

# A Trial of Mass Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Control

N Engl J Med 370;4 January 23, 2014

---

## EINFÜHRUNG

Tuberkulose (Tbc) weltweit häufige Todesursache: 1,4 Mio Tbc-Tote im Jahr 2011  
Tbc-Epidemie unter Minenarbeitern (MA) in südafrikanische Goldminen: HIV, Silikose, enge Lebens- und Arbeitsbedingungen  
Trotz Kontrollmassnahmen und Screening: Verschlechterung der Tbc-Epidemie wegen steigender HIV-Prävalenz (obwohl HIV-Screening und -Therapie)  
1999: 4000 Tbc-Fälle/100'000 MA; 2008: 3000 Tbc-Fälle/100'000 MA  
Studie aus den 1960ern aus Alaska: Präventive Isoniazid (INH)-Therapie führte zu einem Rückgang der Tbc-Inzidenz um 55% über 6 Jahre

## METHODIK

Studienpopulation Einschluss aller MA und Bewohner der zugehörigen Hostels  
Randomisierung: Unterteilung in Cluster gem. Tbc-Prävalenz im Jahre 2005  
Intervention Alle Arbeiter (temporär oder festangestellt) konnten teilnehmen  
- 1° Screening: Husten > 2Wo, Gewichtsverlust, Nachtschweiss, RxTx  
- positiv: Fluoreszenzmikroskopie und Kultur  
- negativ: 300 mg INH für 9 Mte und 25 mg Vit. B6.  
Monatlich. Medikamentenabgabe und Screening auf Tbc  
(Geschätzte Prävalenz latenter Tbc: 89% → kein Tuberkulintest)  
Medizinische Betreuung durch Mine Health Service (MHS)  
Baseline-Charakteristika bei ca. 1'000 Arbeiter/Cluster (Tbc-Anamnese und Risikofaktoren, Vor-RxTx)  
→ (Figur 1)  
1°-Outcome Tbc-Inzidenz: pulmonal und extrapul. (Daten über MHS, autoptisch)  
2°-Outcome Positiver Sputumkulturen, Tbc-Rate, andere Todesursache  
Adhaerenz: Pillenzählen bei Abgabe, Visiten, INH im Urin (Stichproben)  
Ausschlusskriterien: INH oder Tbc-Therapie bei Einschluss  
INH-Cluster: Alle Arbeiter die jemals INH bezogen  
Vergleich der Tbc-Inzidenz  
1. INH-Therapiedauer (9 Mte)  
2. 9-18 Monate (12 Mte Follow-up)  
3. >18 Mte

## RESULTATE

78'744 MA eingeteilt in 15 Clusters (Figur 2) →  
8 Interventions-Cluster (IC) mit 40'981 MA, mittlere Cluster-Grösse 4391 MA  
7 Kontroll-Cluster (KC) mit 37'763 MA, mittlere Cluster-Grösse 5887 MA  
13'958 MA in Ausgangsuntersuchung  
→ (Tabelle 1)  
27'126 MA in Interventions-INH-Cluster eingeschlossen, davon  
- 3'467 (12.8%) kein INH (meist aktive Tbc)  
- 23'659 MA (87,2%): 54.4% über 6 und 33.5% über 9 Monate INH bezogen

→ (Tabelle 2)

63'174 MA eingeschlossen, es kam zu 1'743 Tbc-Fällen (887 in IC, 856 in KC)

→ Inzidenz/100 Personenjahre: IC 3.02%; KC 2.95%

(Kein signifikanter Unterschied nach Anpassung an Clustervariablen)

→ Prävalenz/100 Personenjahre: IC 2.35%; KC 2.14%

Kein Unterschied bzgl. Tod jedwelcher Ursache

→ (Tabelle 3)

Direkter Effekt der Intervention bei 10'909 MA (IC 4646; KC 6263), gleiche Baseline

Während Intervention: Tbc Inzidenz IC 1.91/100 PJ; 2.77/100PJ

Tbc-Inzidenz 58% tiefer in der INH-Gruppe, schnelles Angleichen nach INH-Stopp

## DISKUSSION

Das Ziel der Studie, die Unterbrechung der Tbc-Transmission durch Tbc-Therapie für aktive, bzw. latente Tbc, je nach Screening, wurde nicht erreicht!

Es gibt Studien aus der vor HIV-Ära Studien mit präventiver INH-Therapie, aber ohne vorheriges Screening und Therapie. Bis auf eine Studie aus Alaska konnte keine signifikante Reduktion der Tbc-Inzidenz oder -Prävalenz gezeigt werden.

Ursachen für fehlenden Erfolg dieser Studie

- 58% tiefere Tbc-Prävalenz während INH-Einnahme (gleichzeitig hohe Prävalenz latenter Tbc). Verlust des Effektes nach INH-Stopp. (Ähnliche Resultate bei HIV aus Schwarzafrika)
- Unterbrechung der Tbc-Übertragung durch schnellere Diagnostik/Therapie
- Zeitliche Verschiebung bei Einschluss (abh. von Cluster-Grösse) und somit nicht simultane Einnahme des INH → Reinfizierung?
- Hohes Übertragungsrisiko untertage
- Weitere Faktoren (spekulativ)
  - Hohe HIV-Prävalenz → ART, Verbesserung des Zugangs
  - Hohe Prävalenz von Silikose → Staubkontrolle

Limitationen

- Unklare HIV-Prävalenz (nicht gemessen)
- Relativ wenige Cluster → Limitation der statistischen Power
- Unterschiedliche Tbc-Kontrollprogramme je nach Minen.

Ziele/Vorschläge

- Kontrolle der Faktoren für zusätzliche Vulnerabilität für Tbc: HIV, Silikose
- Möglichst schnelle Diagnostik und Therapie
- INH-Prophylaxe für Pat. mit hohem Tbc-Risiko: HIV, Silikose

Legende:

MA = MinenArbeiter; Tbc = Tuberculose; INH = Isoniazid; MHS = Mine Health Service;

IC = IntervtionsCluster; KC = KontrollCluster; PJ = PersonenJahre