



ДОСТИЖЕНИЕ ВСЕОБЩЕГО ДОСТУПА К БЫСТРОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ НА ТУБЕРКУЛЕЗ И ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ: ПРИНЯТИЕ ПОСЛЕДНИХ РЕКОМЕНДУЕМЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Уэйн Ван Гемерт

Технический специалист по диагностике
Партнерство «Остановить туберкулез», Женева

**Инновации в диагностике туберкулеза для искоренения ТБ к 2030 году:
Серия вебинаров Партнерства «Остановить туберкулез»**

17 июня 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

- **Недавно рекомендованные автоматизированные НААТ: соображения по внедрению**
 - **Truenat**
 - **Xpert MTB / XDR**
 - **НААТ средней сложности**
- **Расширение возможностей ТЛЧ**
- **Мультиплексирование для COVID-19 тестирования**
- **Изменения к процессам утверждения ВОЗ**

Truenat тест на ТБ и рифампицин устойчивость

Первый рекомендованный ВОЗ молекулярный экспресс-тест на ТБ и устойчивость к рифампицину, который можно проводить в периферийных условиях с минимальной инфраструктурой

- **Рекомендации ВОЗ (2020 г.):**

- У взрослых и детей с признаками и симптомами легочного ТБ Truenat MTB или MTB Plus можно использовать в качестве начального диагностического теста на ТБ скорее, чем микроскопия мазка или посев.
 - Рекомендации касаются использования теста на образцах мокроты. Не было доступных данных для оценки точности теста на различных респираторных образцах или внелегочных образцах.
 - Рекомендация распространяется на использование теста с образцами мокроты детей и ВИЧ-инфицированных.
- У взрослых и детей с признаками и симптомами ТБ легких и положительным результатом Truenat MTB или MTB Plus, Truenat MTB-RIF может использоваться в качестве первичного теста для выявления устойчивости к рифампицину.



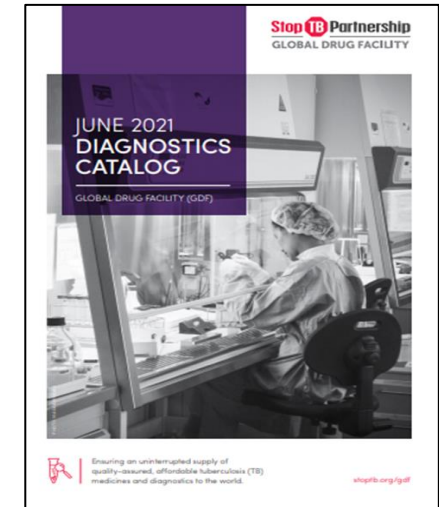
Использование Truenat в диагностических сетях

- Позиционирование по сравнению с Xpert: стране не обязательно выбирать только один тест, чтобы удовлетворить потребность в быстром тестировании.
- Truenat может размещаться на ОМП уровнях ниже, чем Xpert: питание от батареи, работа прибора и хранение реагентов при более высоких температурах
 - Размещение на более низких уровнях может расширить доступ пациентов к быстрому молекулярному тестированию на тб, децентрализовать тестирование на устойчивость к RIF, снизить потребность в поездках пациентов
 - Батареи необходимо заряжать (используя основную электрическую систему или солнечную энергию).
 - Truenat не следует рассматривать как замену существующим сетям Xpert
- Во многих странах Truenat будет позиционироваться в периферийных медицинских центрах в качестве замены микроскопии в качестве первоначального диагностического теста на ТБ
 - Сети направления образцов должны быть пересмотрены, чтобы обеспечить дальнейшее ТЛЧ



Закупки Truenat

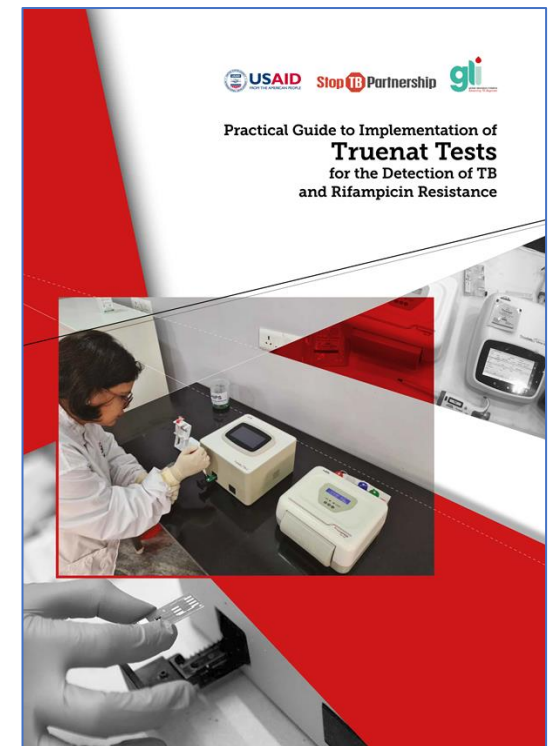
- **Цена договорная для закупок через Партнерство «Остановить туберкулез» / GDF *:**
 - Стационарное оборудование (инструмент для выделения ДНК Trueprep, анализатор ПЦР Truelab, микропринтер, микропипетка)
 - Чип-порт Uno 1 для ~ 7-9 тестов за 8-часовую смену: 10 000 долл. США
 - Чип-порт Duo 2 для ~ 15-18 тестов: 10 900 долл. (первоначально 14 000 долл.)
 - Чип-порт Quattro 4 на ~ 30-36 тестов: 18 000 долл.
 - Тесты (включает в себя предварительную обработку образцов, подготовку образцов и наборы микросхем для ПЦР)
 - МТВ и более чувствительные тесты МТВ Plus: 9 долл. США за тест
 - На каждые 100 заказанных тестов МТВ или МТВ Plus 20 тестов на устойчивость к рифампицину будут включены в заказ без каких-либо дополнительных затрат.
 - Доступны комплексные гарантийные пакеты, включая выезд на место



* Диагностический каталог GDF: <http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>

Применение Truenat

- **Практическое руководство по внедрению Truenat (Stop TB/USAID/GLI):**
http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat_Implementation_Guide.pdf
 - Предоставляет исчерпывающую информацию:
 - Как работает тест
 - Производительность теста
 - Шаги и руководство по реализации
 - Алгоритм модели
 - Примеры контрольных списков для выбора площадки и ее готовности, СОПы, журнал технического обслуживания, рабочие пособия
- **Мультиплексные возможности с использованием Truenat:**
<https://www.molbiodiagnostics.com/products-listing.php>



Хpert MTB / XDR тестирование и 10-цветные модули

- Хpert MTB / XDR определяет устойчивость к изониазиду, фторхинолонам, этионамиду, инъекционным препаратам второго ряда,
- Рекомендации ВОЗ ожидаются летом 2021 г.
 - [Быстрая коммуникация](#) в феврале 2021 года: подтверждена высокая диагностическая точность автоматизированных NAAT низкой сложности у людей с микробиологически диагностированным туберкулезом легких в выявлении резистентности к изониазиду, фторхинолонам, амикацину и этионамиду (3 исследования с участием 1605 человек)
- **Позиционирование:** в условиях высокой устойчивости к изониазиду Хpert MTB / XDR может быть позиционирован в алгоритмах как тест, который будет использоваться для всех людей, у которых обнаружен MTB-положительный результат с помощью Хpert MTB / RIF.
- **Все варианты увеличения емкости для использования картриджей MTB / XDR доступны для приобретения через GDF*:**
 - Новые 10-цветовые инструментальные системы
 - Подключение («гирляндное соединение») нового 10-цветного сателитного прибора к существующей 6-цветовой приборной системе.
 - Новые 10-цветовые инструментальные модули для замены 6-цветовых инструментальных модулей в существующей системе
 - Новые ноутбуки и настольные компьютеры с совместимыми операционными системами Windows (WIN10)

* Полный список цен в диагностическом каталоге GDF: <http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GFDDiagnosticsCatalog.pdf>

НААТ средней сложности

- В обновленные рекомендации ВОЗ (лето 2021) будут включены автоматизированные НААТ «средней сложности» для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину и изониазиду.
- Высокая пропускная способность; подойдет для централизованного тестирования

| | Abbott Realtime | Roche cobas | BD MAX | Hain Fluorotype |
|---|--|--|---|--|
| Пропускная способность при тестировании на ТБ и RIF / INH | Пакет из 96 тестов за 11,25 часа | Пакет из 96 тестов за ~ 3 часа с последующими результатами, публикуемыми каждые ~ 90 минут | Пакет из 24 тестов в течение 4 часов | Пакет из 96 тестов примерно за 2,5 часа |
| Другие тесты на мультиплексирование | SARS-CoV-2 Вирусная нагрузка ВИЧ и EID ВГВ, ВГС и т. д. | SARS-CoV-2 Вирусная нагрузка ВИЧ и EID ВГВ, ВГС и т. д. | SARS-CoV-2 Кишечные патогены, внутрибольничные инфекции и т. д. | SARS-CoV-2 неодобрено ВОЗ / SRA), внутрибольничные инфекции и т. Д.. |

См. Информационную записку STBP для получения доп. информации по каждой платформе:

http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/RIH_INH_NAATs.pdf

Сопоставление возможностей ТЛЧ с приоритетными рекомендованными схемами

- С учетом последних рекомендаций ВОЗ по лечению ЛУ ТБ, страны должны уделять первоочередное внимание созданию лабораторного потенциала для выполнения:
 - Генотипических и фенотипических ТЛЧ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам (например, левофлоксацину и моксифлоксацину)
 - Фенотипических ТЛЧ к лекарствам, рекомендованным для использования в схемах лечения МЛУ-ТБ и для которых существуют надежные методы ТЛЧ (например, бедаквилин, линезолид, клоfazимин, пипразинамид и деламанид)
- В настоящее время ВОЗ рекомендует постепенный отказ от инъекционных препаратов во всех схемах лечения и замену их бедаквилином, что делает ненужным быстрое ТЛЧ к амикацину.
- Выводы отчета STBR/MSF “Шаг вперед в борьбе с туберкулезом”, 2020 г.:
 - Подавляющее большинство опрошенных стран указывают на универсальную ТЛЧ в соответствии с определением ВОЗ от 2016 г. (ТЛЧ к рифампицину для всех; ТЛЧ к фторхинолонам среди всех устойчивых к рифампицину)
 - Однако менее четверти стран предлагают полный набор методов ТЛЧ для тестирования всех препаратов, рекомендованных для использования в схемах лечения МЛУ-ТБ и для которых существуют надежные методы ТЛЧ (только страны ВЕЦА).

Чистые лекарственные субстанции для ТЛЧ в соответствии с последними ЛУ-ТБ рекомендациями ВОЗ

Бедаквилин: бесплатно по программе реагентов NIH HIV: <https://www.hivreagentprogram.org/>

Деламанид: бесплатно через ресурсы BEI: <https://www.beiresources.org/About/BEIResources.aspx>

Пошаговые инструкции по заказу чистых лекарственных субстанций бедаквилина и деламанида см. в примечании STBP инфо: http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/BDQ_DEL_access.pdf

STBP мониторирует проблемы с доступом к чистым субстанциям бедаквилина или деламанида с помощью этих механизмов и предлагает решения

Чистые субстанции для всех других противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда, рекомендованных для ТЛЧ, **доступны в каталоге GDF.**



Одновременный, интегрированный и двунаправленный подход к тестированию ТБ и COVID-19

- Одновременный комплексный подход к тестированию на COVID-19 и ТБ должен применяться в странах с высоким бременем ТБ по следующим причинам:
 - COVID-19 и ТБ - респираторные заболевания, которые проявляются схожими симптомами кашля, лихорадки и затрудненного дыхания.
 - Наличие или история ТБ увеличивает риск заражения SARS-CoV-2, ко-инфекция ТБ увеличивает риск тяжелого протекания заболевания COVID-19, а коинфекция ТБ / SARS-CoV-2 ассоциируется с быстрым и тяжелым развитием симптомов и прогрессирование с плохими исходами для обеих болезней
 - И ТБ, и COVID-19 имеют сопутствующие заболевания или привычки поведения (недоедание, диабет, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ и т. д.), которые повышают риск обоих заболеваний.
 - Существуют платформы мультиплексного диагностического тестирования, которые могут тестировать как *Mycobacterium tuberculosis*, так и SARS-CoV-2.
 - Обе болезни требуют раннего выявления и лечения для улучшения результатов лечения пациентов и снижения передачи между контактами и внутри сообществ.

См. Информационную записку STBP/USAID о тестировании на COVID и ТБ - одновременное, интегрированное и двунаправленное: http://stoptb.org/assets/documents/covid/COVID-TB%20Testing%20Simultaneous_March%202021.pdf

Оборудование для тестирования ТБ и SARS-CoV-2 на одной платформе NAAT

| Nucleic acid amplification testing (NAAT) platform | TB NAAT is WHO-recommended | SARS-CoV-2 NAAT is on WHO Emergency Use Listing | SARS-CoV-2 NAAT is approved pursuant to emergency procedures of one of the Regulatory Authorities as defined under the GF QA Policy ⁸ |
|--|----------------------------|---|--|
| Cepheid GeneXpert | ✓ | ✓ | ✓ US FDA EUA, Health Canada/ Interim Order, Australia TGA |
| Abbott Realtime | ✓ | ✓ | ✓ US FDA EUA, Health Canada/Interim Order |
| Roche cobas 6800/8800 | ✓ | ✓ | ✓ US FDA EUA, Health Canada/Interim Order, Japan PMDA |
| BD MAX | ✓ | | ✓ US FDA EUA, Health Canada/Interim Order |
| Molbio Truenat | ✓ | Review in process | * |

Изменения в подходах ВОЗ по утверждению ТБ диагностических средств

- Исторически Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ рекомендовала диагностические средства конкретных брендов, к тому же диагностические средства не проходили преквалификацию ВОЗ.
- Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ начинает выпуск рекомендаций по классам ТБ диагностики; брендовые диагностические средства должны пройти предварительную квалификацию ВОЗ в качестве второго шага.
 - Это согласовывается с утверждением ВОЗ ТБ диагностические средства с процессами в отношении ВИЧ, малярии и других средств диагностики.
 - Подробнее здесь: <https://www.who.int/publications/m/item/public-announcement-to-tb-in-vitro-diagnostics-manufacturers>
- Предварительная квалификация ВОЗ - это длительный процесс: параллельно производители могут подавать заявки на рассмотрение Группой экспертов по диагностике Глобального фонда (ERPD).
- Список всех одобренных ВОЗ и ERPД ТБ диагностических средств, которые можно приобрести за деньги Глобального фонда:
https://www.theglobalfund.org/media/9461/psm_productsdiagnosticstb_list_en.pdf

Спасибо!



Уэйн Ван Гемерт
waynev@stoptb.org