines 1	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine OR Terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used 1	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem–cilastatin OR Meropenem	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (OR Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamide OR Prothionamide	Eto Pto
	<i>p-aminosalicylic acid</i>	<i>PAS</i>

아주 좋은 약

Group A

Fluoroquinolones
Linezolid
Bedaquiline

조금 좋은 약

Group B

Clofazimine
Cycloserine
(Terizidone)

별로인 약

Group C

Ethambutol
Delamanid
Pyrazinamide
Imipenem-cilastin (Meropenem)
Amikacin (Streptomycin)
Ethionamide (Prothionamide)
p-aminosalicylic acid



안 좋은 약

Kanamycin
Capreomycin
Amox-clavulan

Medicines recommended for RR-TB and MDR-TB, 2016 update

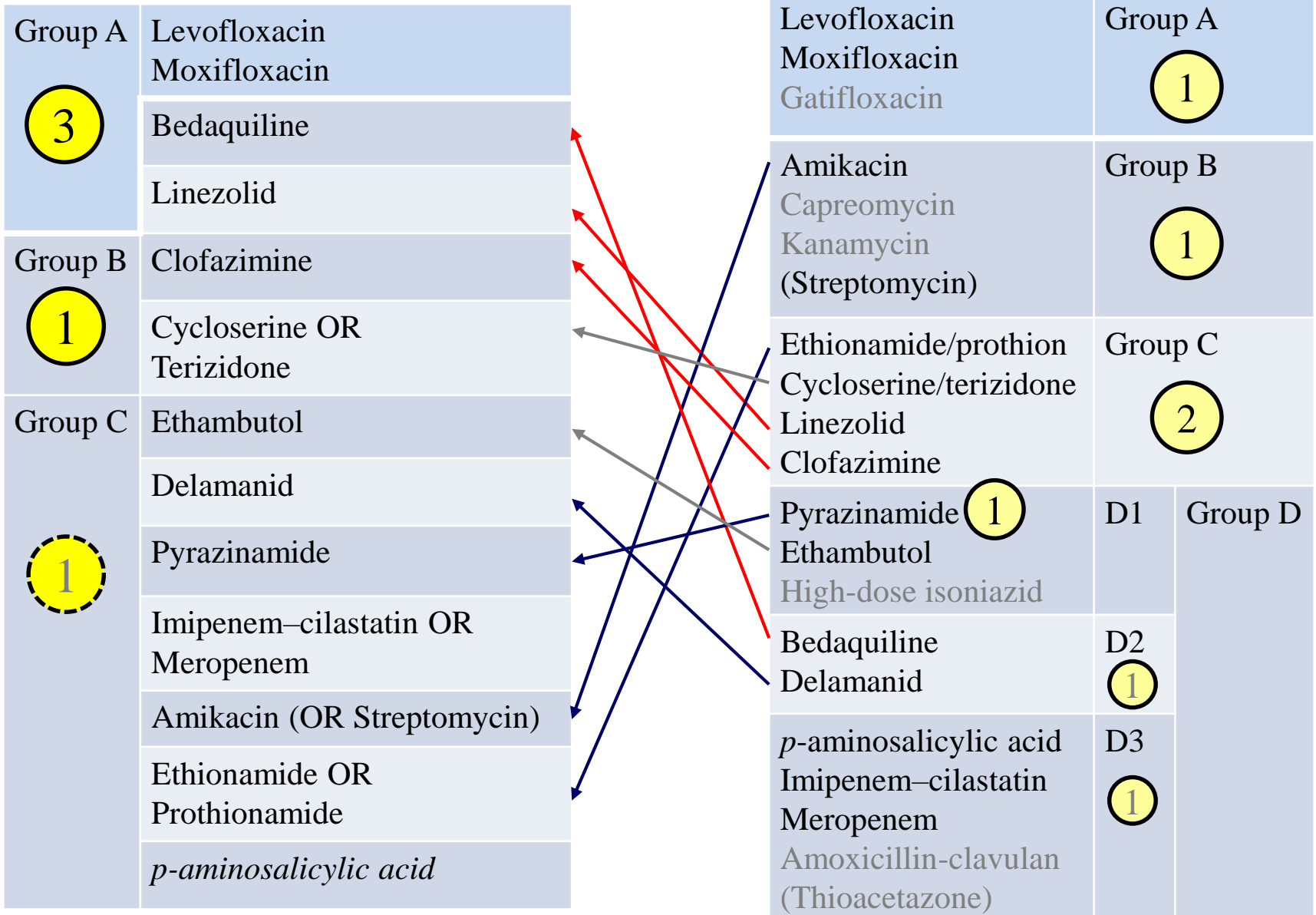
Group A	Fluoroquinolones ①	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx	
Group B	Second-line injectable agents ①	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)	Am Cm Km (S)	
Group C	Other core second-line agents ②	Ethionamide / prothionamide Cycloserine / terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz	
Group D	Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide ① Ethambutol High-dose isoniazid	Z E Hh
		D2	Bedaquiline Delamanid ①	Bdq Dlm
		D3	<i>p</i> -aminosalicylic acid Imipenem–cilastatin ① Meropenem Amoxicillin-clavulanated (Thioacetazone)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

항결핵제 분류 (결핵진료지침 2017)

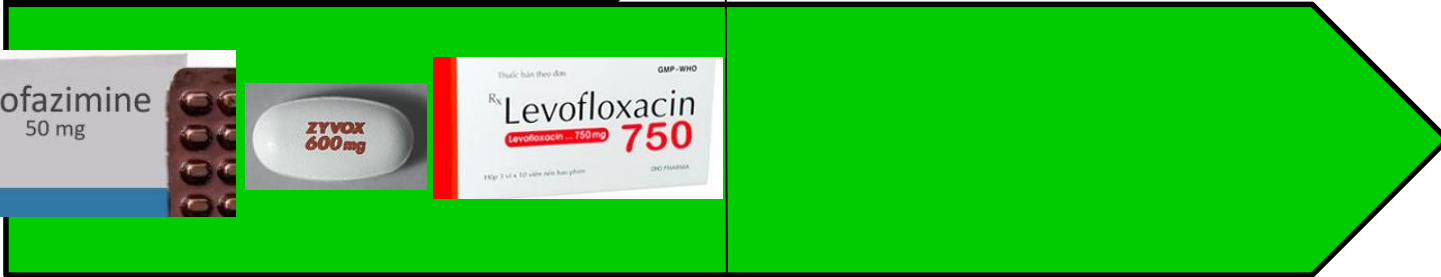
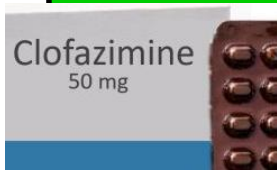
	분류 및 그룹 (군)	항결핵제 종류
1군	초치료 환자에서 우선적으로 선택되는 경구용 항결핵제	INH, RFP, EMB, PZA, Rifabutin (RFB)
2군	주사제	Kanamycin, amikacin, capreomycin, streptomycin
3군	퀴놀론계	Levofloxacin, Moxifloxacin
4군	경구용 이차 항결핵제	Prothionamide, cycloserine, p-aminosalicylic acid (PAS)
5군	내성 결핵의 치료에서 적절한 약제 구성이 불가능한 경우 선택되는 약제들로 전문가 자문이 필요한 약제	Linezolid, Delamanid, Bedaquiline, Clofazimine, imipenem, meropenem, amoxicillin/clavulanate, high dose isoniazid

2018

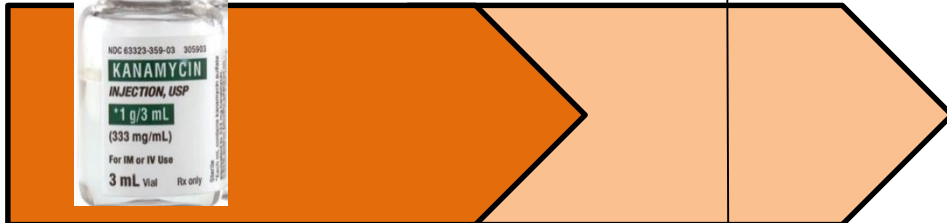
2016



2019



2016



6m

20m

● **Longer MDR-TB regimen**

- 주사제는 우선 권장약제에서 제외되었고 kanamycin과 capreomycin은 권장되지 않는다.
- 따라서 완전 경구약제만으로도 구성이 우선적으로 권장된다.
- Fluoroquinolones (levofloxacin or moxifloxacin), bedaquiline, linezolid 등의 3제는 강력히 권장된다.
- 6개월간 최소 4제, 이후는 3제를 권장
- 치료기간: 18-20 개월, 치료 반응에 따라 조정 가능

● **Shorter MDR-TB regimen:**

2차 약제의 내성이 없는 경우 9-12 개월간 집중치료, 주사제 최소 4개월 사용

EARLIER GUIDELINES (2011-2017)

Duration of longer MDR-TB treatment regimens

집중치료기는 8개월간 시행을 권장하며, 총 치료기간은 20개월을 권장한다.
치료기간은 치료 반응에 따라 조정할 수 있다.

NEW GUIDELINES (2018)

[Minimal changes in the duration of intensive phase and total duration; new recommendation on the length of treatment after culture conversion]

총 치료기간은 18-20개월을 권장한다. 배양 음전 후 치료기간은 15-17개월을 권장한다. 치료기간은 치료 반응에 따라 조정할 수 있다.

Amikacin⁰이나 streptomycin⁰이 포함된 경우 초기 집중치료기는 6-7개월을 권장한다.

EARLIER GUIDELINES (2011-2017)

NEW GUIDELINES (2018)

Start of antiretroviral therapy with MDR-TB treatment

Antiretroviral therapy는 HIV에서 drug-resistant TB가 있으면 CD4 cell-count에 관계 없이 항결핵제 투여 후 가능하면 빨리 시작해야 한다.

[No change, remains valid]

Sputum-smear microscopy보다 culture와 같이 시행하는 것이 권장된다.

치료반응을 평가할 때 sputum smear microscopy에 culture를 같이 시행하는 것이 권장된다. (strong recommendation). Culture는 매달 시행을 권장

Use of surgery

Elective partial lung resection (lobectomy or wedge resection)이 약물치료와 병행 될 수 있다.

[No change, remains valid]

Models of MDR-TB care (ambulatory/hospitalization)

입원보다 외래치료를 권장한다.
Centralized model보다 decentralized model이 권장된다.

[No change, remain valid]

Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary MDR
TB: an individual patient data meta-analysis

Lancet, 392;10150, P821-834, 2018

- Collaborative Group for **Meta-Analysis of Individual Patient Data (IPD-MA)** in MDR-TB treatment
- Jan 2009 – April 2016
- 환자수: **12,030** 명 (50개 연구, 25개국)
- XDR TB: 10.6%
- 치료성공 7,346 (61%), 치료 실패 1,017 (8%), 사망 1,729 (14%), Lost (중단) 1,938 (16%)
- Adjusted odds ratio for Tx success and mortality

- 치료 성공: linezolid, levofloxacin, moxifloxacin, carbapenems, bedaquiline, clofazimine
- 사망률 감소: linezolid, levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline
- Kanamycin, capreomycin 등의 주사제는 예후의 악화를 가져왔다. Amikacin은 약간의 도움이 되었다.
- 기타 약제는 효과가 경미하거나 없었다.
- 내성에도 불구하고 사용하면 유의하게 악화를 초래했다.
- 적절한 약제의 수는 초기에 5개였고 유지기에는 4개로 나타났다.

Table 3. Relative risk for (i) treatment failure or relapse and (ii) death (versus treatment success), 2018 IPD-MA for longer MDR-TB regimens and delamanid Trial 213 (intent-to-treat population)¹²

Medicine		Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
		Number treated	Adjusted Odds Ratio (95% confidence limits)	Number treated	Adjusted Odds Ratio (95% confidence limits)
A	Levofloxacin <u>OR</u> moxifloxacin	3,143	0.3 (0.1-0.5)	3,551	0.2 (0.1-0.3)
	Bedaquiline	1,391	0.3 (0.2-0.4)	1,480	0.2 (0.2-0.3)
	Linezolid	1,216	0.3 (0.2-0.5)	1,286	0.3 (0.2-0.3)
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2-0.5)	1,096	0.4 (0.3-0.6)
	Cycloserine <u>OR</u> terizidone	5,483	0.6 (0.4-0.9)	6,160	0.6 (0.5-0.8)
C	Ethambutol	1,163	0.4 (0.1-1.0)	1,245	0.5 (0.1-1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4-2.8)*	290	1.2 (0.5-3.0)*
	Pyrazinamide	1,248	2.7 (0.7-10.9)	1,272	1.2 (0.1-15.7)
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> meropenem	206	0.4 (0.2-0.7)	204	0.2 (0.1-0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1-0.8)	727	0.7 (0.4-1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1-2.1)	238	0.1 (0.0-0.4)
	Ethionamide <u>OR</u> prothionamide	2,582	1.6 (0.5-5.5)	2,750	2.0 (0.8-5.3)
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	1,564	3.1 (1.1-8.9)	1,609	1.0 (0.6-1.6)
Other medicines	Kanamycin	2,946	1.9 (1.0-3.4)	3,269	1.1 (0.5-2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1-3.5)	826	1.4 (0.7-2.8)
	Amoxicillin-clavulanic acid	492	1.7 (1.0-3.0)	534	2.2 (1.3-3.6)

Table 4. Serious adverse events (SAEs) in patients on longer MDR-TB regimens¹³

Medicine	Absolute risk of AE	
	Median %	95% credible interval
Bedaquiline	2.4%	[0.7, 7.6]
Moxifloxacin	2.9%	[1.4, 5.6]
<i>Amoxicillin-Clavulanic acid</i>	3.0%	[1.5, 5.8]
Clofazimine	3.6%	[1.3, 8.6]
Ethambutol	4.0%	[2.4, 6.8]
Levofloxacin	4.1%	[1.9, 8.8]
Streptomycin	4.5%	[2.3, 8.8]
Cycloserine / terizidone	7.8%	[5.8, 10.9]
<i>Capreomycin</i>	8.4%	[5.7, 12.2]
Pyrazinamide	8.8%	[5.6, 13.2]
Ethionamide / prothionamide	9.5%	[6.5, 14.5]
Amikacin	10.3%	[6.6, 17.0]
<i>Kanamycin</i>	10.8%	[7.2, 16.1]
<i>p</i> -aminosalicylic acid	14.3%	[10.1, 20.7]
<i>Thioacetazone</i>	14.6%	[4.9, 37.6]
Linezolid	17.2%	[10.1, 27.0]

반론

- Retrospective observational data on treatment
- 치료성공률이 61%에 불과하다 (치료 중 사망을 제외해도 71%)
- 주사제 감수성의 경우 높은 치료 성공률을 보인 바 있다.
- Kanamycin과 capreomycin의 사용은 약제 감수성의 경우 좋은 치료 성공률을 보였다: 각각 2192 of 2523 (86.9%) 및 821 of 938 (87.5%).
- 하지만 주사제 사용을 안 한 대조군에서 너무 높은 성공률이 나왔다: 406 of 455 (89.2%)
- 참고 논문에서 Amikacin과 다른 두 주사제에서 차이가 나는 것은 같은 계열과 기전을 가지므로 설명이 어렵다.
- Shorter MDR-TB regimen에서 Kanamycin은 매일 주사 후 간헐적 투여를 한 경우에 부작용이 적고 tolerance를 향상시킬 수 있었다.

Limitations

- Observational design, 개별적 치료의 제한점
- 많은 missing data – 처리 방법의 bias가 존재
- 불규칙적인 치료 방식, 기간, 약제의 교체 등
- 기관마다 약제의 가용성이 다르다.
- **Propensity score matching** based on age, sex, HIV co-infection, AFB smear results, cavitation on CXR, history of TB treatment with first- or second-line drugs, and number of possibly effective drugs in the initial phase.

IPD-MA on MDR-TB. Lancet 392;10150, P821-834, 2018

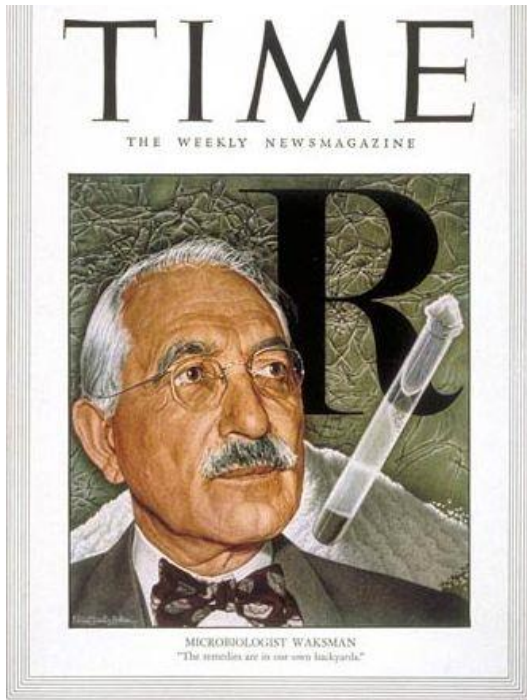
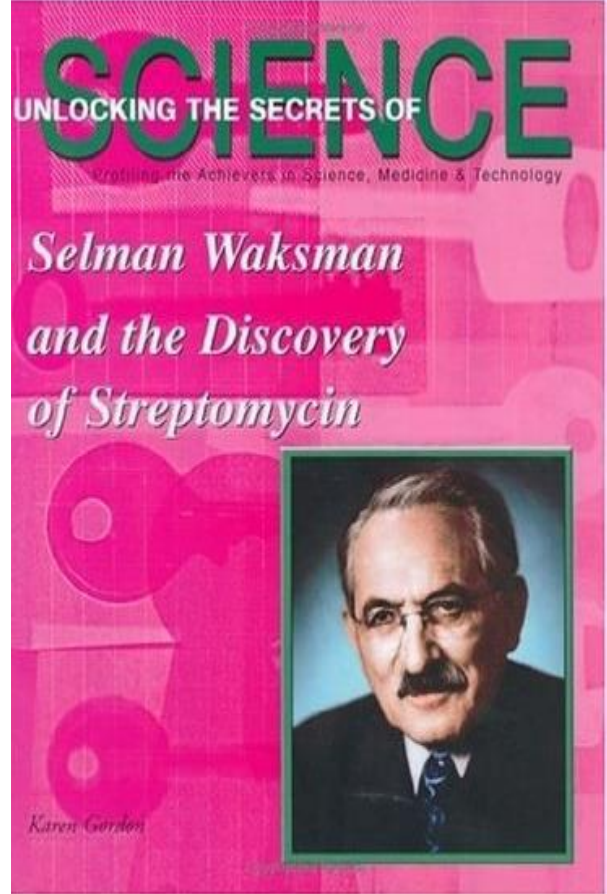
	투여	비투여	Crude OR	Propensity score matched multivariate regression			
				Pairs	Adjusted OR	I ²	Adjusted RD
Levofloxacin Susceptible strains							
Success	1361/1450	258/355	5.7 (4.2–7.9)	1450	4.2 (3.3–5.4)	25.8%	0.15 (0.13 to 0.18)
Death	182/1632	292/647	0.2 (0.1–0.2)	1632	0.6 (0.5–0.7)	NC	–0.06 (–0.09 to –0.04)
Moxifloxacin Susceptible strains							
Success	974/1031	258/355	6.4 (4.5–9.2)	1031	3.8 (2.8–5.2)	21.3%	0.11 (0.08 to 0.14)
Death	114/1145	292/647	0.1 (0.1–0.2)	1145	0.5 (0.4–0.6)	33.4%	–0.07 (–0.10 to –0.04)
Linezolid Susceptible strains							
Success	722/799	5066/5864	1.5 (1.2–1.9)	799	3.4 (2.6–4.5)	55.6%	0.15 (0.11 to 0.18)
Death	84/883	1456/7320	0.4 (0.3–0.5)	883	0.3 (0.2–0.3)	77.0%	–0.20 (–0.23 to –0.16)
Clofazimine Susceptible strains							
Success	485/564	5321/6106	0.9 (0.7–1.2)	564	1.5 (1.1–2.1)	28.7%	0.06 (0.01 to 0.10)
Death	115/679	1292/7398	1.0 (0.8–1.2)	679	0.8 (0.6–1.0)	NC	–0.04 (–0.08 to 0.00)
Amoxicillin-clavulanic acid							
Success	768/972	3443/3943	0.5 (0.5–0.7)	972	0.6 (0.5–0.8)	NC	–0.07 (–0.10 to –0.03)
Death	234/1206	717/4660	1.3 (1.1–1.6)	1206	1.7 (1.3–2.1)	80.6%	0.06 (0.04 to 0.09)
Macrolides							
Success	560/723	2628/3093	0.6 (0.5–0.7)	722	0.6 (0.5–0.8)	10.9%	–0.08 (–0.12 to –0.03)
Death	185/908	562/3655	1.4 (1.2–1.7)	908	1.6 (1.2–2.0)	75.3%	0.06 (0.02 to 0.09)
Bedaquiline							
Success	431/491	6312/7220	1.0 (0.8–1.4)	490	2.0 (1.4–2.9)	NC	0.10 (0.05 to 0.14)
Death	59/550	1569/8789	0.6 (0.4–0.7)	548	0.4 (0.3–0.5)	33.5%	–0.14 (–0.19 to –0.10)
Imipenem and meropenem (carbapenems)							
Success	130/139	6871/7861	2.1 (1.1–4.1)	138	4.0 (1.7–9.1)	57.8%	0.14 (0.06 to 0.21)
Death	30/169	1674/9535	1.0 (0.7–1.5)	168	1.0 (0.5–1.7)	NC	–0.00 (–0.09 to 0.08)

		투여	비투여	Crude OR	Propensity score matched multivariate regression			
					Pairs	Adjusted OR	I ²	Adjusted RD
Streptomycin								
Susceptible strains	Success	959/1017	406/455	2·0 (1·3–3·0)	1017	1·5 (1·1–2·1)	NC	0·02 (–0·00 to 0·04)
	Death	104/1121	78/533	0·6 (0·4–0·8)	1121	0·8 (0·6–1·1)	NC	–0·02 (–0·04 to 0·01)
Resistant strains	Success	81/93	406/455	0·8 (0·4–1·6)	87	0·3 (0·1–1·1)	NC	–0·09 (–0·17 to –0·01)
	Death	19/112	78/533	1·2 (0·7–2·1)	109	0·8 (0·4–1·6)	NC	–0·03 (–0·14 to 0·07)
Amikacin								
Susceptible strains	Success	1302/1394	406/455	1·7 (1·2–2·5)	1393	2·0 (1·5–2·6)	9·4%	0·06 (0·04 to 0·08)
	Death	250/1644	78/533	1·0 (0·8–1·4)	1644	1·0 (0·8–1·2)	NC	–0·00 (–0·03 to 0·02)
Resistant strains	Success	100/110	406/455	1·2 (0·6–2·5)	110	0·5 (0·2–1·5)	NC	–0·06 (–0·13 to 0·02)
	Death	25/135	78/533	1·3 (0·8–2·2)	134	1·1 (0·6–2·0)	NC	–0·01 (–0·11 to 0·08)
Kanamycin								
Susceptible strains	Success	2192/2523	406/455	0·8 (0·6–1·1)	2523	0·5 (0·4–0·6)	52·9%	–0·07 (–0·08 to –0·05)
	Death	435/2958	78/533	1·0 (0·8–1·3)	2958	1·1 (0·9–1·2)	22·9%	0·01 (–0·01 to 0·02)
Resistant strains	Success	118/156	406/455	0·4 (0·2–0·6)	155	0·3 (0·1–0·6)	32·7%	–0·15 (–0·24 to –0·07)
	Death	41/197	78/533	1·5 (1·0–2·3)	194	2·1 (1·2–3·8)	3·2%	0·10 (0·03 to 0·17)
Capreomycin								
Susceptible strains	Success	821/938	406/455	0·8 (0·6–1·2)	938	0·8 (0·6–1·1)	NC	–0·03 (–0·06 to 0·00)
	Death	176/1114	78/533	1·1 (0·8–1·5)	1114	1·4 (1·1–1·7)	NC	0·04 (0·01 to 0·07)
Resistant strains	Success	186/222	406/455	0·6 (0·4–1·0)	216	0·8 (0·5–1·4)	NC	–0·03 (–0·09 to 0·04)
	Death	42/264	78/533	1·1 (0·7–1·7)	261	2·1 (1·2–3·6)	NC	0·08 (0·02 to 0·13)

SM, 1944; KM, 1956; Amikacin, 1971



Selman Abraham Waksman Nobel Prize for his discovery in 1952.



Delamanid Trial 213

- Phase III, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled
- 2011-2016, adult MDR pulmonary TB
- Optimised background regimen (OBR) + delamanid (n=341) vs. placebo (n=170)
- After Delamanid for 6 m, OBR for 18-24 months
- 30개월 치료 성공률 Delamanid vs. Placebo = **77.1% vs. 77.6%**
- 음전률, 사망률 : 차이 없음
- Adverse events: Delamanid vs. Placebo = 26.1% vs. 27.6%
- Conclusion: 연구 결과를 최종적 지침에 포함하는 것은 매우 어렵다. Delamanid의 투여에 있어서 신중한 결정을 요한다...

Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Resp Med* 7(3), 249-259, March 01, 2019

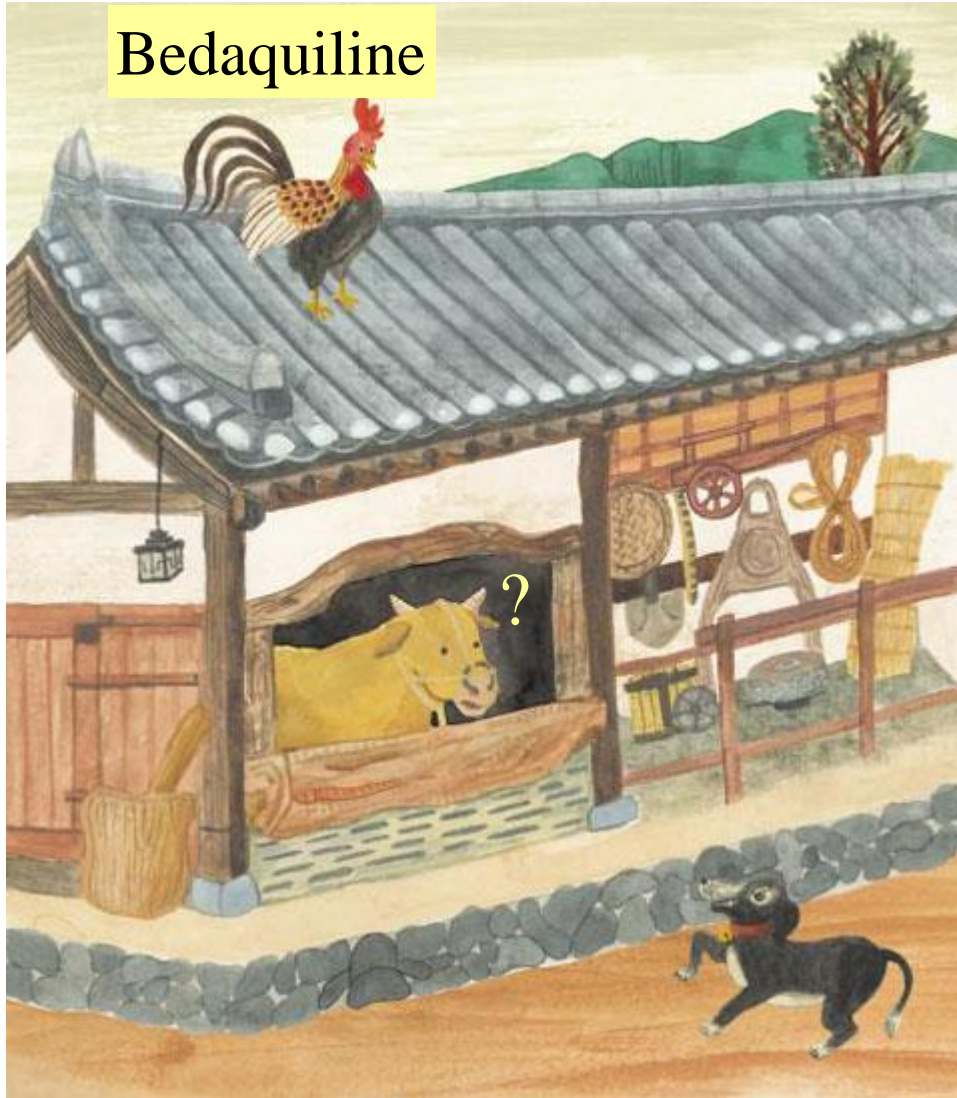
- Phase 3, double blind RCT
- 17 sites, 7개국 (Estonia, Latvia, Lithuania, Moldova, Peru, the Philippines, and South Africa).
- Sept 2, 2011, and Nov 27, 2013

	Delamanid	Placebo	P value
No.	226	101	
Median time to culture conversion	51 d	57 d	0.0562
serious treatment-emergent adverse event	26.1%	27.6%	NS
Death related with treatment-emergent adverse event	15 (4.4%)	6 (3.5%)	NS

Reconsidering Delamanid 213

- Delamanid 213은 대조군보다 높은 quinolone 내성, 중증질환이 많았고, 대조군에서 강력한 처방 관리 등으로 인한 높은 성적 등이 유의성을 감소시키는 결과를 초래하였다.
- Real-World 상황의 해석에서 더 유의한 결과를 보였다.
- 그동안 연구의 총합적 분석에서 유의한 결과를 보였다.
- Further study results will follow in the future

Bedaquiline



Delamanid

Cherry picking data on Bedaquiline

- 3상 시험은 2021년에 완료 (2상을 통과한 약 중 55%만 3상을 통과한다.)
- 2상 시험에서 위약보다 유의하게 높은 사망률을 보임.
- Qt prolongation 의 문제
- 환자의 63%가 cure됨
- FDA, conditional approval, 2012
- Black box warning

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. N Engl J Med 2014; 371:723-732

- Phase 2b, 160 patients
- 160 patients, smear-positive, MDR-TB
- Bedaquiline 24wks or placebo, with background regimen, for 120 wks

	Bedaquiline	Placebo	P value
No.	79	81	
Primary ▶ Mean time to culture conversion	83 d	125 d	<0.001
Culture conversion rates at 24 w	79%	58%	0.008
Culture conversion rates at 120 w	62%	44%	0.04
Cure rate at 120 wks	58%	32%	0.003
Death	10 (13%)	2 (2%)	0.02
QTc prolongation	15.4 msec	3.3 msec	<0.001

An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial

- December 28 2012: FDA Grants Accelerated Approval for SIRTURO™ (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Adults with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis "*Multi-drug resistant tuberculosis poses a serious health threat throughout the world, and Sirturo provides much-needed treatment for patients who have don't have other therapeutic options available. However, because the drug also carries some significant risks, doctors should make sure they use it appropriately and only in patients who don't have other treatment options.*"

Regarding PICO question 3

- Longer MDR-TB treatment regimen에서 치료실패, 재발, 사망 등은 초기약제가 4, 5, 6 제에서 비슷하였다.
- 지속기에 초기 주사제를 완료하고 3제를 사용한 경우는 4제를 사용한 경우와 비슷하게 나타났다.

Shorter MDR-TB regimen

- 2016, WHO
- Standardized shorter MDR-TB regimen with seven drugs for 9-12 months
- 4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh-dose-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E
(Km=Kanamycin; Mfx=Moxifloxacin; Pto=Prothionamide; Cfz=Clofazimine; Z=Pyrazinamide; Hhigh-dose= high-dose Isoniazid; E=Ethambutol)
- Second line 약제를 사용하지 않았던 환자에서 fluoroquinolone과 주사제에 대한 내성이 없거나 가능성이 매우 적은 것으로 생각되는 경우 9-12 개월의 MDR-TB regimen으로 치료할 수 있다.
- 2017까지 62개국에서 시행

Shorter regimen 불가 조건

1. 구성 약제에 내성 또는 효능 저하가 의심되는 경우 (INH 제외)
2. 2차 약제 1가지 이상에 1달 이상 노출된 경우 (감수성이 확인되지 않은 경우에 한함)
3. 구성약제에 intolerance 나 독성의 위험성이 있는 경우 (drug-drug interaction 등 포함)
4. 임신
5. 파종성 (disseminated) 결핵, 뇌수막 또는 중추신경계 결핵
6. HIV 환자에서 발생한 폐외결핵의 경우

Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials

- First large-scale, multi-country clinical trial to examine shortened treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).
- First phase III trial to test the effectiveness and safety of bedaquiline within a shortened regimen
- 2012 – 2022
- 8 countries, more than 700 participants.

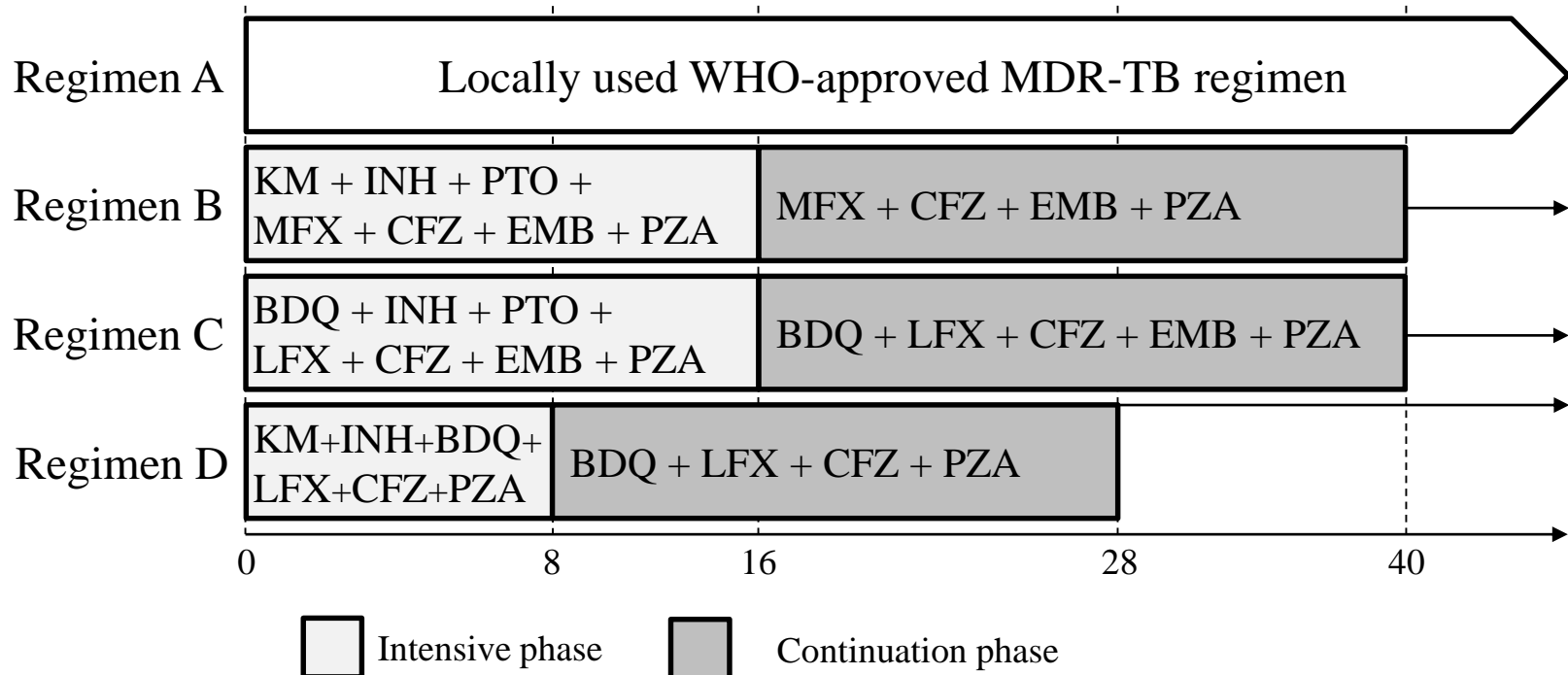
STREAM Trial

Stage I **Regimen A vs. Regimen B**

Standardized shorter regimen (9-11m) vs. 2011년 WHO longer regimen (비열등)
July 2012 – June 2015, 4개국 424명; shorter (n=245) vs. longer (n=142), 132주
단기 요법의 치료성공률이 80% 를 초과할 수 있는지, 장기 요법과 비교

Stage II **Regimens A & B vs. C & D**

주사제 없이 경구 9개월 요법 및 6개월 요법의 효과에 대한 평가 (bedaquiline 포함)
April 2016 - , 12 sites



Results for Stage 1

- July 2018, WHO reports
- 치료성공률: 단기 78.8% vs. 장기 79.8% (비열등 검증)
- Feb 2018, Public call for pooled IPD (2005-2017)
 - 단기 2,625 records vs 장기 2,717 records
 - Adjusted Odds ratio of shorter/longer regimens: 치료실패 2.0, 사망 1.2
 - Better adherence in shorter regimen
- 추가적 연구가 필요함.

A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

STREAM Study Collaborators New Engl J Med March 13, 2019

Stage I

Table 2. Primary Efficacy Analysis in the Modified Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations.*

Variable	Modified Intention-to-Treat Population			Per-Protocol Population		
	Long Regimen	Short Regimen	Total	Long Regimen	Short Regimen	Total
Disposition of the participants						
Underwent randomization — no.	142	282	424	142	282	424
Were included in the population — no.	130	253	383	87	234	321
Were considered not able to be assessed — no.						
Had reinfection with a different strain	1	7	8	1	6	7
Had a negative culture at 76 weeks but lost to follow-up thereafter	5	1	6	3	1	4
Were included in primary outcome analysis — no.	124	245	369	83	227	310
Outcome						
Attained favorable status — no. (%)†	99 (79.8)	193 (78.8)	292 (79.1)	67 (80.7)	186 (81.9)	253 (81.6)
Had an unfavorable outcome — no. (%)	25 (20.2)	52 (21.2)	77 (20.9)	16 (19.3)	41 (18.1)	57 (18.4)

Primary efficacy outcome: favorable status at 132 weeks [Culture (-)]

Table 3. Summary of Safety Outcomes.*

Outcome	Long Regimen (N=141)	Short Regimen (N=282)	Total (N=423)
Grade 3 to 5 adverse event — no. (%)	64 (45.4)	136 (48.2)	200 (47.3)
Serious adverse event — no. (%)	53 (37.6)	91 (32.3)	144 (34.0)
Death — no. (%)	9 (6.4)	24 (8.5)	33 (7.8)
Related to tuberculosis	2	7	9
Related to tuberculosis treatment	1	1	2
Related to HIV or HIV treatment	3	6	9
Other or uncertain	3	10	13
Grade 3 to 5 adverse events according to the five most common MedDRA system organ classes — no. (%)			
Metabolism and nutrition disorders	28 (19.9)	41 (14.5)	69 (16.3)
Hypokalemia†	10 (7.1)	3 (1.1)	13 (3.1)
Cardiac disorders	10 (7.1)	30 (10.6)	40 (9.5)
Conduction disorder†	7 (5.0)	28 (9.9)	35 (8.3)
Hepatobiliary disorders	8 (5.7)	25 (8.9)	33 (7.8)
Ear and labyrinth disorders	8 (5.7)	21 (7.4)	29 (6.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (4.3)	15 (5.3)	21 (5.0)

2009 Bangladeshi Regimen

GFX, EMB, PZA, CFZ +
KM, PTO, INH (4m)

WHO guideline 2008

KM (AMK) + LFX +
G4 (ETO, PTH, CS, PAS)

2012 STREAM Stage I

MFX, CFZ, EMB, PZA+
KM, PTO, INH (4m)

2011 MDR TB Guideline
regimen

2016 STREAM Stage II

BDQ, INH, PTO +
LFX, CFZ, EMB, PZA

2019 DR TB Guideline

Quinolone, BDQ, LNZ +
CFZ (CS)

Standardized
Shorter regimen

Longer regimen

WHO

Diagnostics endorsed by WHO

- Liquid culture systems, line probe assays (LPAs) for drug resistance identification
- Xpert MTB/RIF
- Xpert MTB/RIF Ultra cartridge: diagnosis of meningitis (70% vs. 43%)
- Alere Determine LAM TB (Alere, Waltham, MA, USA) test: low-cost, rapid, lateral flow device for use at the bedside or in a clinic
- Serological tests: 감수성의 제한과 변이 등으로 비승인

Technologies endorsed by WHO

Molecular detection of tuberculosis and drug resistance

- Xpert MTB/RIF Ultra for detection of tuberculosis and rifampicin resistance in pulmonary, extrapulmonary, and paediatric samples (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)
- Line probe assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis*, isoniazid, and rifampicin resistance in acid-fast bacilli smear-positive sputum or *M tuberculosis* cultures (FL-LPA) (Hain Lifescience, Nehren, Germany and Nipro, Osaka, Japan)
- Line probe assays for the detection of resistance to fluoroquinolones and second-line injectable agents (SL-LPA) (Hain Lifescience, Nehren, Germany)
- TB LAMP for detection of tuberculosis (Eiken, Tokyo, Japan)

Non-molecular technologies

- Alere Determine TB-LAM (Alere, Waltham, MA, USA) (tuberculosis detection in people who are seriously ill and HIV positive)
- Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection (Immunitec, Oxford, UK, and Qiagen, Germantown, MD, USA)

Culture-based technologies:

- Commercial liquid culture systems and rapid speciation
- Culture-based phenotypic drug-susceptibility testing using 1% critical proportion in Löwenstein-Jensen (LJ) and Middlebrook 7H10/7H11 agar media, and mycobacteria growth indicator tube media

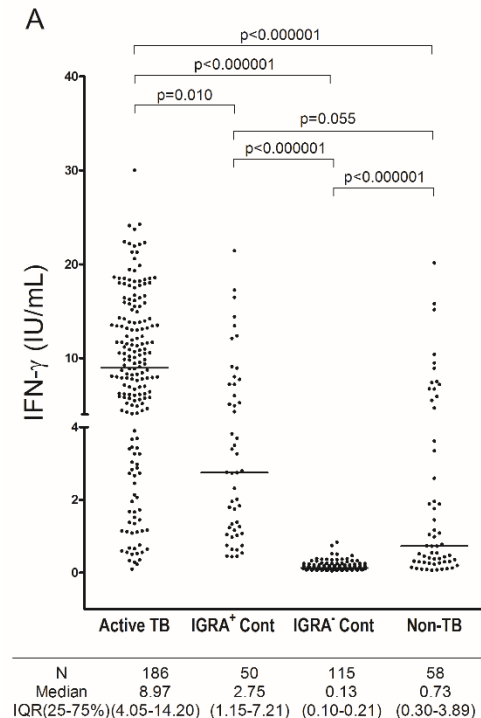
Microscopy

- Light and light-emitting diode microscopy (diagnosis and treatment monitoring)
- Microscopic observation drug susceptibility (MODS) test (Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA, USA)

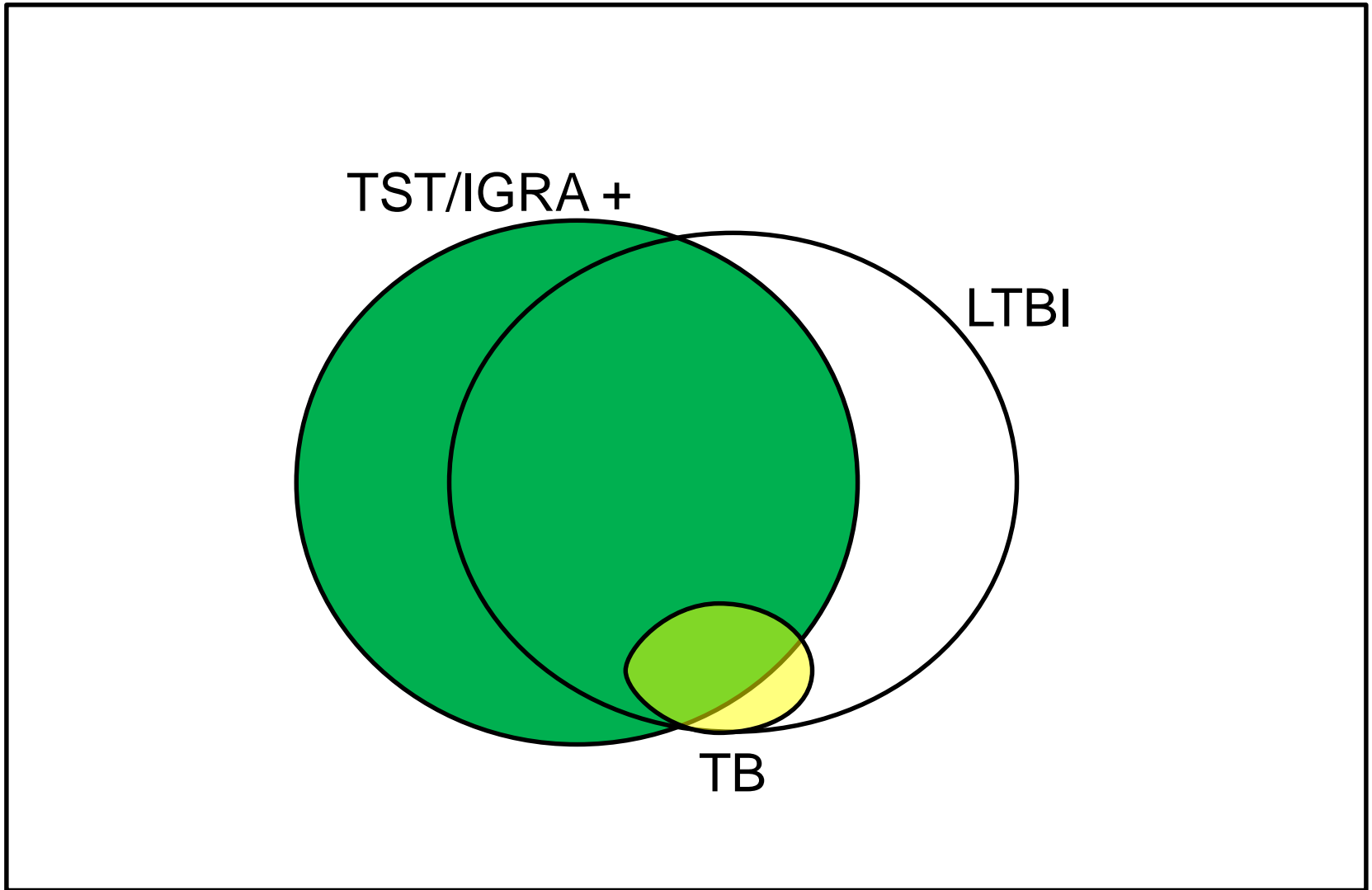
Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis* 2018;18: e199–210

IGRA

- 유병률이 낮은 나라에서 LTBI screening 위한 검사로서 승인, 유병률이 높은 나라에서는 활동성 결핵과 감별이 되지 않으므로 비승인
- 결과의 변이
- Cut-off value의 결정 문제



접촉자



필수 투약

투약 누락

Host biomarkers

- 주로 면역반응 관련 물질을 측정
- Paucibacillary disease, 폐외결핵, 객담배출 어려운 경우 등에서 유용
- 혈청학적 검사는 poor performance로 WHO에서 비승인
- 세포면역 반응을 이용한 stimulation assay를 적용한 많은 연구가 지속되고 있다.
- Host gene expression, protein, metabolomic markers, Host microRNA

Host Biomarkers For Diagnosis of TB

	Platform (sample type)	Sensitivity	Specificity	Diagnosis
Host gene expression				
Neutrophil-driven type 1 interferon, interferon- γ (393 genes), and type 1 interferon- α or interferon- β (86 genes) ³¹ gene signatures	Illumina microarray, RT-qPCR validation (blood)	61.7%*, 94.1%†, 92%	93.7%*, 96.6%†, 83%	Tuberculosis, LTBI, healthy controls
<i>FCGR1B</i> , <i>CD64</i> (<i>FCGR1A</i>), <i>LTF</i> , <i>GBP5</i> , and <i>GZMA</i> ³²	Agilent microarray (blood)	94%	97%	Tuberculosis, LTBI
Gene signature (44 genes) ³³	Illumina microarray (blood)	100%	96%	Tuberculosis, LTBI, other disease
<i>GZMA</i> , <i>GBP5</i> , and <i>CD64</i> (<i>FCGR1A</i>) ³⁰	RT-qPCR (blood)	93%	95%	Tuberculosis, asthma, non-tuberculous pneumonia
<i>CD64</i> (<i>FCGR1A</i>) ³⁴	MLPA technique	88%	75%	Tuberculosis
Gene signature (144 genes) ³⁵	Illumina microarray (blood)	>80%	>90%	Tuberculosis, lung cancer, pneumonia, healthy controls
Gene signature (51 genes) ³⁶	Illumina microarray (blood)	82.9%	83.6%	Tuberculosis, other lung disease
Gene signature (16 genes) ³⁰	Illumina RNA sequencing (blood)	66.1%*, 53.7%†	80.6%*, 82.8%†	Tuberculosis progression
Host protein markers				
CRP ³⁷	POC fluorescent scanner	89%	72%	Tuberculosis and in participants who were HIV-positive
CRP, transthyretin, interferon γ , CFH, ApoA1, IP10, SAA ³⁸	Multiplex cytokine platform (serum)	93.8%	73.3%	Tuberculosis, pulmonary disease
SYWC, kallistatin, CC9, gelsolin, testican-2, aldolase-C ³⁹	SOMAscan aptamer proteomics (serum)	90%	80%	Tuberculosis
Metabolomic markers				
Ketone bodies, lactate, pyruvate metabolites ⁴⁰	NMR spectroscopy (plasma)	NR	NR	Tuberculosis, healthy controls, diabetes, pneumonia
IDO-1, phospholipase, adenosine metabolites ⁴¹	GCMS (serum)	NR	NR	Tuberculosis, LTBI, healthy controls
Fatty acids, mycolic acids, carbohydrates ⁴²	GCTOFMS (sputum)	NR	NR	Tuberculosis, pulmonary disease
Glycolipids, resolvins, glutamate, choline metabolites ⁴³	LCMS (plasma)	NR	NR	Tuberculosis, tuberculosis household contacts
Ceramide, cholesterol sulphate, eicosatetraenoic acid, 4 α -formyl-4 β -methyl-5 α -cholesta-8-en-3 β -ol ⁴⁴	UHPLC-ESIQTOFMS (plasma)	>70%	>80%	Tuberculosis, pneumonia
Host microRNA				
hsa-miR-196b and hsa-miR-376c ⁴⁵	Illumina sequencing (serum)	NR	NR	Tuberculosis, LTBI, healthy controls
hsa-miR-150, hsa-miR-21, and hsa-miR-29c ⁴⁶	microRNA microarray, RT-qPCR validation (blood)	91%	88%	Tuberculosis, LTBI, healthy controls
miR-769-5p, miR-320a and miR-22-3p ⁴⁷	Illumina sequencing, RT-qPCR validation (plasma)	NR	NR	Tuberculosis, healthy control

Rapid molecular diagnostic assays

- Cepheid Xpert MTB/RIF and Ultra assays (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)
- Line probe assay: Hain GenoType MTBDR_{plus} and MTBDR_{sl} (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)
- Next-generation sequencing (NGS): 내성과 관련된 돌연 변이 및 유전체상의 변화를 자세하고 정밀하게 평가

Xpert MTB/RIF Ultra

- 진단의 민감도 증진 및 rifampicin 내성의 정확도 향상을 추구
- 두가지의 amplification targets (IS6110 and IS1081), assay chemistry 및 cartridge design의 개선 등
- Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. Lancet Infect Dis 18 (1);76-84, January, 2018
:1,753 participants; multidrug-resistance risk group (n=314)

	Detection of TB				Rifampicin Resistance		
	Sensitivity				Specificity	Sensitivity	Specificity
	All Cx(+)	Smear(-)	HIV(-)	HIV(+)			
Xpert	83%	46%	90%	77%	98%	95%	98%
Xpert Ultra	88%	63%	91%	90%	96%	95%	98%

Xpert MTB/RIF Ultra and LPAs

- 도말 양성 검체에서 RFP 내성 검사 시 민감도가 높다.
- 기타 약제에 대한 검사 시 multiple loci로 인하여 민감도 저하
- 다양한 유전자 변화를 감지하기 어려움
- Silent mutation 등에서 위양성이 나올 수 있다: 예, substitution of TTC for TTT in codon 514 of the *rpoB* gene

Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. Xie YL, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1043–54

- GeneXpert에 INH 및 2차약제들에 대한 cartridge를 적용

Table 2. Sensitivity and Specificity of the Investigational Assay, with Phenotypic Drug-Susceptibility Testing as the Reference Standard, in the Main Analysis Population for Drug-Susceptibility Testing.

Drug	Investigational-Assay Result + Phenotypic Drug-Susceptibility Test Result*				Sensitivity		Specificity	
	R+R	R+S	S+R	S+S	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)
	no. of specimens							
Isoniazid†	150	1	30	122	150/180	83.3 (77.1–88.5)	122/123	99.2 (95.6–100.0)
Ofloxacin‡	84	7	11	201	84/95	88.4 (80.2–94.1)	201/208	96.6 (93.2–98.6)
Moxifloxacin, 0.5 µg/ml‡§	78	12	11	200	78/89	87.6 (79.0–93.7)	200/212	94.3 (90.3–97.0)
Moxifloxacin, 2.0 µg/ml‡	51	40	2	210	51/53	96.2 (87.0–99.5)	210/250	84.0 (78.9–88.3)
Kanamycin¶	35	4	14	245	35/49	71.4 (56.7–83.4)	245/249	98.4 (96.0–99.6)
Amikacin¶	29	1	12	256	29/41	70.7 (54.5–83.9)	256/257	99.6 (97.9–100.0)

Line Probe Assay

- 배양검체에 비하여 도말음성에서 진단률 저하
- 비용, 검사자, 설비 등의 제약
- Inno-LiPA Mycobacteria assay (Innogenetics NV, Ghent, Belgium): MTB 검출 및 INH, RFP 내성검사
- GenoType MTBDR_{sl}: 2차 약제 내성 검사
- GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience, Germany):
도말 음성 검체에서 직접 시행
 - 197 도말음성 검체에서 sensitivity, specificity, PPV and NPV = 77.8, 97.2, 82.4 and 97.2% (BMC Infect Dis. 2017; 17: 280.)

Next Generation Sequencing

- High-throughput sequencing
- Illumina (Solexa) sequencing (**MiSeq™**)
- ThermoFisher Scientific Ion Personal Genome Machine™: **Ion torrent**: Proton / PGM sequencing
- Oxford Nanopore MinION
- QIAGEN: GeneReader NGS System

- Targeted-NGS or whole genome sequencing (WGS)
- WGS: 심도있는 분석, polymorphisim, Indel의 유무, 드문 돌연변이 검출, heteroresistance, mix of multiple genetic population
- 문제: 비용, 기술적 요구 , 해석 능력 요구

Direct WGS

- 배양하지 않은 specimen에서 바로 얻어진 DNA를 이용하는 방식
- 일반 MiSeq (Illumina, San Diego, CA) 방식으로는 좋은 결과를 얻기 어려움
- Targeted enrichment approach (with oligonucleotide baits)를 이용하여 DNA를 분리하는 방식으로 결과의 현저한 향상
- 문제: 비용, 처리량의 제한, 설비의 요구사항, 판독상의 문제, 복제오류 등

Genetic sequencing for surveillance of drug resistance in tuberculosis in highly endemic countries: a multi-country population-based surveillance study
Lancet Infect Dis. June 2018. 18;675-83

- 2009-2014
- 7,094 pts, 8 high burden countries
- whole-genome sequencing or targeted gene sequencing
- Sanger technology (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), Illumina technology (Illumina, San Diego, CA, USA) or Ion Torrent technology (Thermo Fisher Scientific)
- Genomic regions of *rpoB* for rifampicin, *katG*, *inhA*, and *fabG* promoter for isoniazid, *pncA* for pyrazinamide, and *gyrA* and *gyrB* for the fluoroquinolones
- Compared phenotypic vs. genotypic

	Loci	Rifampicin-susceptible		Rifampicin-resistant cases		All cases	
		No. of isolates	Sensitivity (95% CI)	No. of isolates	Sensitivity (95% CI)	No. of isolates	Sensitivity (95% CI)
Rifampicin	rpoB	7010	91%
Isoniazid	katG, inhA, and fabG promoter	6065	81%	953	90%	7018	86%
Ofloxacin	gyrA and gyrB	4244	76%	866	88%	5110	85%
Moxifloxacin	gyrA and gyrB	4010	81%	783	91%	4793	88%
Pyrazinamide	pncA	2310	37%	683	55%	2993	51%
Pyrazinamide	pncA	2310	50%	683	54%	2993	54%
Kanamycin	rrs and eis	623	79%
Amikacin	rrs	690	90%
Capreomycin	rrs	764	81%
Multidrug-resistant	NA	6986	85%
Extensively drug-resistant	NA	756	74%

LTBI

Contact Investigation

HIV-negative household contacts

- 세균학적 확진이 된 폐결핵환자와 집안 내 접촉을 한 5세 미만의 소아가 활동성 결핵이 없으면 예방치료를 한다.
(*Strong recommendation, high-quality evidence. Updated recommendation*)
- 결핵 유병률이 낮은 국가에서 성인, 청소년, 소아가 세균학적 확진이 된 폐결핵환자와 집안 내 접촉을 한 경우 체계적인 검사 및 치료를 한다. (*Strong recommendation, high-moderate-quality evidence. Existing recommendation*)
- 결핵 유병률이 높은 국가에서, 5세 이상의 소아, 청소년, 성인에서 확진이 된 폐결핵환자와 집안 내 접촉을 한 경우 적절한 임상적 평가 및 국내 지침에 따라 예방요법을 시행할 수 있다. (*Conditional recommendation, low-quality evidence. New recommendation*)

Testing for latent tuberculosis infection

- Tuberculin skin test (TST) 또는 interferon-gamma release assay (IGRA) (*Strong recommendation, very low-quality evidence. New recommendation*)
- Remark: 어떤 검사를 선택할지는 가용성 (availability), 경제적 부담능력 (affordability) 등을 감안하여 임상이나 정책관리자가 결정한다. 위 두 검사는 활동성 결핵의 진단을 위해서 사용되어서는 안 된다.
- HIV 감염자에서 LTBI 양성자는 음성자보다 치료의 이득이 더 크다. 그러한 대상자에서 가능하면 검사를 시행해야 한다. (*Strong recommendation, high-quality evidence. Existing recommendation*)
- HIV 감염자나 5세 미만 household 접촉자에서 LTBI 검사는 필수적이지 않다. (*Strong recommendation, moderate-quality evidence. Updated recommendation*)

LTBI 치료의 경향

- 가능한 최소기간의 치료를 통하여 순응도 및 완료율 향상
- INH의 장기적 투여로 인한 간손상 등의 부작용을 최소화하기 위한 조치
- Rifamycin-based regimen for LTBI: 여러 연구들을 통하여 INH 투여와 비교 시 예방효과의 동등성이 인정됨.

Treatment options for LTBI

- Isoniazid 단독 6개월: 성인 및 소아, 결핵 유병률이 높거나 낮거나 모두 적용 (*Strong recommendation, high-quality evidence, Existing recommendation*)
- Rifampicin + isoniazid 매일, 3개월: 소아와 15세 미만 청소년에서 INH 단독요법의 대체로 적용 (*Strong recommendation, low-quality evidence. New recommendation*)
- Rifapentine + isoniazid 주 1회, 3개월: 결핵 유병률이 높은 경우, 성인 및 소아에서 INH 단독요법의 대체로 적용 (*Conditional recommendation, moderate-quality evidence. New recommendation*)

From: Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis

Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255. doi:10.7326/M17-0609

Table 1. ORs and Treatment Rankings for the Prevention of Active TB, Derived From the Network Meta-analysis

Regimen	OR vs. Placebo (95% CrI)	OR vs. No Treatment (95% CrI)	Rank (95% CrI)
No treatment	1.62 (1.06-2.47)	1.00 (reference)	16 (14-16)
Placebo	1.00 (reference)	0.62 (0.41-0.94)	13 (11-15)
INH 3-4 mo	0.93 (0.55-1.50)	0.57 (0.31-1.02)	13 (8-15)
INH 6 mo	0.65 (0.50-0.83)	0.40 (0.26-0.60)	10 (7-12)
INH 9 mo	0.75 (0.35-1.62)	0.46 (0.22-0.95)	11 (4-15)
INH 12-72 mo	0.50 (0.41-0.62)	0.31 (0.21-0.47)	6 (4-10)
RFB-INH	0.30 (0.05-1.50)	0.18 (0.03-0.95)	3 (1-15)
RFB-INH (high)	0.30 (0.05-1.52)	0.19 (0.03-0.98)	3 (1-15)
RPT-INH	0.58 (0.30-1.12)	0.36 (0.18-0.73)	8 (3-14)
RMP	0.41 (0.19-0.85)	0.25 (0.11-0.57)	5 (1-12)
RMP-INH 1 mo	1.05 (0.37-2.77)	0.65 (0.23-1.71)	14 (4-16)
RMP-INH 3-4 mo	0.53 (0.36-0.78)	0.33 (0.20-0.54)	7 (4-11)
RMP-INH-PZA	0.35 (0.19-0.61)	0.21 (0.11-0.41)	3 (1-8)
RMP-PZA	0.53 (0.33-0.84)	0.33 (0.18-0.58)	7 (3-12)
INH-EMB	0.87 (0.32-2.36)	0.54 (0.19-1.56)	12 (4-16)
INH-EMB 12 mo	0.20 (0.04-0.82)	0.12 (0.02-0.54)	2 (1-11)

CrI = credible interval; EMB = ethambutol; INH = isoniazid; OR = odds ratio; PZA = pyrazinamide; RFB = rifabutin; RMP = rifampicin; RPT = rifapentine; TB = tuberculosis.

Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid,
Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent
Tuberculosis Infection: A Meta-analysis
Ena J, et al. *Clin Infect Dis*, 2005; 40:670–676

- HR for 3months vs. INH for 6–12 months
- 5개 연구, 1,926명
- 추적관찰: 13-37 개월
- 치료 완료 및 순응도에서 유사하거나
우세하였다.
- 활동성 결핵의 발생에 있어서 차이가
없었다.
- Adverse effect에 있어서도 차이가 없었다.

- 발병률이 낮은 국가에서는 INH 6개월 요법의 대체 요법으로서 INH 9개월, 매주 rifapentine + INH 3개월 요법, INH+rifampicin 3-4개월 요법, rifampicin 단독 3-4개월 요법 등이 있다. (*Strong recommendation, moderate–high-quality evidence. Existing recommendation*)
- 결핵 발병률이 높은 나라에서 HIV 감염 성인/청소년에서 TST 미확인 또는 양성인면서 활동성 결핵이 없으면 36개월 INH 예방 요법 (IPT)을 시행해야 한다. 이는 면역 저하, 과거결핵력, 임신 등 여부와 상관 없이 해야 한다. (*Conditional recommendation, low quality evidence. Existing recommendation*).

Preventive treatment for contacts of patients with MDR-TB

- MDR TB에 접촉한 고위험 household 접촉자의 경우 개별적 위험도 평가 및 임상적 근거 하에 선별적으로 치료를 결정한다.
(*Conditional recommendation, very low-quality evidence. New recommendation*)
- MDR TB 접촉자에 대한 개인 위험도 평가에 따른 예방요법은 위험보다 잠재적 효능이 많을 수 있다. 하지만 RCT의 부족으로 그 효과는 불확실하다. 일반적으로 환자나 보건종사에게 예방치료가 권장되고 있다.
- GDG는 세심한 위험도 평가 (노출 강도, 전염원의 확실성 여부, 약제 내성 양상, 잠재적 약제 부작용 위험도 등 포함.)를 통하여 예방치료를 선별적으로 결정해야 한다고 강조하였다.
- 주처방제: **fluoroquinolones (e.g. moxifloxacin, levofloxacin)**
with or without other agents (e.g. ethambutol, ethionamide)

결핵 백신

- BCG: 1921년, 방어효능 37-45%, 시간의 경과에 따른 방어력 감소
- BCG revaccination: 방어효능 45%로 보고
- Vaccine types: DNA, subunit, adjuvant, live-attenuated vaccines
- Delivery systems: virus, chimeric monoclonal antibody, nanoparticle 등
- 현재까지 시도된 백신들의 효능은 매우 제한적이었다.
- Subunit vaccine의 면역반응 유도를 위해 adjuvant의 역할이 중요

Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. N Engl J Med 2018;379:138-149

- Phase 2 trial
- 990 adolescents in a high-risk setting
- H4:IC31 vs. BCG revaccination vs. placebo
- Primary outcomes: 안전성, 감염예방효과 (QFT 의 conversion을 평가; 6m 간격, 2년간)

	H4:IC31	Re-BCG
1차 감염 예방	9.4%	20.1%
감염 지속 예방	30.5%	45.4% (p=0.03)

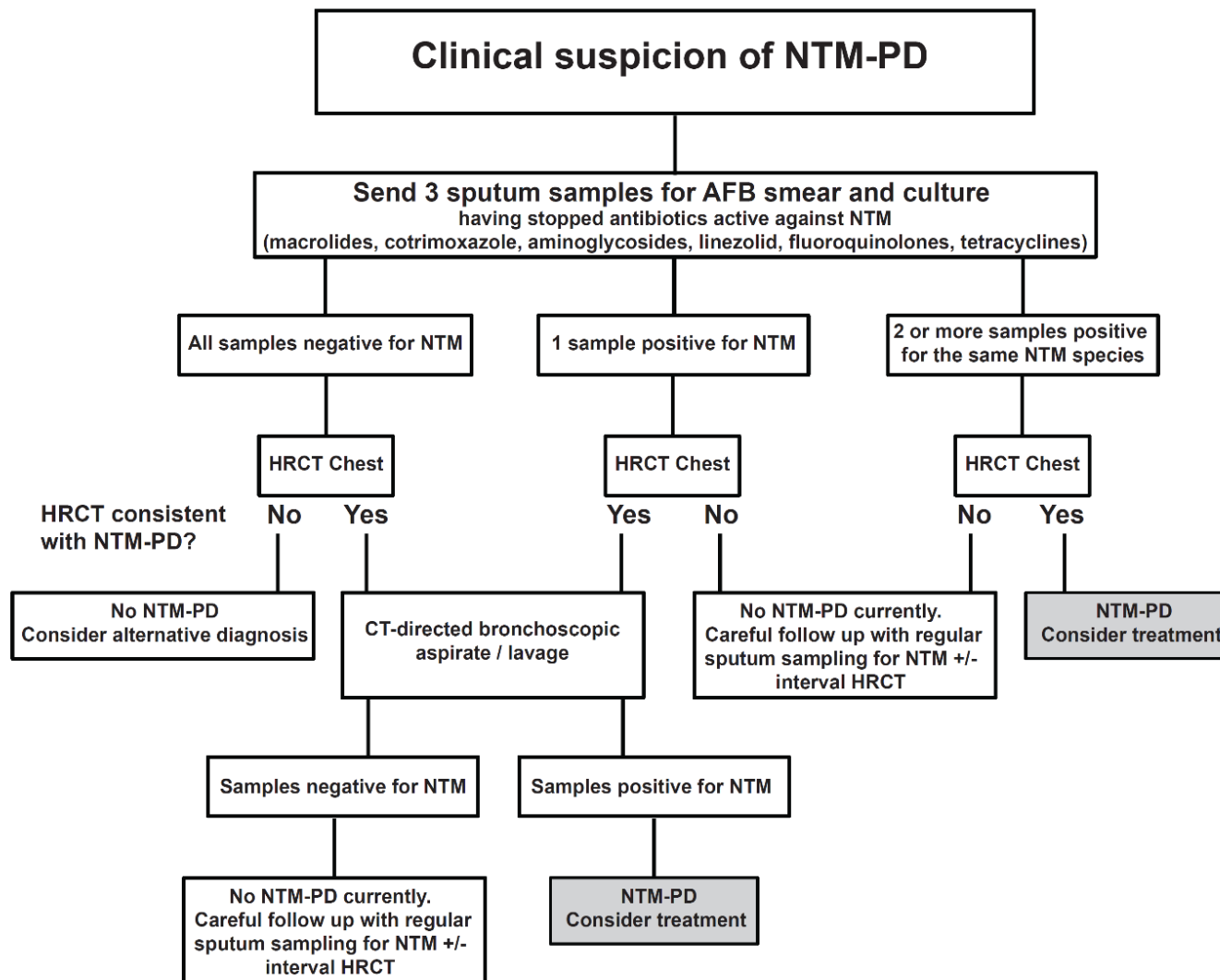
Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis. N Engl J Med 379 Oct 25, 2018

- Phase 2b Controlled Trial
- HIV(-), IGRA(+), 1786 명
- Subunit vaccine: two *M. tuberculosis* proteins with the AS01_E adjuvant
- 2.3년간 결핵 발병을 관찰
- Vaccine efficacy: 54% ($p = 0.04$)
- 25세 이하에서 높은 효능
- Adjuvant의 역할 제시
- LTBI 성인에서 활동성 결핵의 예방효과를 보였고 안정성을 확인하였다.

Treatment of NTM infection

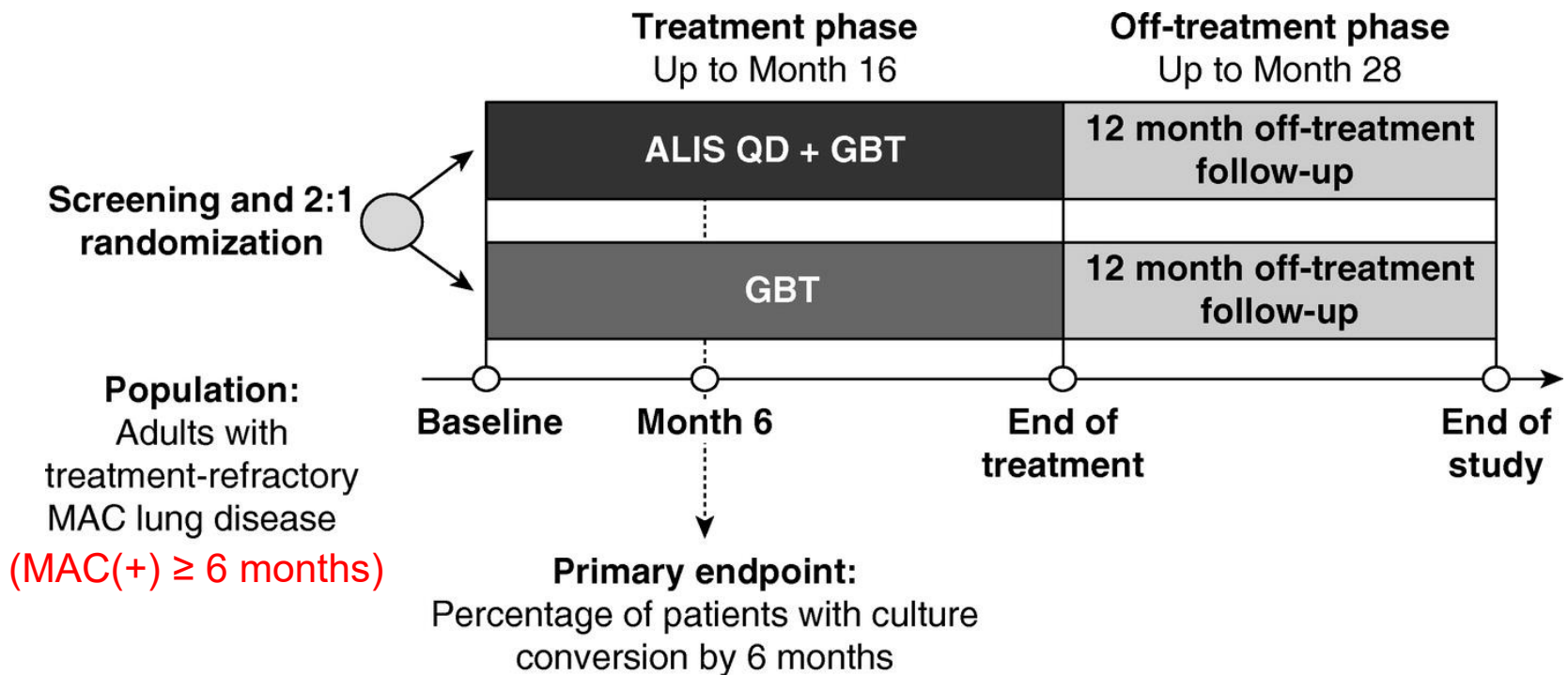
- 2007, An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases
- 2017, British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD)
-British Thoracic Society, NTM Guideline Development Group

Algorithm for investigation of NTM-PD



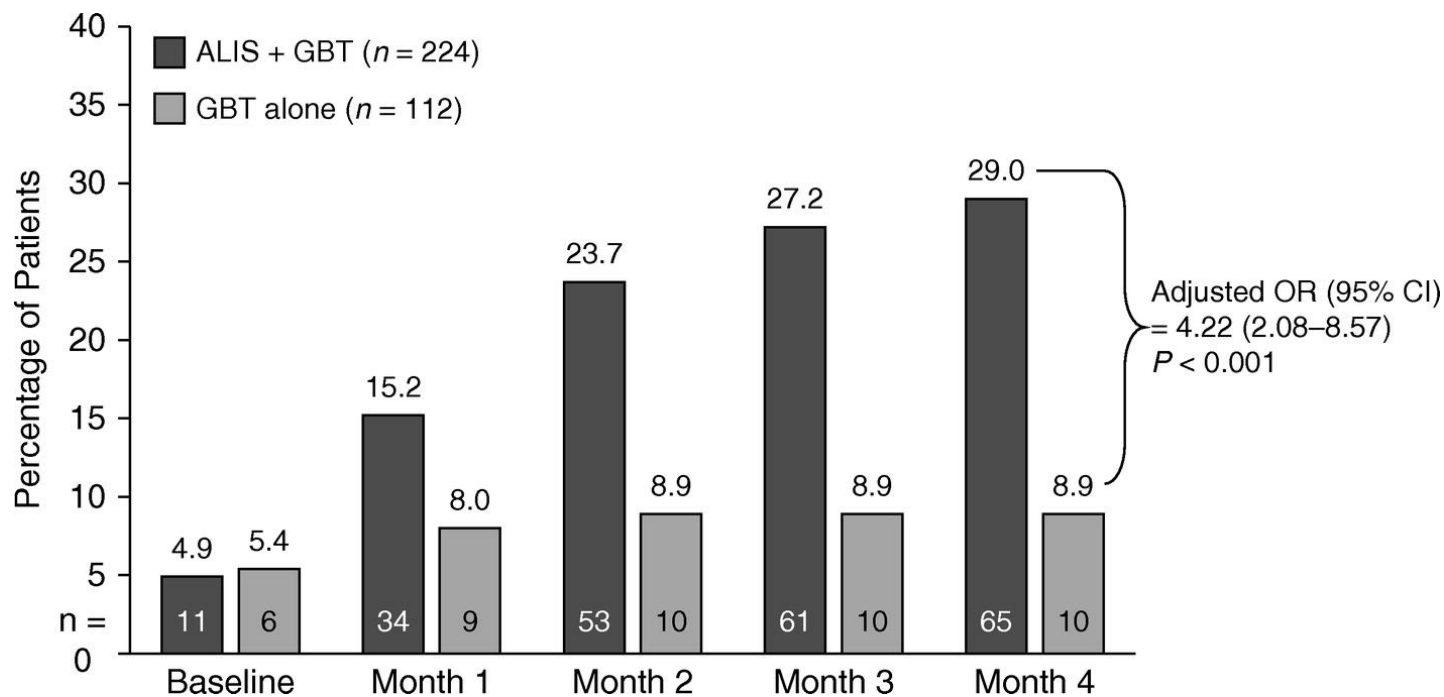
Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. AJRCCM Dec 2018; 198

- Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS): increases amikacin uptake into alveolar macrophages, allows biofilm penetration, and limits systemic exposure. FDA approved September 28, 2018, for the treatment of refractory MAC lung disease



	ALIS + GBT (<i>n</i> = 224)	GBT Alone (<i>n</i> = 112)	Overall (<i>n</i> = 336)
Age, yr, mean (SD)	64.6 (9.6)	64.9 (10.2)	64.7 (9.8)
Clarithromycin-resistant MAC (MIC ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$), <i>n</i> (%)	51 (22.9)	22 (19.6)	73 (21.8)

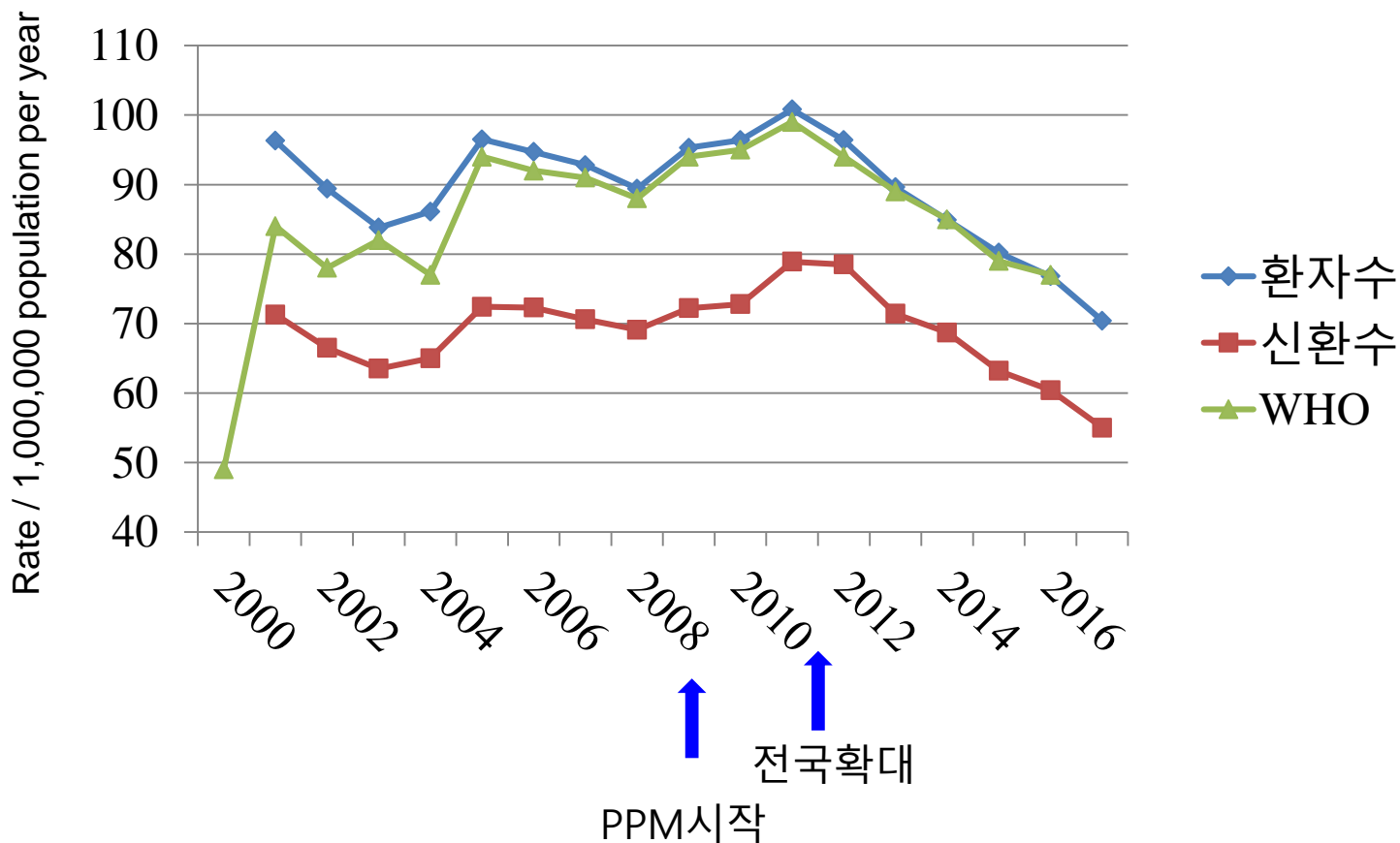
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension; GBT = guideline-based therapy



Proportion of patients achieving culture conversion

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
유병률	96.3	89.4	83.8	86.1	96.5	94.7	92.8	89.4	95.3	96.4	100.8	96.4	89.6	84.9	80.2	76.8	70.4
발생률	71.3	66.5	63.5	65.0	72.4	72.3	70.6	69.1	72.2	72.8	78.9	78.5	71.4	68.7	63.2	60.4	55.0
사망률	6.7	6.9	6.9	6.1	5.9	5.6	4.8	4.7	4.6	4.7	4.9	5.4	5.2	3.8	5.2	5.2	
WHO	84	78	82	77	94	92	91	88	94	95	99	94	89	85	79	77	

2017 결핵환자 신고현황 연보



결핵 신규환자 7년 연속 감소...OECD 결핵 발생률 여전히 1위

작년 2만6433명 신고...65세 이상 환자 1만2029명으로 46% 차지

한국일보 사회 제보하기

사회일반 범원/검찰 사건/사고 교육 노동/인권 **보건복지** 날씨/환경

결핵 환자 줄었지만... OECD 1위 '결핵 후진국' 못 벗어났다



연합뉴스

한국, 부끄러운 'OECD 결핵 4관왕'

입력 2013.02.04. 06:51 수정 2013.02.04. 06:51 댓글 139개

발생·유병·사망률·다제내성환자수 1위..평균의 8~9배

Table 2. Estimates of TB incidence, prevalence and mortality by OECD member countries, 2012

Country	Incidence rate (per 100,000)	Prevalence rate (per 100,000)	Mortality rate (per 100,000)
Korea	100	100	4.9
Estonia	25	25	2.7
Portugal · Turkey	24	24	2.1

OECD 결핵 발생률 1위 오명 여전...작년 신규 결핵환자 2만6400명

기사입력 2019-03-22 14:59

FIFA/Coca-Cola World Ranking

All confederations

UEFA

CONMEBOL

CF

34		Republic of Ireland
35		Bosnia and Herzegovina
36		Northern Ireland
37		Costa Rica
38		Korea Republic
38		Iceland
40		Scotland
41		Turkey
42		Australia
43		Morocco
44		Czech Republic

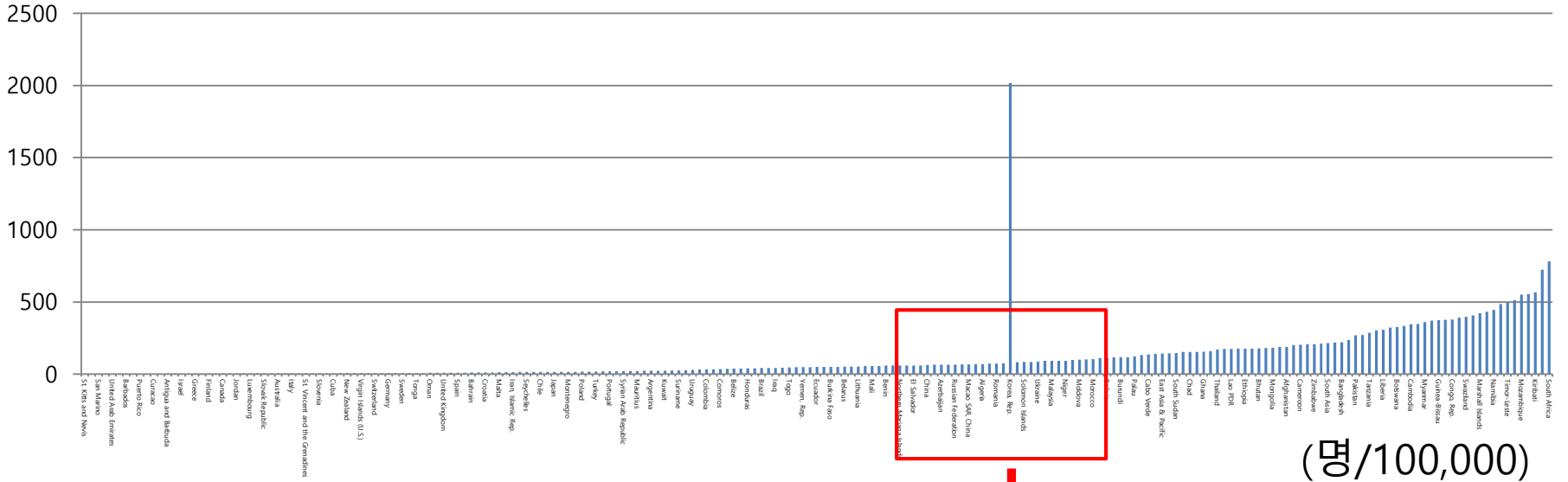
List by the International Monetary Fund (estimates for 2018)^[5]

Rank ↕	Country/Territory ↕	GDP (billions of Current Int\$) ↕
	World	134,981
1	China ^[n 1]	25,238.56
—	European Union ^[n 2]	21,998.475
2	United States	20,412.87
3	India	
4	Japan	
5	Germany	
6	Russia	
7	Indonesia	
8	Brazil	
9	United Kingdom	
10	France	
11	Mexico	
12	Italy	
13	Turkey	
14	Korea, South	
15	Spain	
16	Canada	
17	Saudi Arabia	
18	Iran	
19	Australia	
20	Thailand	
21	Egypt	
—	Taiwan	
22	Poland	

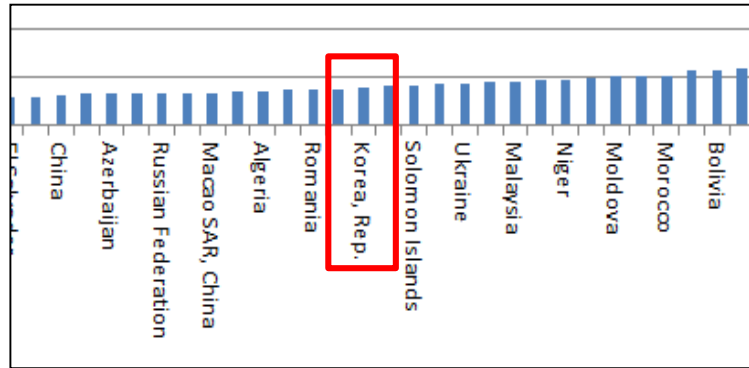
15	Finland	45,927
16	Canada	45,094
17	Germany	44,769
18	Belgium	43,488
19	New Zealand	41,572
20	Israel	40,272
21	France	39,932
22	United Kingdom	39,800
23	Japan	38,448
24	United Arab Emirates	37,732
25	Italy	31,996
26	Bahamas, The	31,660
—	Puerto Rico	31,581
27	Korea, South	29,938
28	Spain	28,358
29	Brunei	28,278
30	Kuwait	27,393
31	Malta	27,326
32	Cyprus	25,380
—	Aruba	24,371
33	Bahrain	24,325
—	Taiwan	24,292
34	Slovenia	23,654
35	Portugal	21,158

GDP

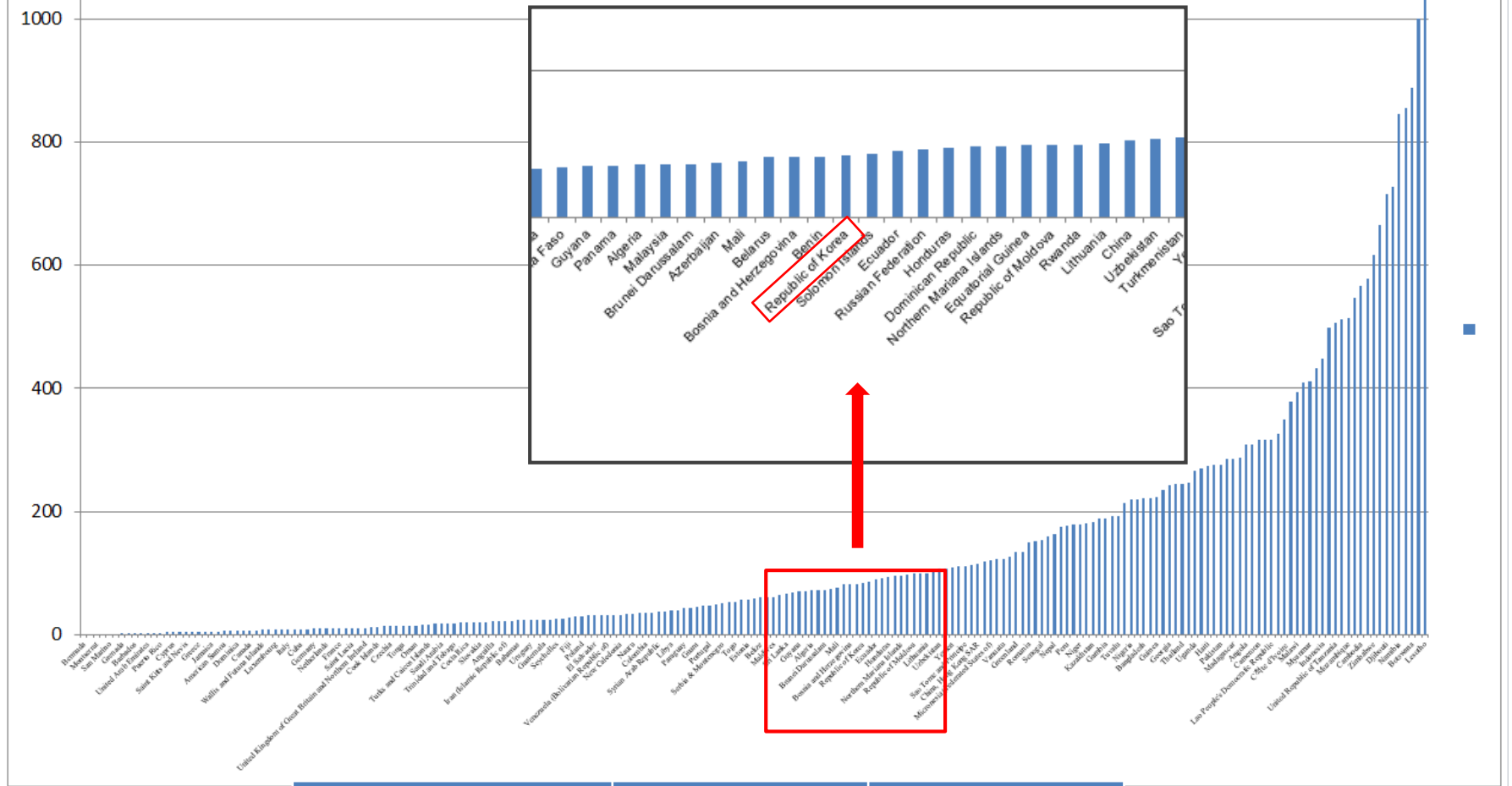
2016년 국가별 결핵 발생률 (2017 Global Tuberculosis Report, WHO)



77명
133 위

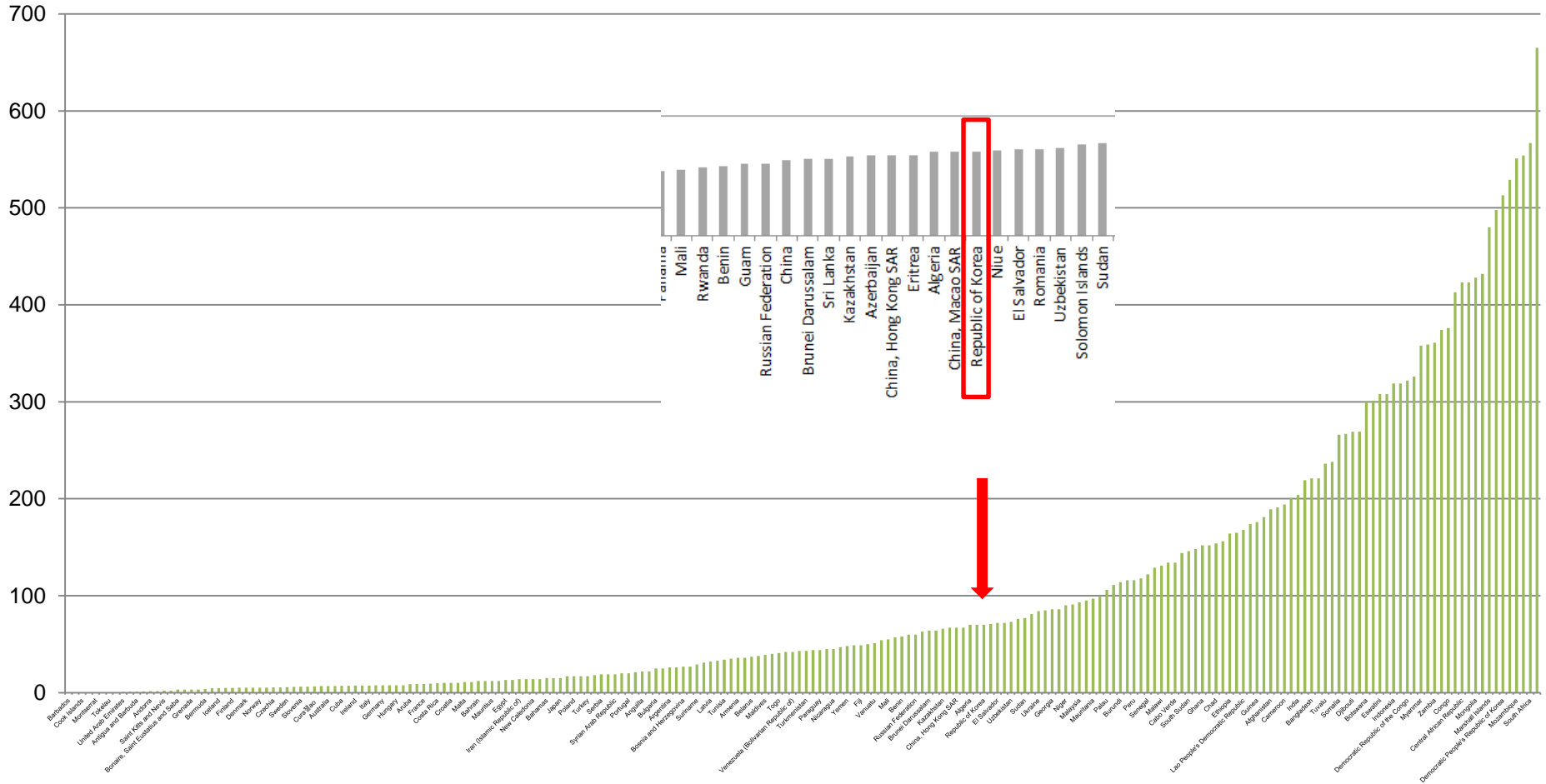


2001년 국가별 결핵 환자 발생률 (WHO)



연도	2001	2016
환자수/10만명	84	77
순위	116	133
총 국가수	203	208

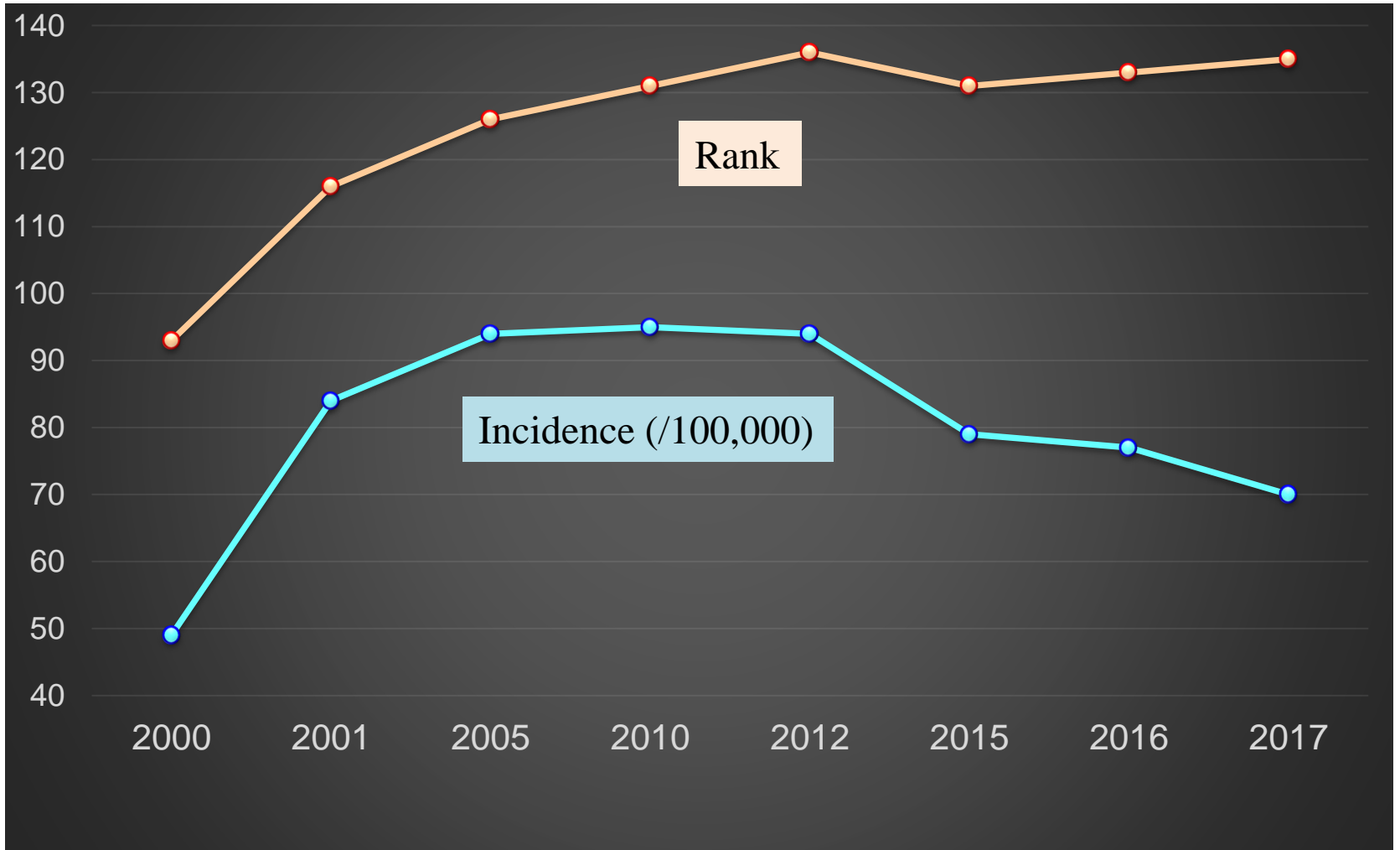
2017년 국가별 결핵 발생률 (2018 Global Tuberculosis Report, WHO)



Brazil 110
Russia 125
China 126

순위 135 / 216
70.4 명 / 10만명

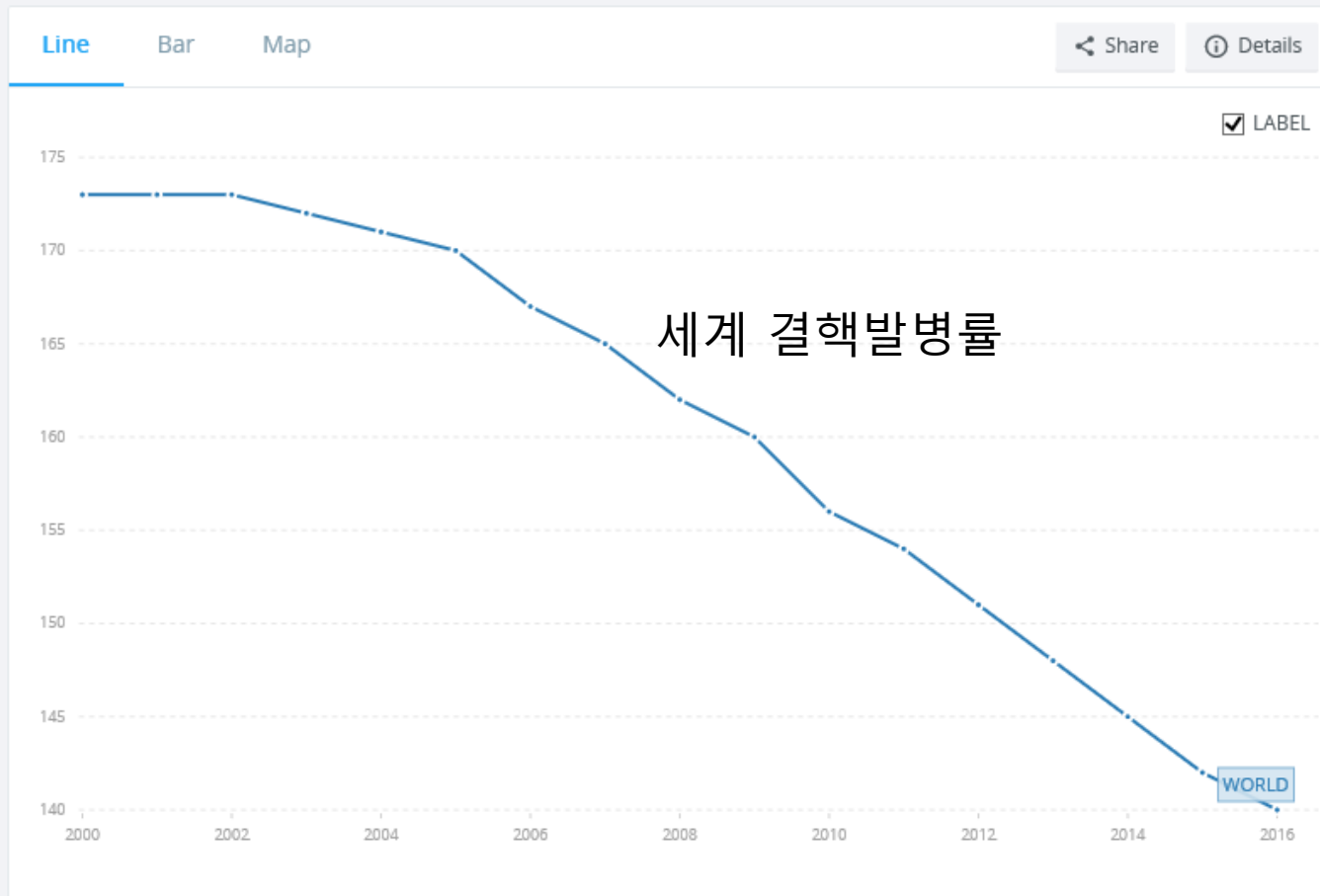
우리나라 결핵 발병률과 세계 순위 (WHO)



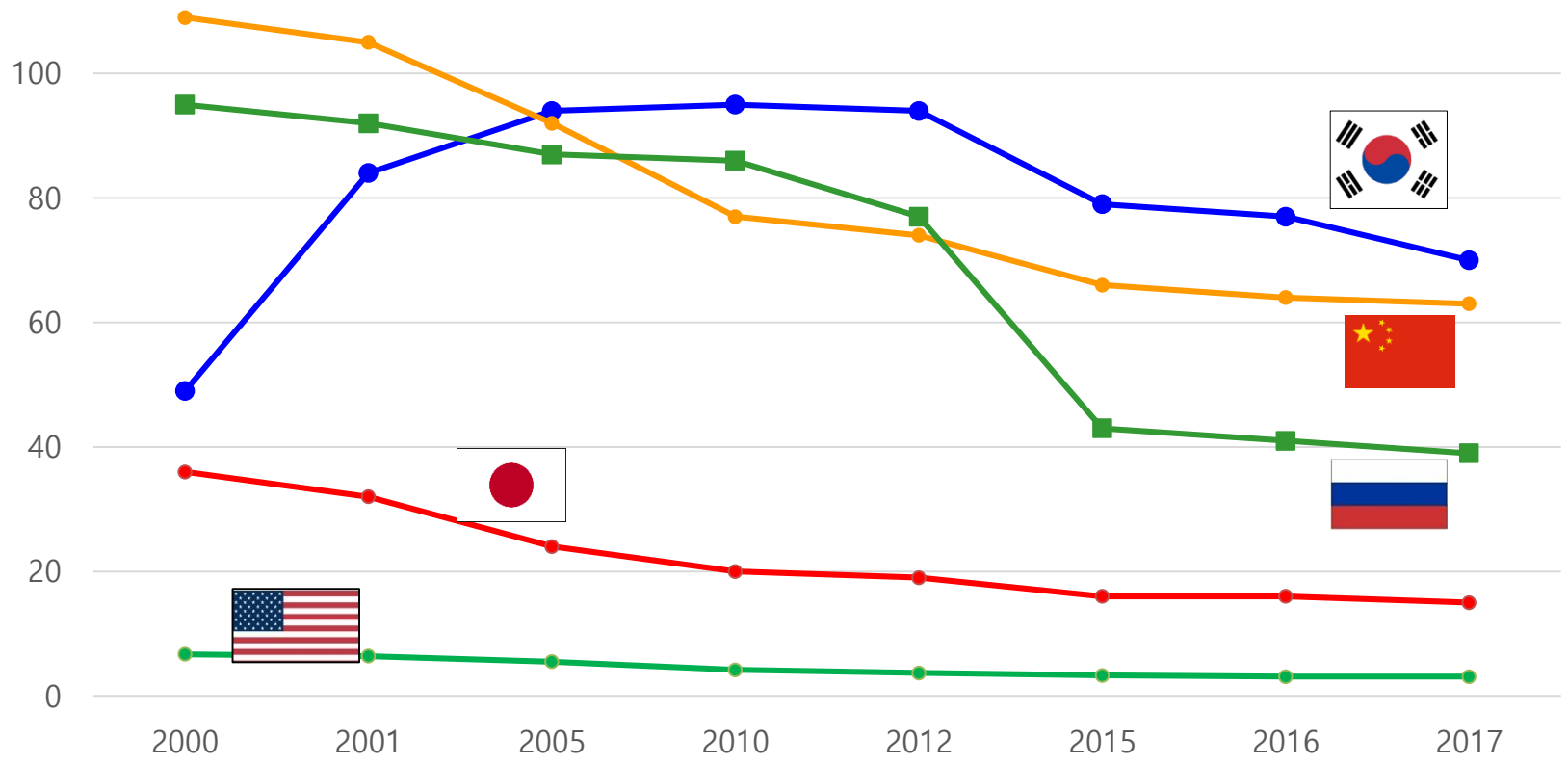
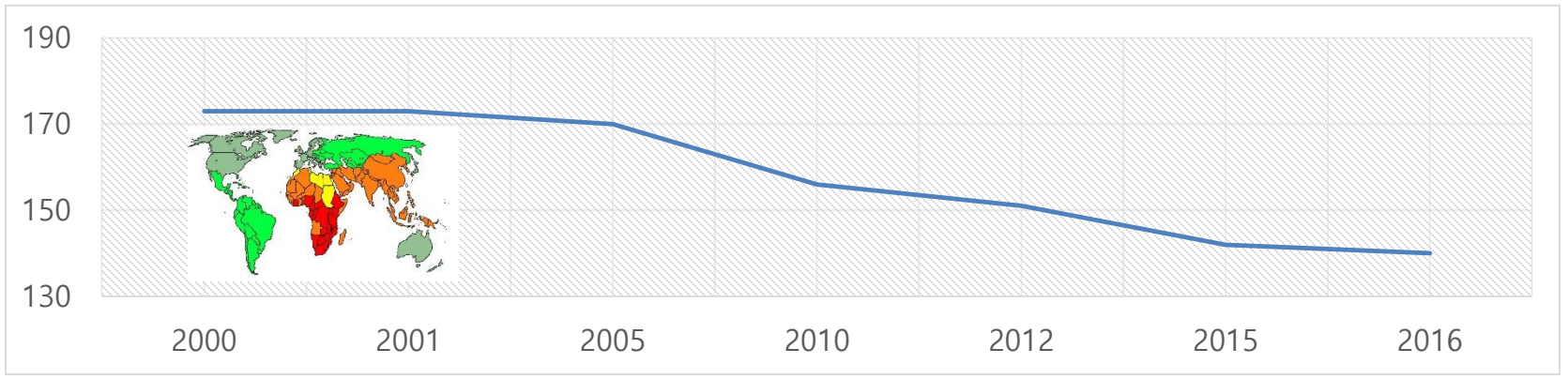
Incidence of tuberculosis (per 100,000 people)

World Health Organization, Global Tuberculosis Report.

License : CC BY-4.0 [①](#)



WHO, Global Tuberculosis Report 2017



결핵 조절이 안 되는 이유?

유전적

치 료

사회
문화

관 리

결핵 조절이 안 되는 이유?

유전적

치 료

사회
문화

관 리

- 조기진단
- 신속한 치료 및 조치
- 전염방지 조치
- 비순응자 관리
- 접촉자 검사, 예방 치료

2018 제8회 결핵예방의날 행사

2018. 03. 22(목) 13:00~16:00 마산동 테마거리 문화광장(수원역 12번 출구)

Global Inspiration 세계속의 경기도 | KFA 대한결핵협회



제9회 '결핵예방의 날' 기념식

2019. 3. 21(목) 13:30 ~ 16:00 매산동 테마거리 문화광장(수원역12번 출구)

Global Inspiration 세계속의 경기도 KMA 대한결핵협회

제9회
결핵예방의 날

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

결핵퇴치
1·2·3

OECD 국가 중
결핵발병률 1위!

주이상 기침이
되면 결핵의심!

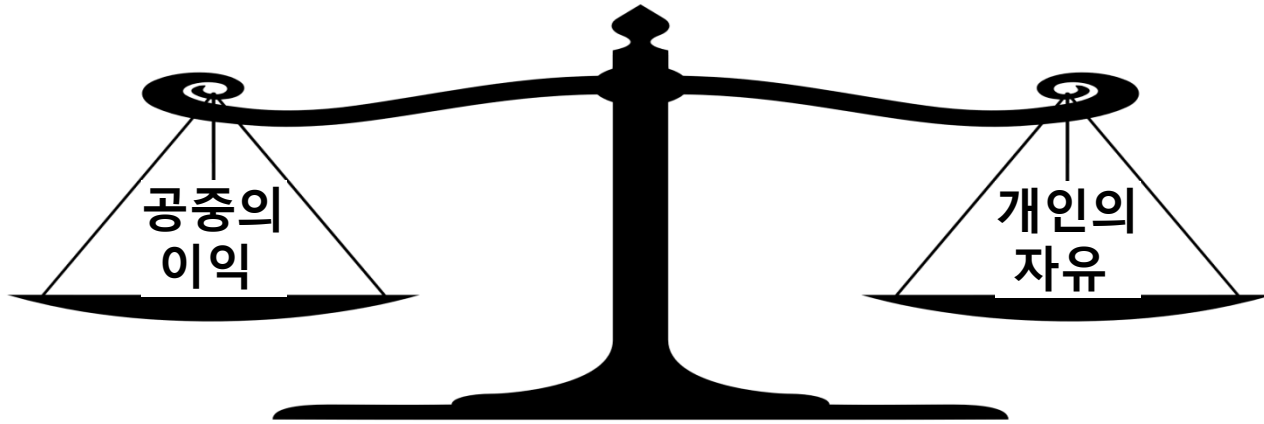
을 위한
생활습관 실천!

Global Inspiration
세계속의 경기도

KMA 대한결핵협회
Korean National Tuberculosis Association

Global Inspiration
세계속의 경기도

결핵 관련 법령



미국	우리나라
Suggested Provisions of State TB Prevention and Control Laws	결핵예방법
US Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (2010)	법률 제13323호, 보건복지부 (2015.11.19)

격리 (Isolation, Quarantine) 관련 사항

미 국	대한민국
<ul style="list-style-type: none">• 공중보건 담당관은 결핵환자가 공중보건에 위협이 된다고 판단될 때에는 격리시킬 수 있다 (서면 명령)• 공중보건 담당관은 전염의 우려가 있으면 필요한 어떠한 명령이라도 내릴 수 있고 법원에 명령의 집행을 요청할 수 있다.• 격리명령: 6개월 이내, 격리장소 기술• 격리자의 해제 요청 후 5일 이내에 격리 계속 여부를 결정• 보건담당관은 법원의 명령 없이 해당자를 구류할 수 있다. (병원 또는 지정 장소)• 격리 장소가 개인거주공간일 때에는 전자장치를 사용할 수 있다.• MDR의 경우 치료를 거부하면 전염성이 없어도 격리할 수 있다.	<ul style="list-style-type: none">• 시·도지사 또는 시장·군수·구청장은 결핵환자가 전염시킬 우려가 있을 때에는 일정 기간 보건복지부령으로 정하는 의료기관에 입원할 것을 명할 수 있다.• 이때 관할 경찰서장에게 이에 필요한 협조를 요청할 수 있다. 요청을 받은 경찰서장은 정당한 사유가 없으면 따라야 한다.

비순응 환자 보고 의무 (Duty to Report Nonadherent Patients)

미 국	우리나라
<ul style="list-style-type: none">• 비순응 결핵환자가 있으면 보건종사자는 공중보건 담당관에게 보고 의무가 있고 공중보건담당관은 필요한 모든 공공보건 조치를 시행할 수 있다.• 결핵환자가 의학적 권고에 반하여 병원을 떠나면 병원관리자는 24시간 내에 해당 지역 보건 담당관에게 보고해야 한다.• 활동성 결핵의 치료자, 시설관리자, 또는 진료한 의원의 책임자는 환자가 치료를 중단했다고 판단되면 즉시 지역 보건 담당관에게 보고해야 한다.• 의사 또는 지정대리자는 결핵환자가 다음과 같은 일을 하면 지역 보건담당관에게 즉시 보고해야 한다.<ol style="list-style-type: none">① 의학적 권고에 따르지 않고 치료를 종료한다.② 의학적인 치료계획을 따르지 않는다.③ 전염을 방지하는 조치를 따르지 않는다.④ 의사의 권고에 반하여 병원을 떠난다.	<p>명확한 규정은 없음.</p>

비순응환자에 대한 조치

미 국	우리나라
<ul style="list-style-type: none">• 공중보건 담당관이 행정명령을 내리도록 법적인 규정.• 지역보건 담당관은 대상자가 초기 검사, 추적 검사, 치료 명령, 격리 명령 등에 불응할 때에는 지시에 순응하도록 요구하는 명령을 상급법원에 신청할 수 있다.• 어떠한 명령에도 불응한다는 정보를 받으면 공중보건 담당관은 서면으로 지방검사에게 통보하고 명령의 내용 및 위반사항에 대한 정보를 제출해야 한다.• 처벌 조항	<p>제15조의2(입원명령거부자 등에 대한 조치) ① 시·도지사 또는 시장·군수·구청장은 다음 경우 제15조제1항에 의거 보건복지부장관이 지정하는 의료기관에 격리치료를 명하여야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none">1. 제15조제1항에 따른 입원명령을 거부한 경우2. 입원치료 중 임의로 퇴원하거나 치료 중단 또는 무단 외출 등으로 공중(公衆)에 결핵을 전파시킬 우려가 있는 경우 <p>① 격리치료를 명할 경우 관할 경찰서장에게 이에 필요한 협조를 요청할 수 있다.</p> <p>② 격리치료를 하는 의료기관의 지정 및 시설 기준 등은 보건복지부령으로 정한다.</p>

긴급구금

미국

우리나라

Emergency Detention (긴급 구금)

- 결핵환자가 공중보건에 위협이 되는 것으로 판단될 때 **보건 담당관**에게 환자를 **즉시 구금**할 수 있는 법적 권위를 제공한다.
- **청문회**는 처음에는 필요하지 않고 일정기간후 요청이 있거나 규정된 바에 따라 시행한다. 지역에 따라 보건담당관의 명령 또는 법원명령에 의할 수 있다.
- 구금된 환자는 **해제를 요청**할 수 있고 그러면 보건담당관은 3일 이내에 법원 명령을 신청, **5일내에 판정**을 해야한다. 법원의 명령이 없으면 60일 이상 구금하지 못한다. **90일마다 재신청**해야 한다.

Emergency hold

- 합당한 근거가 있어야 할 수 있다.
- 응급구금을 신청하면 법원은 **경찰서장**에게 환자를 **즉시 구금**하게 할 수 있다.
- 보건종사자는 보건담당관으로부터 구금을 위한 증명서 발급을 요청할 수 있다. 경찰서장은 해당환자를 구금한 후 **지정 병원이나 다른 격리장소로 이송**하여 관찰, 검사, 치료 등을 한다.
- 의사, 부서, 또는 지방보건행정관은 환자가 관할구역을 벗어나는 경우에 현재 해당자가 있는 지역의 경찰서장에게 구금을 요청할 수 있다.

관련조항
없음

복약확인치료 (DOT)

미 국	우리나라
<ul style="list-style-type: none">• 전문 의료제공자의 직접 관찰 하에 복용• DOT는 활동성 결핵환자치료의 표준이다.• 보건담당관의 판단에 따라 면제할 수 있다.• 보건담당관은 결핵 또는 의심환자에 의해 공공의 건강이 위협이 될 때는 어떠한 조치도 할 수 있다.• DOT<ol style="list-style-type: none">1. 의료제공자는 환자에게 필요 시 DOT의 처방 및 중단을 결정하는 권한이 있다.2. 지역보건담당관은 확인하는 임무4. 지정간호사가 환자와 협의하여 시간과 장소를 결정. 환자의 건의로 조정 가능5. 한달에 80%이상 순응하지 않으면 조치	간접적인 확인 관찰

처벌 및 면책 (Penalty/Immunity)

미 국	우리나라
<ul style="list-style-type: none">• 본 법안에 위배하면 경범죄로 처벌받는다. 공중보건을 위한 규정이므로 위반하면 6개월 이하의 징역에 처한다. 법규를 준수하면 집행유예 2년 이하로 처벌될 수 있으나 이후 준수사항을 위반하면 법원에 의하여 징역에 처해질 수 있다.• 관련법 조항, 담당부서, 행정관, 승인기관의 규칙, 법적 명령을 위반하는 환자는 경범죄로 사법조치된다. (명령, 조치는 다음 장)	<p>31조(벌칙)</p> <p>① 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 3년 이하의 징역 또는 3천만원 이하의 벌금에 처한다. <개정 2014. 1. 28.></p> <ol style="list-style-type: none">1. 제29조제1항을 위반하여 환자의 비밀을 누설한 자2. 제29조제2항을 위반하여 정보를 지원목적 외에 사용하거나 제공한 자 <p>② 제15조제2항을 위반하여 정당한 사유 없이 입원을 거절한 자는 2년 이하의 징역 또는 2천만원 이하의 벌금에 처한다.</p>

처벌 및 면책 (Penalty/Immunity)

미 국	우리나라
<ul style="list-style-type: none"> • 면제조항: 선의 (신념에 따른, 'in faith') 로 행동하는 공중 보건 관리, 질병 예방 담당관, 평화 요원, 의사, 면허된 보건전문가 또는 치료 시설은 행정, 징계 또는 형사 소송에서 면제된다. • 공중 보건관리, 평화요원, 의사, 자격증이 있는 건강전문가 등이 선의의 시행한 조치는 민형사상 면책권을 갖는다. • 의료인, 보건부서 등이 성실하게 (in good faith) 보고한 자료에 대해서는 어떠한 중상 모략, 비방, 명예훼손 소송 및 기타 고유권한에 대한 훼손 등으로부터 보호된다. 	<p>제33조(벌칙) 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 500만원 이하의 벌금에 처한다. <개정 2014. 1. 28.></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 보고 또는 신고의무를 위반한 자 2. 정지 또는 금지 명령을 위반한 자 3. 격리치료명령 거부자 (입원 명령 거부자) 4. 면회제한의 이유를 진료기록부에 미기재 거짓으로 기재한 자 <ul style="list-style-type: none"> • 면책관련 조항: 없음 • 행정기관장은 의사, 간호사, 임상병리사, 방사선사에 대하여 예산의 범위에서 연구비용(의사)과 위험성에 대한 보상금

재정/비용 관련 사항

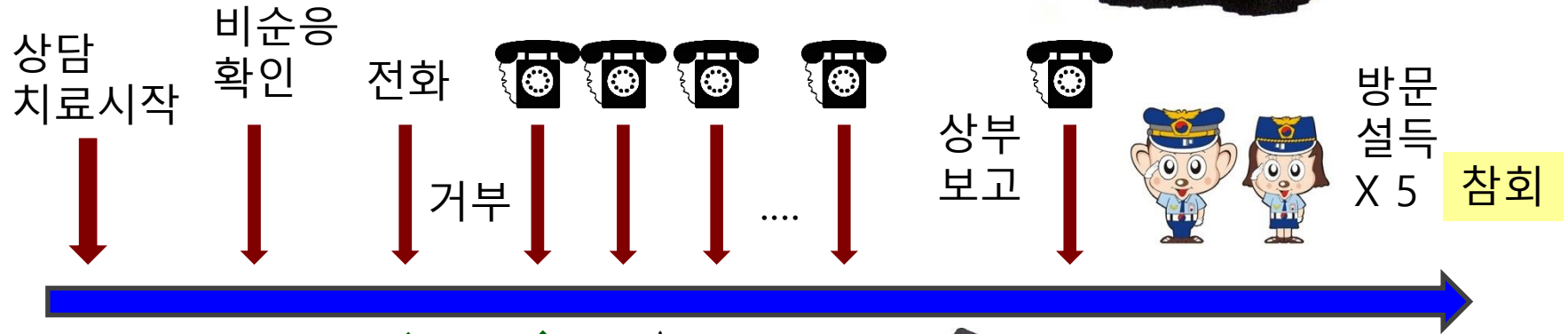
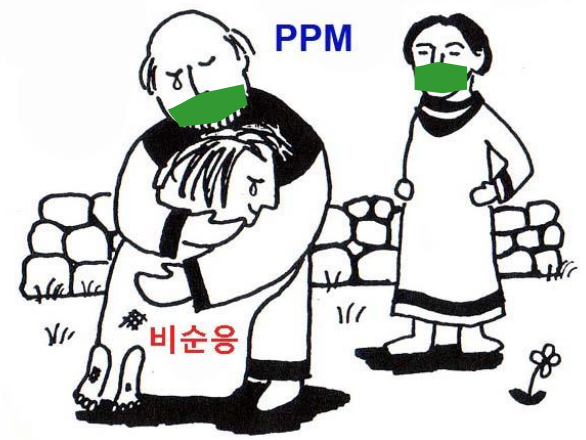
미 국	우리나라
<p>진료비용을 지불할 능력이 없거나 건강보험이 없어도 치료는 시작해야한다.</p>	<p>건강보험이 없는 외국인의 경우 일반의료기관에서는 비급여의 형태로 치료해야하나 보건소나 국립결핵병원에서 무상으로 치료가 가능하다.</p>
<p>간호 사례 관리자는 지역 결핵 담당 간호사와 협조하여는 확진 및 의심 결핵 환자에서 필요한 조치를 한다. 이는 보험의 종류나 지불능력의 유무와는 상관 없이 시행한다. 방문간호사는 치료에 영향을 미칠 수 있는 제반문제들을 파악한다.</p>	<p>행정기관장은 결핵환자가 의료기관에 입원치료 중일 경우 본인 또는 그 부양가족의 생계유지가 곤란한 경우 대통령령에 따라 본인 또는 그 부양가족에 대한 "생활보호조치"를 하여야 한다.</p>

결핵관리 방식의 비교

	미국	대한민국
대응방식	직접적이고 강력한 대응	○○○○○
보고체계	신속하고 명확한 체계	○○○○○
명령의 수행	강력한 실행	○○○○○
기본전제	공공을 보호를 최우선	개인의 자유, 권한을 최대한 존중
강제적 구금	○	-
사법적 처벌	○	△
관리/집행자의 보호	○	-

비순응 환자에 대한 조치

一罰百戒





World Health
Organization

REGIONAL OFFICE FOR
Europe

Tuberculosis, ethics and human rights: report
of a regional workshop WHO Regional
Office for Europe, 16 October 2013

Discussion on involuntary isolation and treatment,

Page 7; Involuntary isolation and treatment

- 구금, 즉 검역, 격리 등은 자유를 박탈하는 것이지만 절대적인 자유는 아니므로 공공의 건강을 위한 조치는 자유권의 위반이라고 할 수 없다.
- 자유권의 박탈은 법 절차에 따라야 한다.
- 체포와 구금은 반드시 법으로 결정해야 한다.
- 공중의 건강을 심각하게 위협하는 행위에 대해서는 공중보건을 위하여 권한에 제한을 줄 수 있다.



About us ▾

Health topics ▾

News ▾

Countries ▾

Emergencies ▾

Tuberculosis (TB)

Tuberculosis

Data and statistics

Regional Framework

Resources

Meetings and events

Public-Private Mix (PPM) for TB prevention and care



Engaging all relevant health care providers in TB care and control through public-private mix approaches is an essential component of WHO's End TB Strategy. Public-Private Mix (PPM) for TB Care and Control represents a comprehensive approach for systematic involvement of all relevant health care providers in TB control to promote the use of International Standards for TB Care and achieve national and global TB control targets. PPM encompasses diverse collaborative


strategies such as public-private (between NTP and the private sector), public-public (between NTP and other public sector providers such as general hospitals, prison or military health services and social security organizations), and private-private (between an NGO or a private hospital and the neighborhood private providers) collaboration.



- 결핵의 치료와 관리에 관련된 **모든 보건의료 종사자들**을 참여하도록 하는 것은 WHO의 End TB Strategy에 있어서 **필수 요소**이다.
- PPM 사업은 결핵치료의 국제표준 (International Standards for TB Care)의 사용을 증진하도록 **모든 관련 보건의료 종사자들**을 체계적으로 참여시키기 위한 **포괄적 접근법**을 의미한다.

WHO/HTM/TB/2004.360

ENGAGING ALL HEALTH CARE PROVIDERS IN TB CONTROL




Guidance on Implementing Public-Private Mix Approaches

Decentralized

WHO/CDS/TB/2001.285

INVOLVING PRIVATE PRACTITIONERS *in* TUBERCULOSIS CONTROL:



ISSUES, INTERVENTIONS,

Involving **private practitioners** in TB control: 마을 의사, 의원 일반의, 대형공립병원, 전문가 등 포함

그러므로 결핵 관리에 있어서 **모든 의료인 (health care provider)**을 참여하도록 하는 것이 새로운 Stop TB 전략의 필수 요소이다.

결핵 환자를 인지하고 검사 및 진단을 하는 것은 그 환자가 초기에 방문하는 의료기관 의료인의 책무이고 책임이다. 이는 대부분 **민간 영역**에 해당한다. 이러한 부분을 관리하지 않으면 결핵환자에게 피해를 주게 되는 것이고 진단을 지연하여 전염가능성을 높이게 된다. 현명한 결핵관리를 위해서는 **1차 진료 (공공 또는 사립)**와 필수적인 협조체계를 분명하게 인식해야 한다.

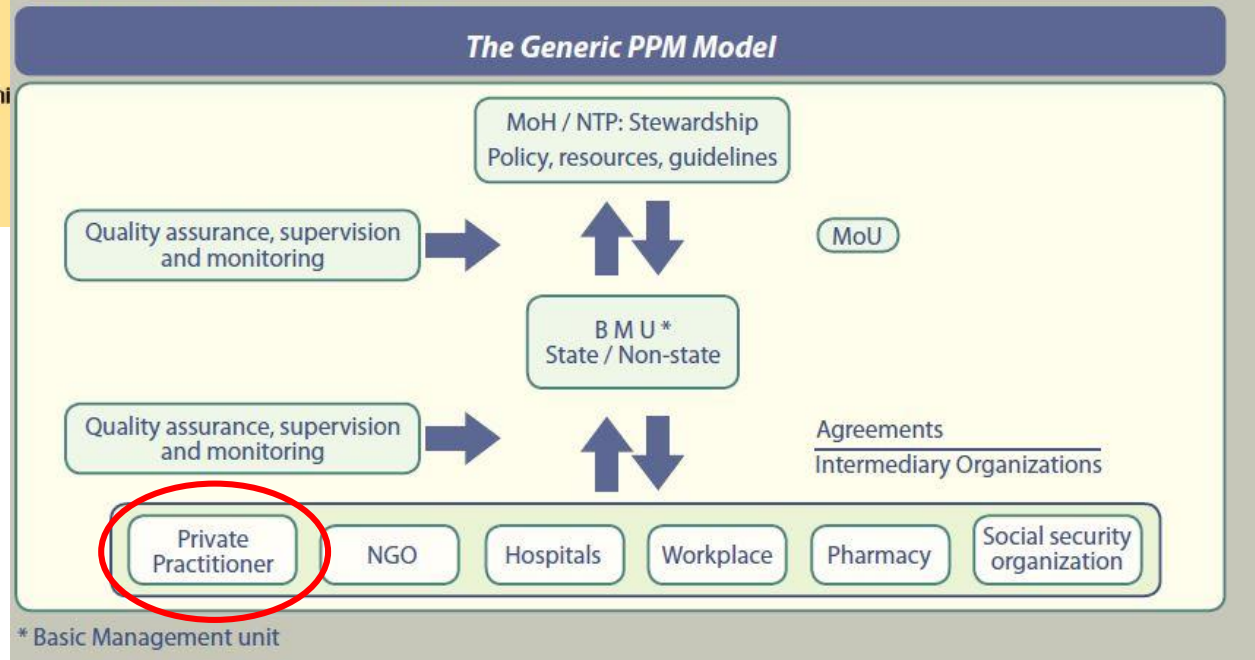
Public-Private Mix for
TB Care and Control
A Toolkit



1차 진료에 대한 관리는
PPM의 필수요건이다.

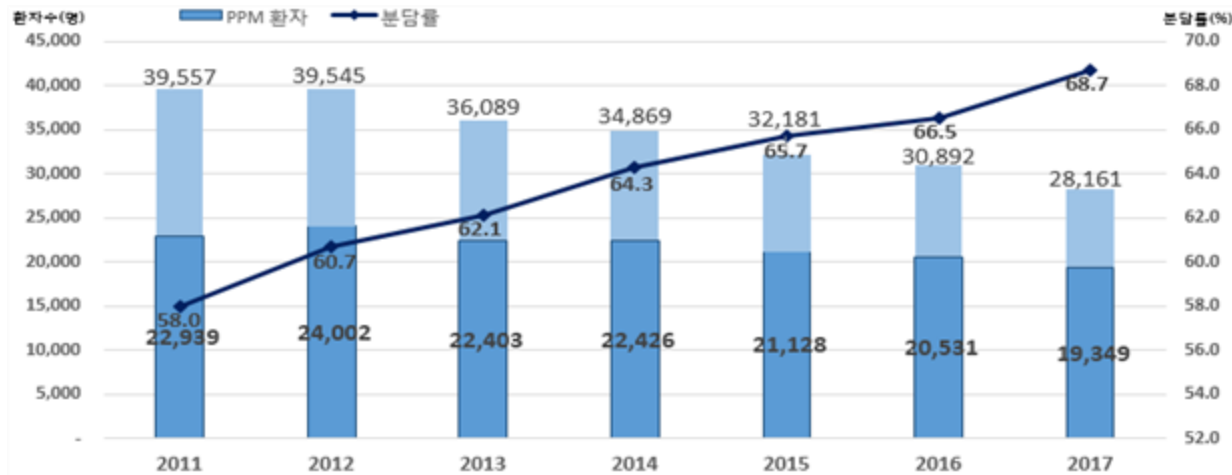


Figure 1. The generic PPM model

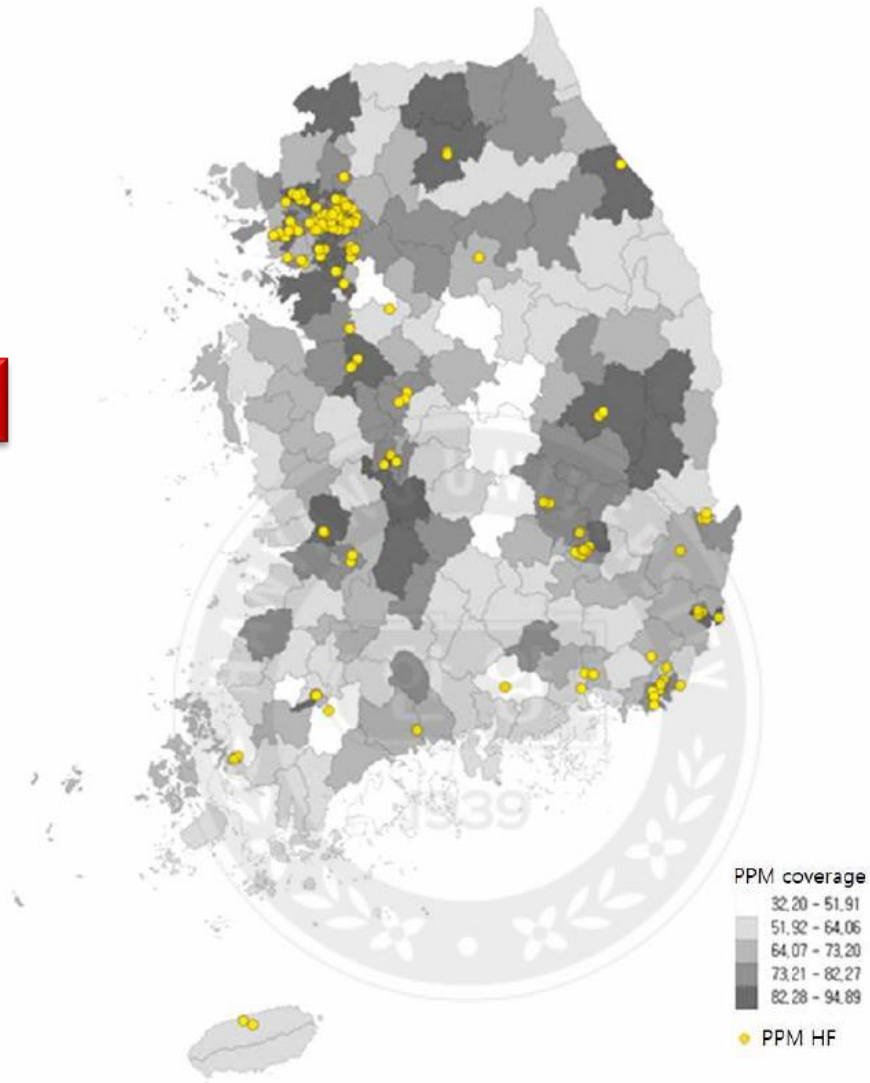


PPM vs. non-PPM

- PPM 의료기관 127 (전체 관련 의료기관 1,292)
- PPM 관리분담률 68.7% (비PPM 31.3%)
- PPM 편중현상의 문제점

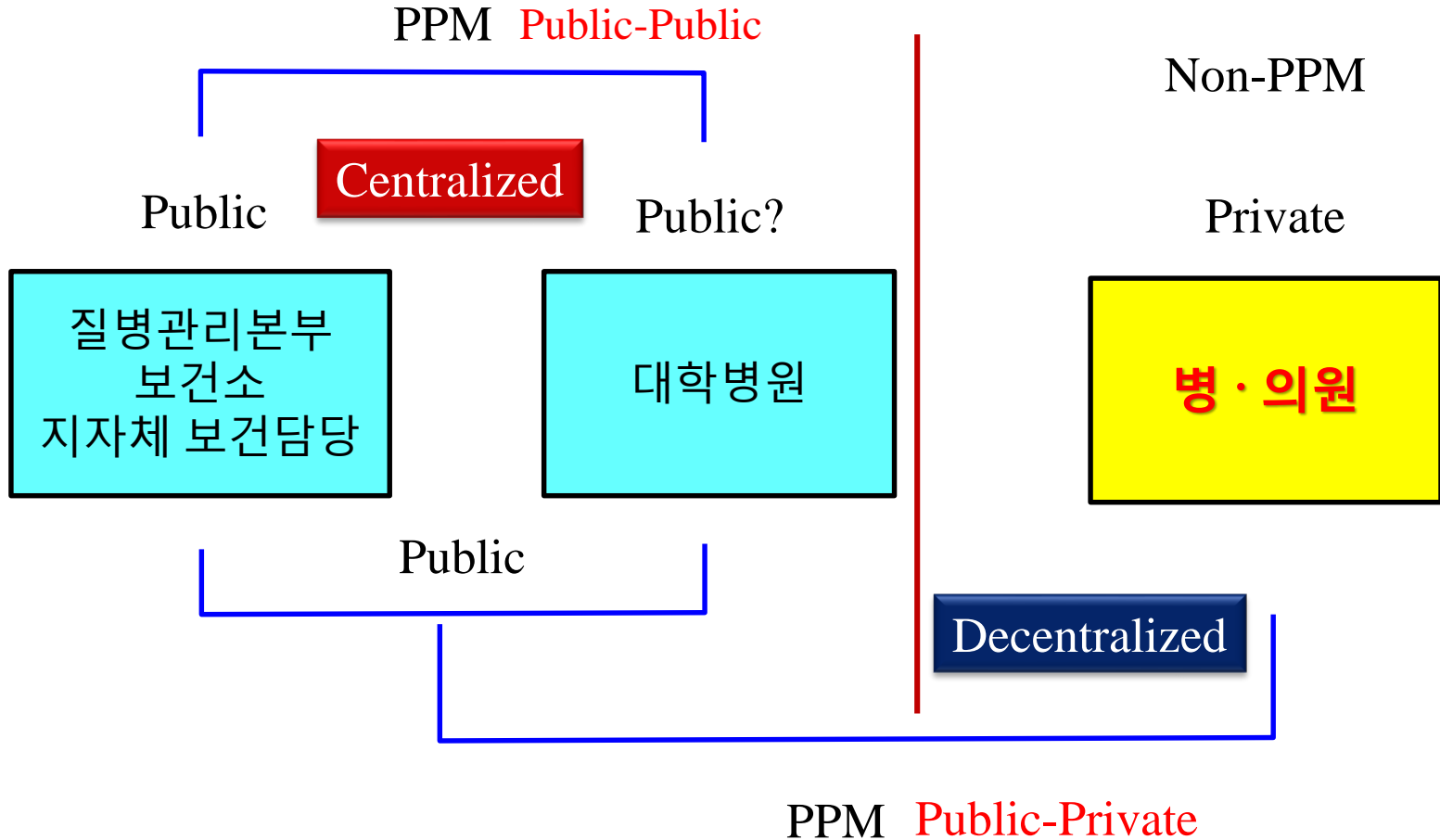


Centralized

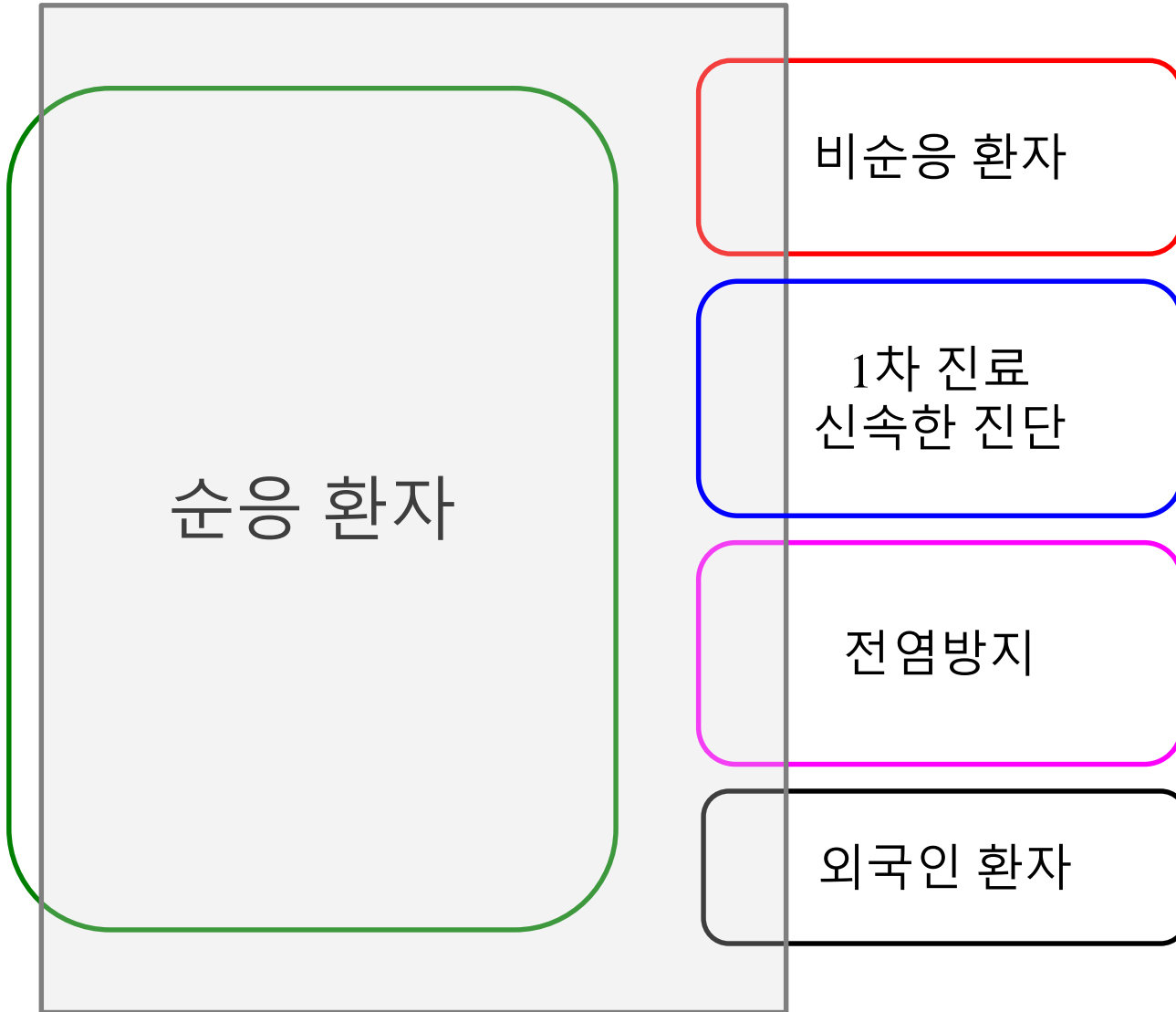


PPM 의료기관 분포, 2015

PPM, private-public or public-private?



PPM



순응 환자

비순응 환자

1차 진료
신속한 진단

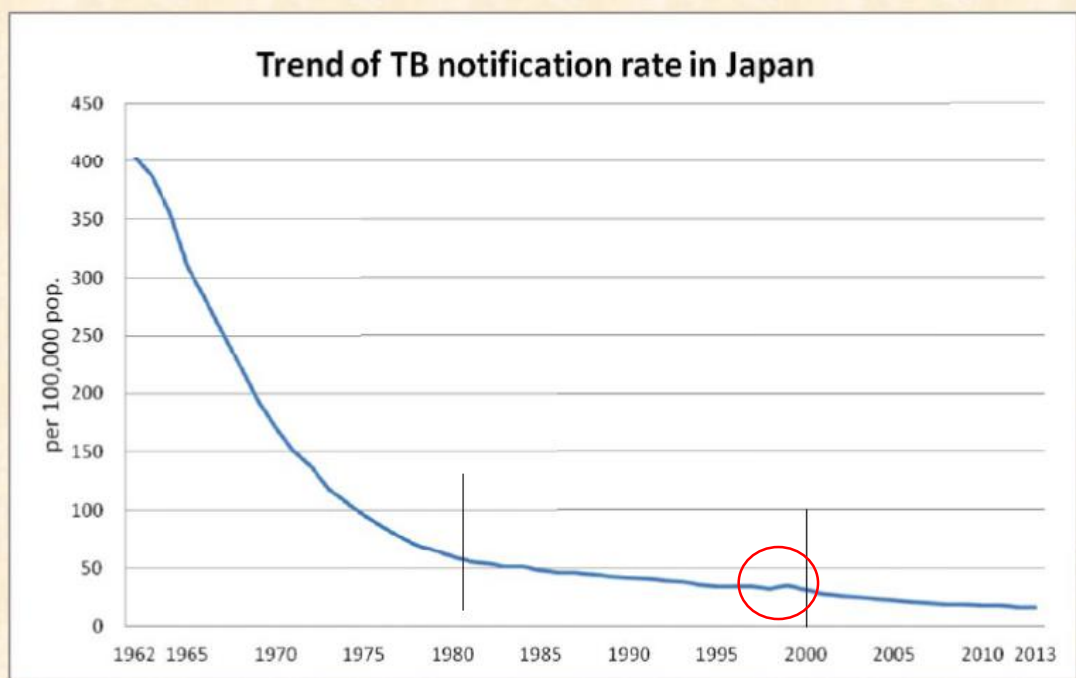
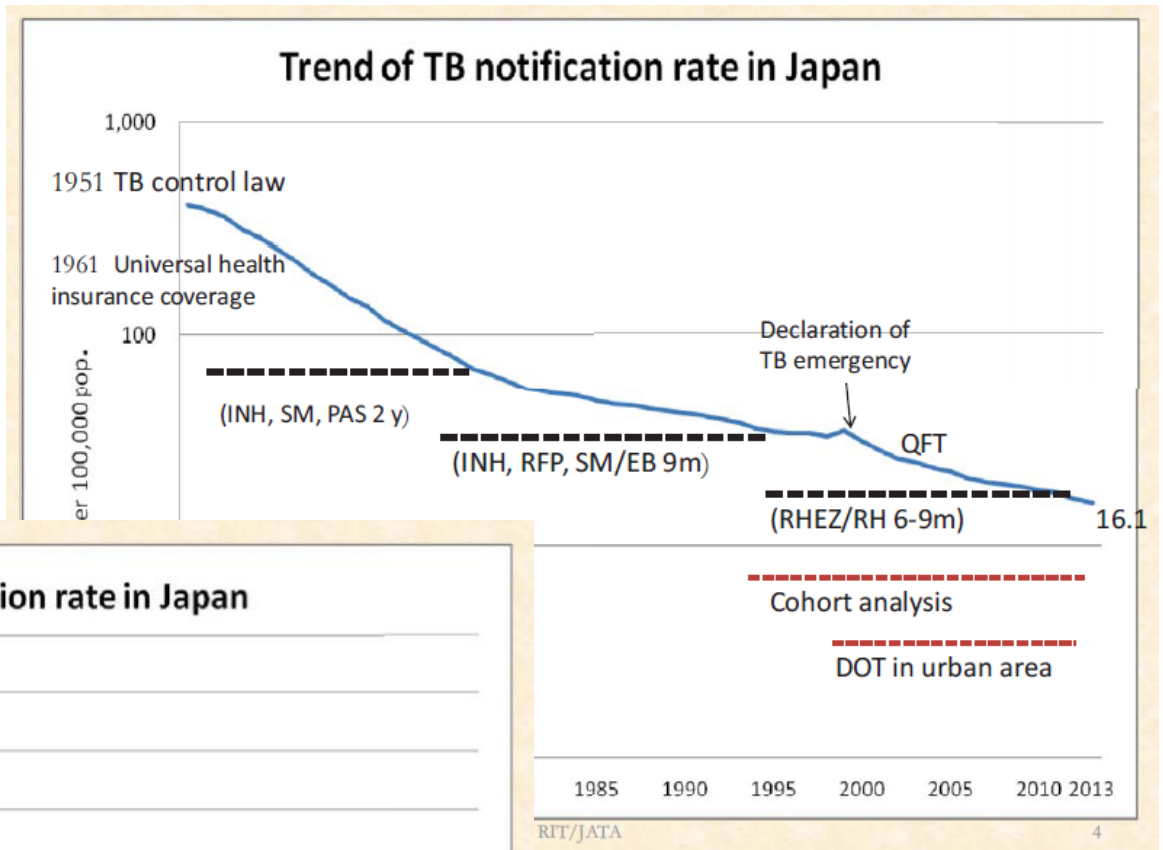
전염방지

외국인 환자

일본의 결핵 관리

- 1939, Anti-Tuberculosis Association
- 1950 결핵: ‘국가 질병’, 사망률의 15% (200명/10만명)
- 1950-1961: 전국민 의료보험
- 1952 Government-Guidelines for TB care
- Network of Public Health Center: 일반의원과의 네트워크를 형성, public health nurse
- 재정적 지원: 정부 50%, 보험 50%
- 1950 – 1970: 연간 12%씩 감소

1999년 결핵비상사태 선포



Annual reduction rate 1960s-70s:10%, 80s-90s: 3%, since 2000 : 5%

일본의 환자 관리

- Network of Public Health Center: 일반의원과 네트워크를 형성, public health nurse
- Public health center: 공중보건 간호사 가정방문, 보건지도 의뢰

Decentralized

NPO's Home Visit DOTS



PHN visits apartment of TB patients for DOTS. Also provide with nutritious food.

RIT/JATA

43

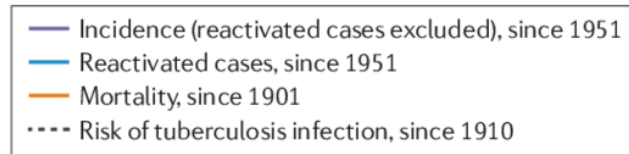
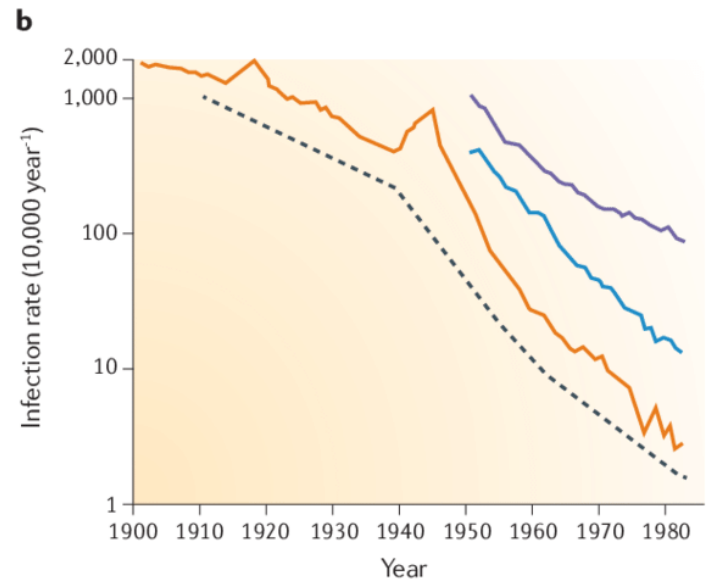
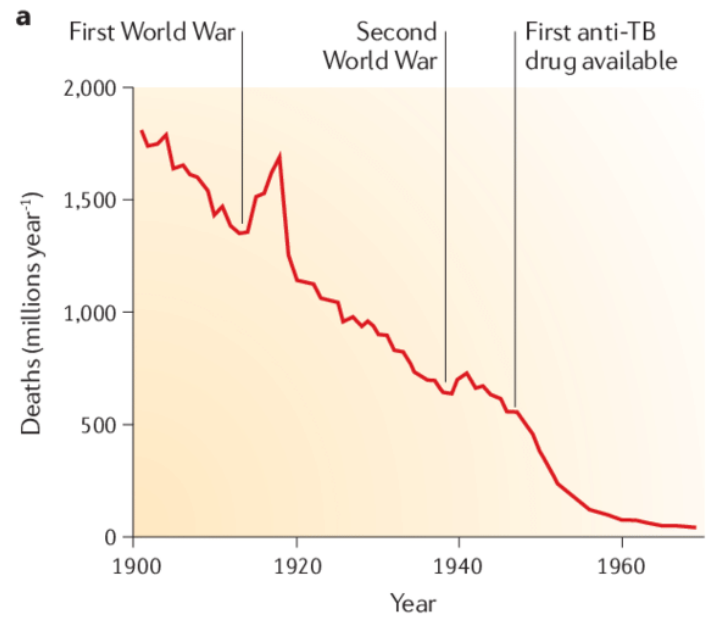


After CR was introduced, persons were explained about the findings of chest x-ray on the spot. Most of TB suspects agreed to visit medical facilities for further examination. Before, one third did not come back to obtain x-ray results.

RIT/JATA

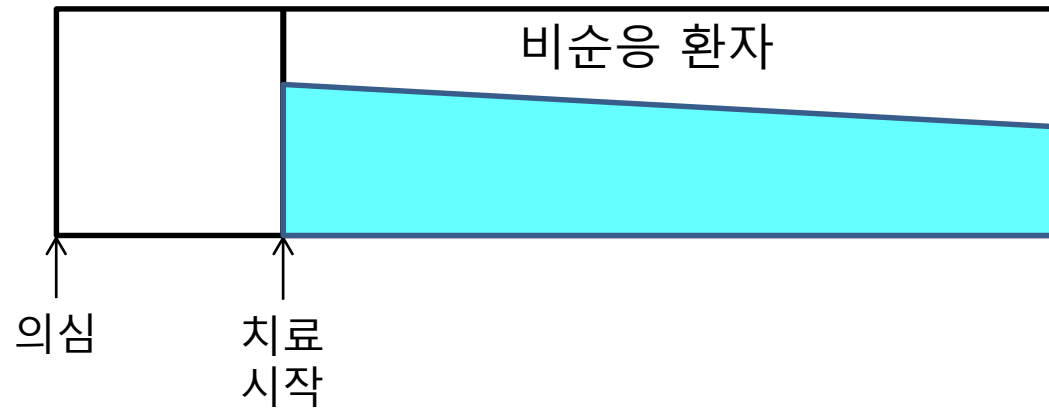
44

Early declines in TB mortality and incidence in Europe.



결핵 성적 부진의 주원인 : 치료 < 관리

발견 안된
결핵



Korea

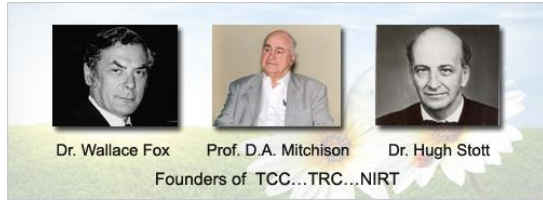
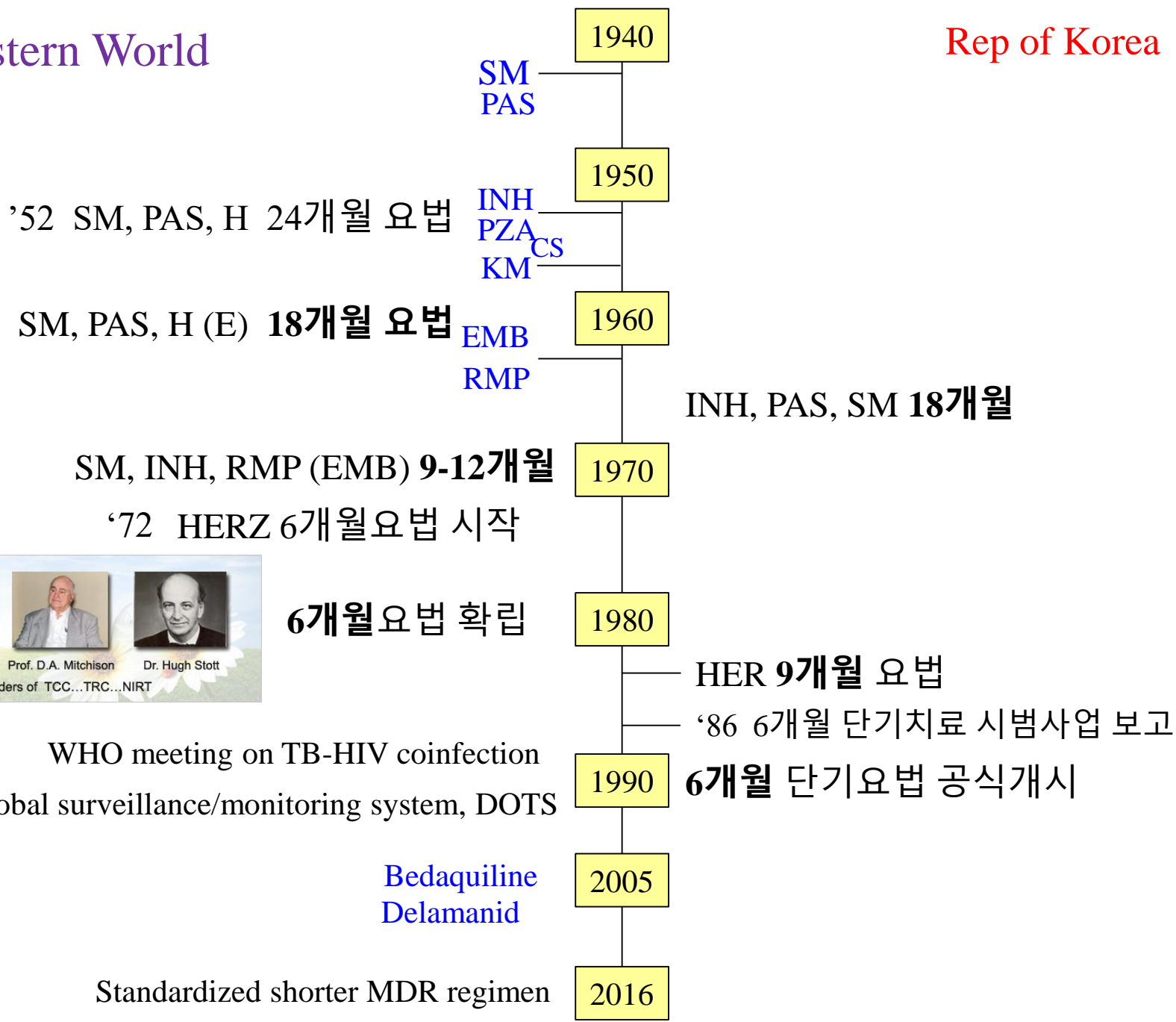
Western world

발견 안
된 결핵



Western World

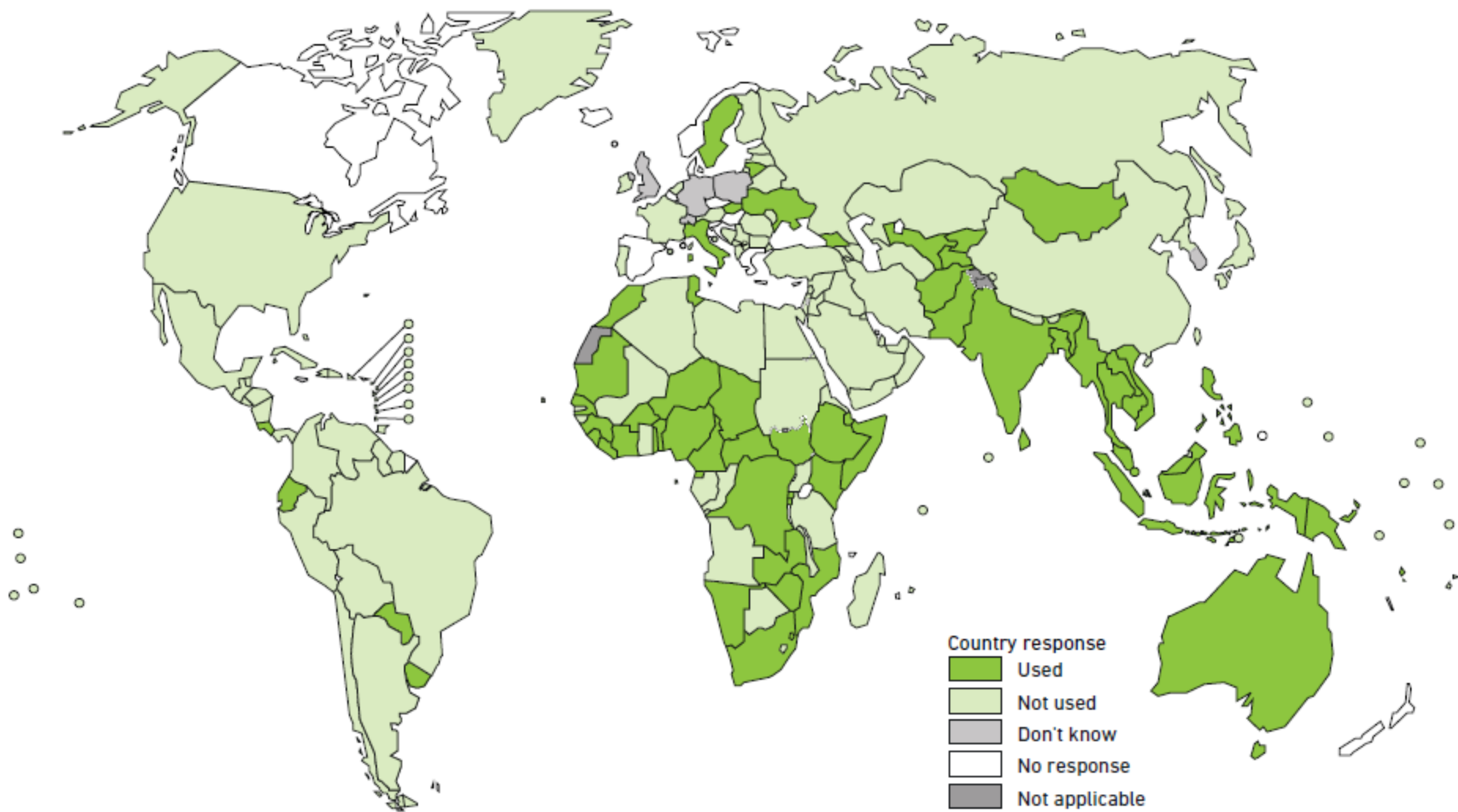
Rep of Korea



WHO meeting on TB-HIV coinfection
TB global surveillance/monitoring system, DOTS

FIG. 4.27

Countries that had used shorter MDR-TB treatment regimens by the end of 2017



Wallace Fox



- 1920 - 2010
- Medical Research Council (MRC)
- Sanatorium closed
- Combined drug regimen
- Standard 6 months therapy
- Intensive phase & Continuation phase
- Supervised treatment (DOT)

- 1953: 대한 결핵 협회 창립
- 1962: 국가 결핵 관리 사업
- 1965: Tuberculin test, BCG 접종
- 1965-1995: 총 7차 전국 결핵 실태조사
- 1990: KATRD 폐결핵 진료의 기준
- 2000: 전국 결핵 감시 체계
- 2008: PPM 사업 시작
- 2011: PPM 전국 확대
- '88, '89, '90, '92, '95, '96년 세계 크리스마스 썰 콘테스트에서 계속 1위 입상

결핵 신약

Centralized

처방 통제
(사전심사제)

내성 증가
비용 문제
향후 치료 대비 (save)

Decentralized

자율 처방

치료성공률 향상
신속한 치료
TB guideline에 부합: decentralize
일선 치료자의 역량 강화
공극적 비용 절감

적극적 사용 vs. 최소한의 투여?

결론

- 결핵 치료의 paradigm
 - 조기진단, 신속한 치료, 치료 충실도 관리
 - 생각의 전환 (open-minded, progressive)
- 결핵 관리
 - 환자 조기발견
 - 전염성 감염자 관리, 비순응자 관리
 - Decentralized system