

Vier maanden rifampicine versus negen maanden isoniazide voor de behandeling van latente tuberculose?

Referentie

Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1714283

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Klinische vraag

Hoe werkzaam en veilig is een schema van 4 maanden rifampicine in vergelijking met een schema van 9 maanden isoniazide voor de behandeling van een latente tuberculose-infectie bij een volwassene?

Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft wereldwijd ambitieuze doelen vooropgesteld en schuift de 'END TB'-strategie naar voren om tegen 2035 het aantal sterfgevallen door tuberculose in te dijken met 95% en de incidentie met 90% te verminderen ten opzichte van de percentages van 2015 (1). Een latente tuberculose-infectie behandelen om actieve tuberculose te voorkomen, is een van de hoekstenen van de strategie om de ziekte uit te roeien. Onbehandeld lopen niet-hiv-patiënten met een latente tuberculose-infectie immers een risico van 5 tot 10% om tijdens hun leven actieve tuberculose te ontwikkelen (2). Naar schatting heeft ongeveer een vierde van de wereldbevolking een latente tuberculose-infectie (3).

Het spreekt voor zich dat veiligheid ('primum non nocere') en therapietrouw de belangrijkste factoren zijn wanneer men een nieuw behandelingsschema voor een latente tuberculose-infectie overweegt. Uit een meta-analyse van 2016 van 58 studies met in totaal 748 572 deelnemers bleek dat 60% van de studiepoulatie de behandeling had voltooid (4). Enkele observationele studies suggereren een lager risico op hepatotoxiciteit en een betere therapietrouw met een schema van 4 maanden rifampicine ten opzichte van 9 maanden isoniazide (5,6). Om meer overtuigend bewijs te bekomen, verrichtten de auteurs van het in deze duiding besproken artikel een gerandomiseerde fase 3-studie die de werkzaamheid, therapietrouw en ongewenste effecten van 2 behandelingsschema's bij volwassenen vergeleek.

Samenvatting

Studiepopulatie

- inclusiecriteria: volwassenen van minstens 18 jaar met een positieve tuberculinehuidtest (induratie ≥ 5 mm in geval van hiv of wanneer een behandeling met TNF-remmers gepland is; in andere gevallen ≥ 10 mm), een positieve IGRA-test (interferon-gamma-release assay) indien een behandeling met isoniazide door de zorgverlener aanbevolen wordt of bij vermoeden van een tuberculose-reativatie volgens de ATS- en Canadese standaardcriteria voor tuberculose; vóór randomisatie: klinisch onderzoek met RX-thorax om actieve tuberculose uit te sluiten
- exclusiecriteria: contacten met een persoon met tuberculose van wie bekend is dat hij/zij resistent is tegen rifampicine of isoniazide; hiv-patiënten onder antiretrovirale middelen waarvan de werkzaamheid afneemt wanneer ze gecombineerd worden met rifampicine; zwangere vrouwen; elke behandeling met bekende interacties voor rifampicine of isoniazide; patiënten die al chemoprophylaxe krijgen voor een latente tuberculose-infectie; actieve

tuberculose, voorgeschiedenis van allergie of intolerantie voor isoniazide of een antibioticum uit de familie van de rifamycines (rifabutine, rifampicine, rifapentine)

- inclusie van 6 063 patiënten van de 16 907 patiënten die mogelijk geschikt zijn voor deelname; 9 rekruteringscentra; bijkomende inclusie van de 847 patiënten die ook deelnamen aan de eerdere fase 2-studie omwille van dezelfde methodologie als in de fase 3-studie; hetzij 6 910 patiënten in totaal.

Studieprotocol

Open-label multicenter RCT met gecentraliseerde randomisatie per blok van variabele grootte (2-8) gestratificeerd per centrum, toewijzing 1:1; centra in Australië, Benin, Brazilië, Canada, Ghana, Guinee, Indonesië, Saoedi-Arabië en Zuid-Korea

- controlearm: isoniazide 5 mg/kg (max. 300 mg per dag) gedurende 9 maanden (270 doses) plus pyridoxine
- interventiearm: rifampicine 10 mg/kg (max. 600 mg per dag) gedurende 4 maanden (120 doses)
- maandelijkse follow-up tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en vervolgens (minimaal) om de 8 weken
- follow-up na behandeling (al dan niet voltooid) tot 28 maanden na randomisatie
- de behandeling werd als voltooid beschouwd als ten minste 80% van de doses werd genomen, omdat met isoniazide het totale aantal ingenomen doses de belangrijkste bepalende factor is in de preventie van tuberculose (7)
- bij elk follow-upbezoek: vraaggesprek en lichamelijk onderzoek om eventuele ongewenste effecten op te sporen; gradatie van de ongewenste effecten: van graad 1 tot 5 afhankelijk van de ernst ervan (5 staat voor overlijden).

Uitkomstmeting

- vooraf gespecificeerde non-inferioriteits- en superioriteitsanalyse van het rifampicineschema ten opzichte van het isoniazideschema
- primair eindpunt: preventie van actieve tuberculose in de follow-upperiode van 28 maanden na randomisatie
- secundaire eindpunten: klinische diagnose van actieve tuberculose per 100 persoonjaren, ernstige ongewenste effecten (3-5 = ernstig, levensbedreigend of overlijden), graad van voltooiing van de behandeling
- 6 800 patiënten nodig voor een statistisch power van 90% om de non-inferioriteit van het rifampicineschema aan te tonen ten opzichte van het isoniazideschema, en voor een power van ten minste 80% om de superioriteit van de werkzaamheid van het rifampicineschema aan te tonen ($p < 0,05$)
- per-protocolanalyse (met een non-inferioriteitsmarge van 0,75% over 28 maanden voor de cumulatieve incidentie) en gemodificeerde intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- 5 744 van de 6 063 gerandomiseerde patiënten in deze fase 3-studie (94,7%) voltooiden de follow-up van 28 maanden
- bij toevoeging van de fase 2-studie (dezelfde methode) had slechts 7,9% van de patiënten in de gemodificeerde intention-to-treatpopulatie de follow-up van 28 maanden niet voltooid
- het verschil in de percentages van bevestigde actieve tuberculosegevallen (positieve kweken) of klinisch vermoeden bedroeg per protocol -0,02 gevallen (met een 95% BI van -0,33 tot 0,29) per 100 persoonjaren in het voordeel van rifampicine, hetgeen resulteert in een 95% BI van -0,77 tot 0,68 (voor cumulatieve incidentie over 28 maanden); dit is onder de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge
- in de gemodificeerde intention-to-treatpopulatie was het aantal bevestigde of klinisch vermoede gevallen van actieve tuberculose (positieve kweken) vergelijkbaar (0,10 gevallen per 100 persoonjaren in de rifampicinearm en 0,11 gevallen per 100 persoonjaar in de isoniazidearm, met een 95% BI van -0,54 tot 0,51 voor cumulatieve incidentie over 28 maanden)

- het voltooiingspercentage van chemoprophylaxe lag significant hoger in de rifampicinearm (78,8% versus 63,2%; met een 95% BI van 12,7 tot 14,4; $p < 0,001$)
- inzake de ongewenste effecten met ernstgraad 3-5 die leidden tot het staken van de behandeling: 1,6% in de rifampicinearm en 2,7% in de isoniazidearm (-1,1%, met een 95% BI van -1,8 tot 0,4)
- inzake de hepatotoxiciteit: 0,3% in de rifampicinearm en 1,7% in de isoniazidearm (-1,4%, met een 95% BI van -1,8 tot -0,9).

Besluit van de auteurs

Een chemoprophylaxe bestaande uit 4 maanden rifampicine (600 mg/dag) is niet inferieur aan 9 maanden isoniazide (max. 300 mg/dag) voor de preventie van actieve tuberculose. De therapietrouw was aanzienlijk beter in de rifampicinearm en ook het percentage ongewenste effecten van graad 3 tot 5 was aanzienlijk lager dan in de isoniazidearm.

Financiering van de studie

Canadian Institute for Health Research en Australian National Health and Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de 29 auteurs melden dat ze een beurs ontvingen van de overheidsinstellingen die de studie financierden. Geen andere belangenvermenging gerapporteerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Van de 6 859 op de 6 910 deelnemers die men zowel voor de fase 2- als voor de fase 3-studie includeerde voor de gemodificeerde intention-to-treatanalyse, heeft slechts 7,9% de follow-up van 28 maanden niet voltooid. Het grote aantal deelnemers maakt het mogelijk om met een statistische power van 90% de non-inferioriteit van het rifampicineschema en met een statistische power van 80% de superioriteit van het rifampicineschema te bevestigen.

De sterke punten van de methodologie zijn:

1. 5 gevallen van actieve tuberculose in elke arm met microbiologische bevestiging van 1 geval in de isoniazidearm en van 3 in de rifampicinearm; mogelijke observatiebias (8) voor klinische diagnose, maar het gaat hier slechts om 4 gevallen in de isoniazidearm en 2 in de rifampicinearm, niet significante resultaten
2. multicenterstudie (9 landen), hetgeen de externe validiteit verhoogt
3. studie op basis van een grote steekproef
4. hoog follow-uppercentage.

De zwakke punten van de methodologie zijn:

1. open-label-RCT, alleen een dubbelblinde studieopzet garandeert dat de patiënt de aard van zijn behandeling niet kent en dat de arts/beoordelaar de kwaliteit van de zorg, de monitoring van de ongewenste effecten en de evaluatie van de behandelingen niet kan beïnvloeden; nochtans wordt de keuze voor deze onderzoeksopzet deels goed gemaakt door de randomisatie, het gebruik van een objectief primair eindpunt en het betrekken van een externe commissie voor de evaluatie (9)
2. de therapietrouw is gebaseerd op de rapportering door patiënten en het tellen van de tabletten
3. de clinicus moet bij het veralgemenen van de resultaten in het achterhoofd houden dat de prevalentie van hiv laag was; een van de exclusiecriteria was inderdaad hiv behandeld met antiretrovirale middelen die de werkzaamheid van rifampicine verminderen
4. het lage percentage actieve tuberculose in de studiepopulatie met een latente tuberculose-infectie, wat mogelijk niet overeenkomt met de realiteit in de landen die betrokken waren in de studie.

Interpretatie van de studiegegevens

Deze RCT voegt extra bewijs toe aan de observationele studies die de voordelen van een korter behandelingsschema suggereren bij een latente tuberculose-infectie (5,6). In de rifampicinearm waren er bovendien minder ernstige ongewenste effecten en was er minder sprake van hepatotoxiciteit.

Een follow-upperiode van 28 maanden weerspiegelt de realiteit omdat, eenmaal geïnfecteerd, de persoon een hoger risico heeft om tuberculose te ontwikkelen tijdens de eerste twee jaar, ook al blijft een extra risico in het verdere leven bestaan (10).

Besluit van Minerva

De methodologische kwaliteit van deze multicenter, open-label-RCT is behoorlijk dankzij het gebruik van objectieve eindpunten en het betrekken van externe beoordelaars. Ze toont dat 4 maanden rifampicine niet inferieur is aan 9 maanden isoniazide. Wat de secundaire eindpunten betreft, moet worden opgemerkt dat een behandeling van 4 maanden rifampicine resulteert in een betere therapietrouw en dat het veiligheidsprofiel op het vlak van ernstige ongewenste effecten in het voordeel van rifampicine spreekt.

Voor de praktijk

De WHO geeft artsen aanbevelingen voor de aanpak van latente tuberculose (3).

Deze RCT bevestigt en onderbouwt het bewijs uit observationele studies dat een korter behandelingsschema met rifampicine alleen of met rifapentine-isoniazide voordelen biedt ten opzichte van een langer behandelingsschema met isoniazide alleen (5,6,11).

De werkzaamheid van een chemoprophylaxe met 4 maanden rifampicine is niet inferieur aan de werkzaamheid van een chemoprophylaxe met 9 maanden isoniazide. De rifampicinearm toonde een betere therapietrouw en een significant beter veiligheidsprofiel. In de dagelijkse praktijk zijn deze twee factoren van groot belang.

Isoniazide is nog steeds de eerste keuze voor patiënten met een voorgeschiedenis van intolerantie voor rifamycine, mogelijke interacties met andere geneesmiddelen of na blootstelling aan een rifampicineresistent mycobacterium. Voor de chemoprophylaxe in geval van een latente tuberculose-infectie lijkt het advies van een specialist verstandig.

Een laatste aspect dat onder de loep moet worden genomen, zijn de relatieve kosten van deze behandelingen. In België kost (begin 2020) rifampicine in een dosis van 600 mg/dag gedurende 120 dagen € 159,95, waarvan het remgeld € 42,75 bedraagt, terwijl isoniazide in een dosis van 300 mg/dag gedurende 270 dagen minstens € 165,06 kost (volledig terugbetaald).

Referenties zie website