

Efficacia della terapia combinata con isoniazide e rifampicina per il trattamento dell' infezione tubercolare latente in bambini ed adolescenti

Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group, Tuberculosis Trials Consortium

Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifampentine and isoniazid

JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):247-55

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio clinico di non inferiorità, randomizzato multicentrico in aperto che valuta la sicurezza e l'efficacia di una terapia combinata con isoniazide e rifampicina della durata di 3 mesi nei confronti della tradizionale terapia con isoniazide per 9 mesi, per l'infezione tubercolare latente.

Popolazione

Coorte di 1058 soggetti, fra 2 e 17 anni (296 2-4aa, 539 <12 aa) con infezione tubercolare latente, arruolati in 29 studi effettuati in Canada, Stati Uniti, Brasile, Hong Kong (Cina) e Spagna [(23 studi del *Tuberculosis Trials Consortium* (TBTC) e 6 dell' *International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group* (IMPAACT)]. I soggetti sono stati assegnati ad uno dei due trattamenti mediante randomizzazione semplice. 905 sono stati ritenuti eleggibili per valutare l'efficacia, 1032 sono stati ritenuti eleggibili per valutare la sicurezza.

Intervento

1 dose alla settimana per 3 mesi (totale di 12 dosi) di Rifampicina + Isoniazide somministrate con supervisione da parte di una figura sanitaria professionale. Il trattamento è stato considerato completato nel caso di assunzione di almeno 11 dosi.

Controllo

1 dose al giorno per 9 mesi (totale 270 dosi) di Isoniazide somministrata senza supervisione, ma con controlli mensili. Il trattamento è stato considerato completato nel caso di assunzione di almeno 240 dosi.

Outcomens/Esiti

Obiettivo primario: confrontare la sicurezza dei due trattamenti preventivi. Sono stati confrontati i tassi di interruzione del trattamento avvenuti a causa di eventi avversi, tossicità di grado da 1 a 4 e morte per qualsiasi causa. Gli eventuali eventi avversi sono stati ricercati fino a 60 giorni dopo la somministrazione dell' ultima dose.

Obiettivo secondario: valutare in termini di non inferiorità l'efficacia della profilassi combinata rispetto a quella con solo Isoniazide. La diagnosi di malattia tubercolare entro i 33 mesi dall' arruolamento è stata la principale misura per testare l'efficacia del trattamento.

cia del trattamento.

Tempo

Arruolamento dall' 11 giugno 2001 al 17 dicembre 2010. Follow-up fino al 5 settembre 2013. Follow-up per l' eventuale evoluzione in TBC di 33 mesi, con controlli ogni 3 mesi fino a 21 mesi dopo l'arruolamento, in seguito ogni 6 mesi.

Risultati principali

Dei 471 randomizzati nel gruppo terapia combinata, 415 (88.1%) hanno completato il trattamento, contro 351 (80.9%) dei 434 del gruppo che hanno assunto solo Isoniazide ($P = 0.003$). Le interruzioni nei due bracci, attribuite ad evento avverso, sono state pari a 1.7% nel gruppo doppia terapia e a 0.5% nel gruppo che ha assunto isoniazide, differenza non significativa, rientrante nel range di equivalenza stabilito a priori (IC 95% della differenza dei tassi tra i due gruppi: 2.6 - 0.1) Per quanto riguarda il tipo di evento avverso, dei 539 randomizzati nel gruppo doppia terapia, 3 (0.6%) hanno presentato eventi avversi di grado 3 contro 1 (0.2%) dei 493 del gruppo trattato solo con Isoniazide. Nei due bracci non si è verificata alcuna epatotossicità, nessun evento avverso di grado 4 o decesso attribuibile alla terapia. Non è stata rilevata tubercolosi nel gruppo che ha assunto doppia terapia, mentre sono stati diagnosticati 3 casi nel gruppo trattato solo con Isoniazide. La differenza di efficacia della profilassi nei due bracci risulta pari a - 0.74%, inferiore al margine stabilito (0.75%) come criterio di non-inferiorità di efficacia.

Conclusioni

Per la prevenzione di tubercolosi, il trattamento per tre mesi con profilassi combinata, somministrata con diretta osservazione in bambini e adolescenti affetti da infezione tubercolare latente, è risultato efficace tanto quanto il trattamento per 9 mesi solo con Isoniazide somministrata senza supervisione. Il gruppo con somministrazione di doppia terapia ha presentato un più alto indice di completamento della cura e si è dimostrato sicuro.

Altri studi sull' argomento

Uno studio di metanalisi¹ ha rilevato che la profilassi con Isoniazide riduce del 59% il rischio di sviluppare tubercolosi in soggetti di 15 anni o più giovani. È stata rilevata necessità di ul-

teriori studi in bambini inferiori ai 2 anni e in quelli affetti da infezione HIV. Un ulteriore studio² ha dimostrato l'equivalenza costo-beneficio per la prevenzione della tubercolosi tra terapia con Isoniazide somministrata per 6 mesi o per 9 mesi. Più frequenti reazioni avverse, in particolare forme simil-influenzali, sono state riscontrate nella profilassi combinata Isoniazide/Rifapentina rispetto a quella con solo Isoniazide³. Una revisione della *Cochrane Infectious Diseases Group*⁴ ha valutato RCT relativi ad adulti e bambini con tubercolosi latente, HIV negativi, trattati con sola rifampicina o rifamicina in combinazione con INH, paragonati al trattamento con sola INH per 6 o 9 mesi. Sono stati inclusi 10 studi per un totale di 10.717 soggetti (adulti e bambini) con un follow-up tra 2 e 5 anni. La profilassi con la sola rifampicina per più brevi periodi non ha dimostrato una più alta frequenza di TBC attiva rispetto alla sola INH per più lungo tempo. Il completamento della profilassi è probabilmente più alto e gli eventi avversi meno frequenti con il trattamento più breve a base di Rifampicina. La combinazione di Rifampicina e INH non offre vantaggi rispetto alla più lunga profilassi con sola INH. La combinazione di Rifampicina con Pirazinamide è associata a una maggior frequenza di eventi avversi. La somministrazione settimanale di Rifapentina e INH ha prodotto un maggior completamento della profilassi, una minor tossicità epatica, ma è più probabile la sua interruzione dovuta a eventi avversi.

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma l'efficacia della profilassi con solo isoniazide per 9 mesi. Evidenzia altresì che una profilassi più breve e più controllabile (isoniazide e rifapentina per 3 mesi) ottiene gli stessi risultati ma migliora la compliance.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i criteri di inclusione, di esclusione e i tempi sono stati ben definiti. Un bias di selezione potrebbe derivare dal fatto che il reclutamento è cambiato nel corso dello studio,

essendo stato esteso ai bambini di età inferiore ai 12 anni in un secondo momento, dopo la conclusione degli studi di farmacocinetica, con conseguente sbilanciamento di questa fascia d'età. Per l'analisi statistica gli autori hanno stabilito chiaramente e a priori i cut-off per la sicurezza e per la non inferiorità. È stata condotta una analisi per intention to treat. È stata utilizzata una randomizzazione semplice, ma nell'analisi è stata valutata la differenza nelle caratteristiche demografiche dei due gruppi di trattamento, risultati sbilanciati per età e sesso. Lo studio è in aperto, ma la diagnosi di tubercolosi nel follow-up viene fatta in cieco da tre esperti indipendenti.

Conflitto di interesse: viene dichiarato che la Sanofi, ditta produttrice del farmaco Rifapentina, ha fornito finanziamenti e sponsorizzazioni, anche se non ha avuto alcun ruolo nel disegno e conduzione dello studio, nella raccolta, analisi ed interpretazione dei dati e nell'elaborazione e pubblicazione dello studio.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla nostra. L'accertamento da noi viene però effettuato quasi solamente attraverso il dipartimento di prevenzione. In Italia la Rifapentina non è reperibile, oltre che difficilmente dosabile nel bambino.

1. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014;20;14:91
2. Pina JM, Clotet L, Sala MRet al. Is isoniazid for 6 months more cost-effective than isoniazid for 9 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:768-73
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):527-35.
4. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 5;7:CD007545