

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Sterling et al., NEJM, Vol 365, No 23, December 8, 2011

Einleitung

- 5-10% Patienten mit latenter TB entwickeln aktive TB
- Standardbehandlung: 9 Monate INH → 69-93% Wirksamkeit (Problem häufig nicht Kompletierung Th!)
- Alternativ mit Rifampicin+Pyrazinamid über 2 Monate wegen Toxizität nicht empfohlen
- Komb.therapie Rifapentine +INH : kleinere Studien bei HIV-positiven Patienten zeigen möglichen Benefit
- Rifapentine: Rifamycin-Derivat mit langer HWZ, nicht in CH erhältlich
Rifapentine-INH für Konsolidationsphase zugelassen, aber für latente TB off-label.

Methoden

- Prospektive, open-label, random. Multizenterstudie 6/2001-2/2008 (USA, Canada, Brasilien, Spanien)
- 2 Gruppen:
 - Kombinationsgruppe: Rifapentine 900mg und Isoniazid 15-25mg/kgKG 1x/Woche als DOT
 - INH-Gruppe: Isoniazid 5-15mg/kgKG, max. 300mg 1x/Tag, selbstständige Einnahme
- Einschluss: Patienten ≥2Jahre und Hochrisikopatienten für Progression latente TB in aktive TB: enger Kontakt mit Kultur-positiver TB in den letzten 2Jahren plus Mantoux-Test positiv; dokumentierte Konversion Mantoux-Test; HIV-Infektion und positiver Mantoux-test oder enger Kontakt mit TB-Patient; positiver Mantoux-test und postspezifische Veränderungen im Rx-Thorax
- 1° Endpunkt: Kultur-positive TB (bei Personen ≤18Jahre auch klinischer Verdacht auf aktive TB)
2° Endpunkte: Kompletierung resp. Abbruch Therapie, Todesfälle, Resistenzen
- Statistik: Non-inferiority-Design (absoluter Unterschied <0.75%), für 80% Power 3200 Patienten pro Gr.
Modified Intention-to-treat Analyse: alle eingeschlossenen Pat., welche Einschlusskriterien erfüllt haben
Per-Protocol-Analyse: alle eingeschlossenen Patienten, die Therapie beendet haben

Resultate

- 7731 Patienten eingeschlossen und randomisiert in 2 gleich grosse Gruppen → *Demographie Tab 1*
- 1° Endpunkt: TB (modified-intention to treat Analyse, resp per-protocol Analyse) → *vgl Tab 2 und Figur 1*
 - **Kombinationsgruppe: 0,19%** (7/3986), resp. 0,13% (4/3272)
 - **INH-Gruppe: 0,43%** (15/3745), resp. 0,32% (8/2585)
 - 384 Patienten ≤ 2 Dosen Kombinationstherapie oder ≤ 30 Tage INH: TB bei 4/382 (1,64%)
- 2° Endpunkte:
 - Kombinationsgruppe häufiger Therapie abgeschlossen als INH-Gruppe (82,1% vs. 69%, p<0,001)
 - Nebenwirkungen: *Tabelle 3*
Kombinationsgruppe weniger häufig unerwünschte Nebenwirkungen, weniger häufig Hepatotoxizität (0,4% vs. 2,7%, p<0,0019); häufiger Medikamenten-assoziierte Nw (8,2% vs. 5,5%, P<0,001), häufiger Hypersensitivität (2,9% vs. 0,4%, p<0,001); häufiger stop Therapie wegen schweren Nebenwirkungen (4,9% vs. 3,7%, p=0,009), kein Unterschied bezüglich Todesfälle
 - Risikofaktoren für TB: → *Tabelle 4*
Rauchen, HIV-Infektion, tiefer BMI
In Multivariat-Analyse Komb.therapie geringeres Risiko für TB (HR 0,38; 95%CI 0,15-0,99; p=0,05)
 - Resistenzen: 2 INH-Resistenzen (INH-Gruppe), 1 Rif-Resistenz (Komb.gruppe bei HIV-Patient)

Diskussion

- **Kombinationstherapie mit Rifapentine und INH 1x/Woche für 3 Monate als DOT ist gleich wirksam wie INH 1x/Tag für 9 Monaten selbstständig eingenommen**
→ Empfehlung CDC (MMWR 2011, Dec 9; 60:1650)
- Komb.gruppe häufiger Kompletierung der Therapie: DOT verbessert Compliance, kürzere Th.dauer
- Komb.gruppe akzeptables Nebenwirkungsprofil: weniger Hepatotoxizität, aber häufiger Hypersensitivität
Cave Interaktionen → Monitoring
- Limitationen: Non-Inferiority Unterschied mit 0,75% hoch angesetzt, keine Placeborgruppe, wenig HIV-Patienten eingeschlossen
- offene Fragen: Kosteneffektiv? Vergleich zu 4 Monate Rifampicin? Benefit in Ländern mit hoher TB-Inzidenz? Stellenwert bei HIV-Patienten? Resistenzen Rifapentine?