

Update on OI Treatment and Prevention: New Guideline 2020

Ploenchai Chetchotisakd, MD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Khon Kaen University

What's new in 2020 OI Guideline?

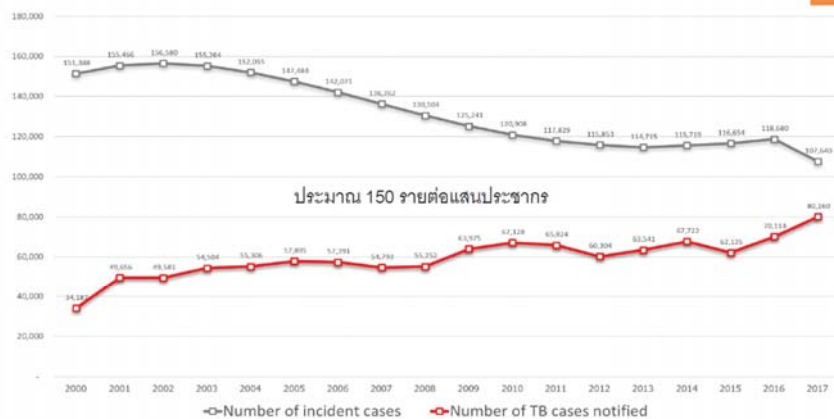
Major changes

- Tuberculosis
 - LTBI
 - ARV in TB patients
 - Time of initiation of ART
- Cryptococcosis
 - Treatment
 - Management of ICP

Minor changes

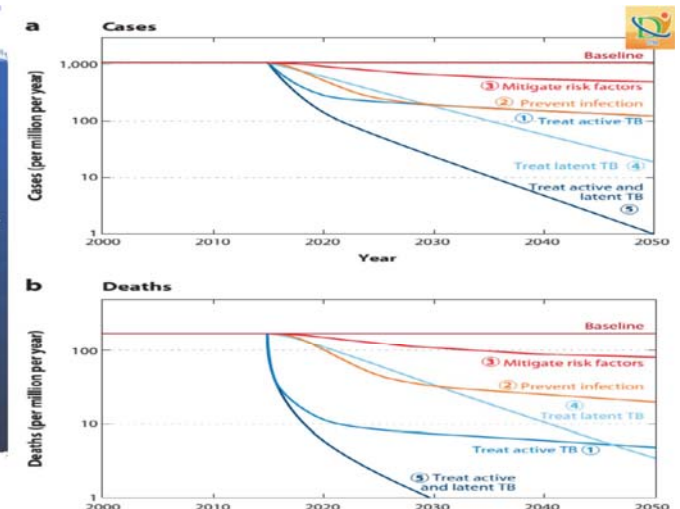
- Primary prophylaxis
 - Cryptococcosis
 - Talaromycosis
 - Histoplasmosis
 - MAC
- Toxoplasmosis
 - Alternative treatment
- MAC
 - Recommended treatment

รายงานผู้ป่วยวัณโรคในไทย



สำนักงานโรค ควบคุมโรค

Estimate number of reduction



WHO Latent Tuberculosis Infection Guideline 2018

การให้ยารักษา LTBI ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV

เด็กอายุน้อยกว่า 12 เดือน ถ้าไม่มีประวัติสัมผัสตัวโรค ไม่ต้องให้ ยารักษา LTBI

เด็กอายุมากกว่า 12 เดือน ถ้าไม่มี active TB ให้การรักษา LTBI ทุกราย

เด็กที่มีการติดเชื้อ HIV หลังการรักษาวัณโรคครบ 6 เดือน อาจจะให้การรักษา

LTBI 6 เดือน ถ้าอยู่ในพื้นที่ที่มีการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคสูง

ผู้ใหญ่ทุกรายที่มีการติดเชื้อ HIV ต้องให้การรักษา LTBI ทุกราย โดยไม่ขึ้นกับ

ระดับภูมิคุ้มกัน และผลการทดสอบการติดเชื้อวัณโรค (ทดสอบเป็นบวก

หรือไม่ทดสอบก็ได้)

คำแนะนำ หลักฐาน

strong moderate

strong low

conditional low

strong high

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

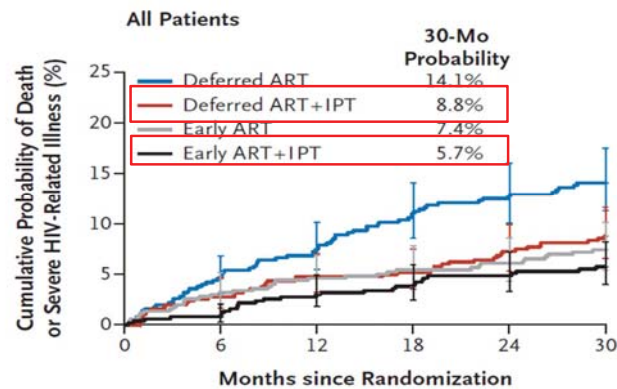
ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*

N Engl J Med 2015;373:808-22

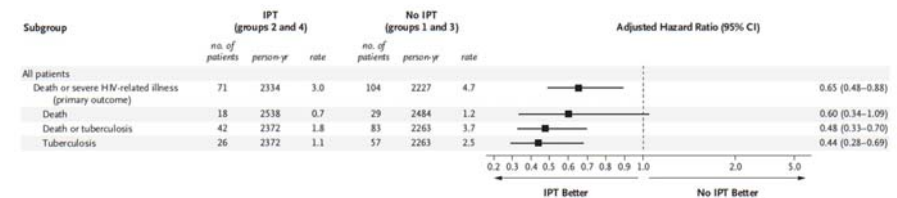
Primary outcomes of TEMPRANO study



N Engl J Med 2015;373:808-22

Rates of Hazard Ratio for primary outcomes

IPT vs. No IPT



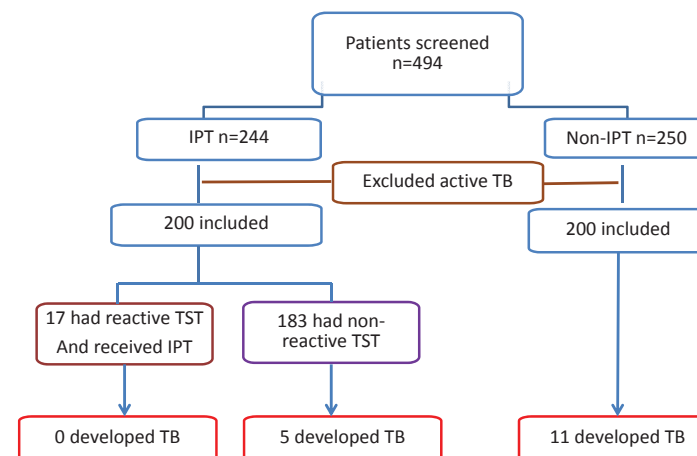
N Engl J Med 2015;373:808-22

Isoniazid preventive therapy and 4-year incidence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected Thai patients

T. Khawcharoenporn,* A. Apisarnthanarak,* W. Manosuthi,† S. Sungkanuparph,‡ L. M. Mundy§

*Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital, Pathumthani, †Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Ministry of Public Health, Nonthaburi, ‡Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; §L M Mundy, LLC, Bryn Mawr, Pennsylvania, USA

Khawcharoenporn T. INT J TUBERC LUNG DIS 2012; 16(3):336–341



Khawcharoenporn T. INT J TUBERC LUNG DIS 16(3):336–341

LTBI in HIV infected patients in Thailand

- Incidence of TB IPT vs. non-IPT
 - Over 4 Years (0.80 vs. 1.76 cases/100 py, $P = 0.13$)
 - During 6 months (8.60 vs. 0 cases/100 py, $P = 0.01$)
 - Among CD4 < 200 (9.41 vs. 0 cases/100 py, $P = 0.02$)
- The survival analyses demonstrated a protective effect of IPT ($\chi^2 = 3.66$, $P = 0.04$)

Khawcharoenporn T. INT J TUBERC LUNG DIS 16(3):336–341

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการให้การรักษาวัณโรคแฝง

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีระยะด้านเอชไอวีไม่เกิน 6 เดือน	
ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ CD4 < 200 cells/mm ³	แนะนำให้รักษาวัณโรคแฝงหลังจากที่ผู้ป่วยทนต่อยาต้านเอชไอวีและยา co-trimoxazole และไม่มีอาการหรืออาการแสดงของวัณโรครวมถึงภาพรังสีปอดปกติ โดยไม่ต้องทำ TST หรือ IGRA
ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ CD4 ≥ 200 cells/mm ³	แนะนำให้รักษาวัณโรคแฝงถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของวัณโรค และมีภาพรังสีปอดปกติ ร่วมกับมีผล TST เป็นบวก (induration ≥ 5 มิลลิเมตร) หรือ IGRA บวก

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการให้การรักษาวัณโรคแฝง

มีประวัติสัมผัสหรือใกล้ชิดกับผู้
ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรค
ปอด หรือวัณโรคกล่องเสียง
ภายใน **1 ปี**

- แนะนำให้รักษาวัณโรคแฝงโดยไม่จำเป็นต้องทำ
TST
- ต้องมั่นใจว่าผู้ป่วยคนนั้นไม่มีอาการหรืออาการ
แสดงของวัณโรค และมีภาพรังสีปอดปกติ

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

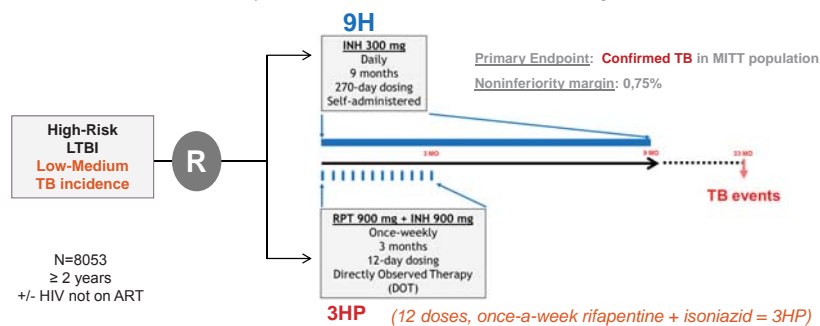
Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

N Engl J Med 2011;365:2155-66.

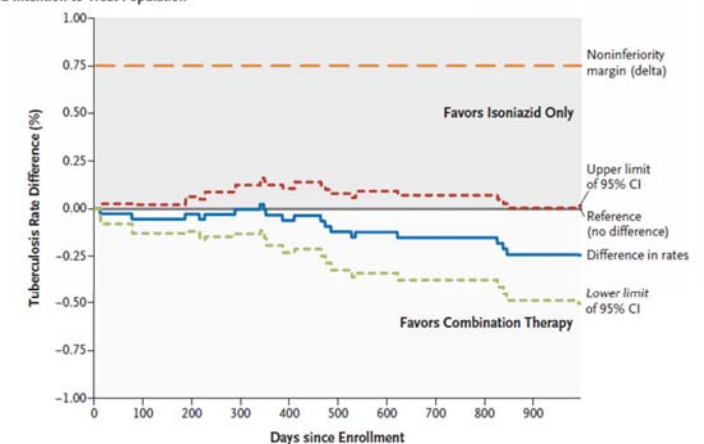
TBTC-STUDY 26 / PREVENT-TB

An open-label, randomized noninferiority trial



N Engl J Med 2011;365:2155-66.

A Modified Intention-to-Treat Population



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

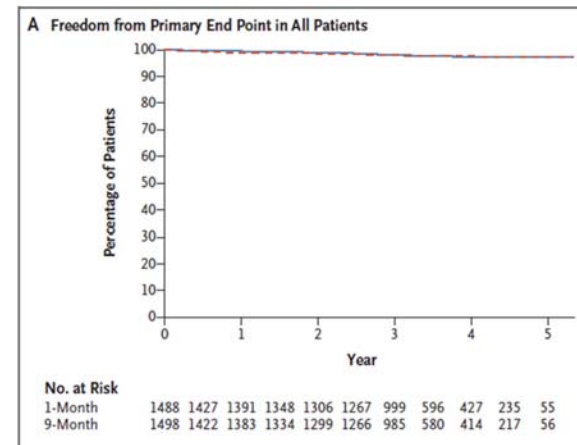
MARCH 14, 2019

VOL. 380 NO. 11

One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis

S. Swindells, R. Ramchandani, A. Gupta, C.A. Benson, J. Leon-Cruz, N. Mwelase, M.A. Jean Juste, J.R. Lama, J. Valencia, A. Omoz-Oarhe, K. Supparatpinoy, G. Masheto, L. Mohapi, R.O. da Silva Escada, S. Mawlana, P. Banda, P. Severe, J. Hakim, C. Kanyama, D. Langat, L. Moran, J. Andersen, C.V. Fletcher, E. Nuernberger, and R.E. Chaisson, for the BRIEF TB/A5279 Study Team*

N Engl J Med 2019;380:1001-11.



SUMMARY RCT OF INH + RIFAPENTINE

Study	Arm	n	Cumulative case, rate 100p-y	Treatment completion rate	Discontinue rate due to AE	Hepatotoxicity
PREVENT TB	9H	3745	15, 0.43%	69%	3.7%	2.7%
	3HP	3986	7, 0.19%	82.1%	4.9%	0.4%
HIV sub study	9H	193	6, 3.5%	63.7%	4%	
	3HP	206	3, 1.01%	88.8%	3%	
Taiwan	9H	131		77.9%	5.3%	5.3%
	3HP	132		89.4%	9.1%	1.5%
BRIEF TB	9H	1504	33, 0.67%	97%	2%	
	1HP	1496	32, 0.65%	90%	1%	

* Significant for non-inferiority

Hypersensitivity Reaction to Rifapentine

- Risk factors
 - white non-Hispanic ethnicity
 - female sex
 - age ≥ 35 years
 - low body-mass index
- Median time to develop 15 days
- Flu-like symptoms, fever is the most common presentation

ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคแฝงและระยะเวลา

Recommended regimen ผู้ใหญ่	• Isoniazid 300 มก. และ rifapentine 4 สัปดาห์ในผู้ที่ได้รับยา efavirenz ร่วมกับ NRTI 2 ชนิด
	ขนาดยา rifapentine (ขนาดตามน้ำหนัก) ดังนี้
	น้ำหนัก <35 กก. 300 มก.
	น้ำหนัก 35-45 กก. 450 มก.
	น้ำหนัก >45 กก. 600 มก.

ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคแฝงและระยะเวลา

Alternative regimen ผู้ใหญ่	• Isoniazid 900 มก. และ rifapentine 900 มก. กินสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ที่ได้รับยา efavirenz ร่วมกับ NRTI 2 ชนิด
	• Isoniazid 300 มก. กินวันละครั้ง เป็นเวลา 9 เดือน ร่วมกับ pyridoxine 25-50 มก. วันละครั้ง

Dosage

Once-weekly in combination with INH for 12 weeks as DOT

General Information

INH

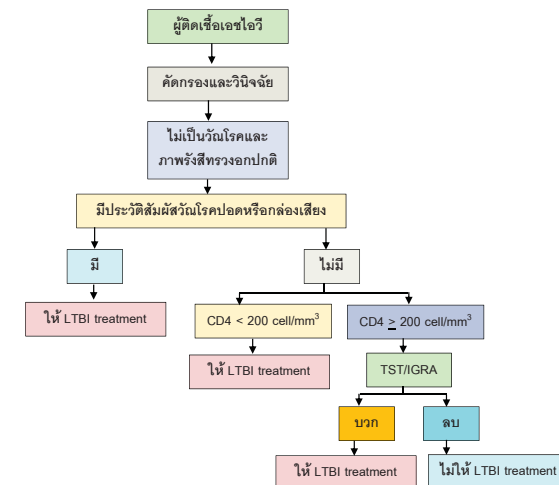
- Adults and Children > 12 Years: **INH at 15 mg/Kg up to 900 mg**
- Children > 2 Yr to 11 years: **INH at 25 mg/Kg (max of 900)**

Rifapentine

Body weight (Kg)	mg rifapentine	No. of tablet
10-14	300	2
14-25	450	3
25-32	600	4
32-50	750	5
>50	900	6

Administration with food, and avoid antacids

PRIFTIN_E_SmPc_16Oct2018

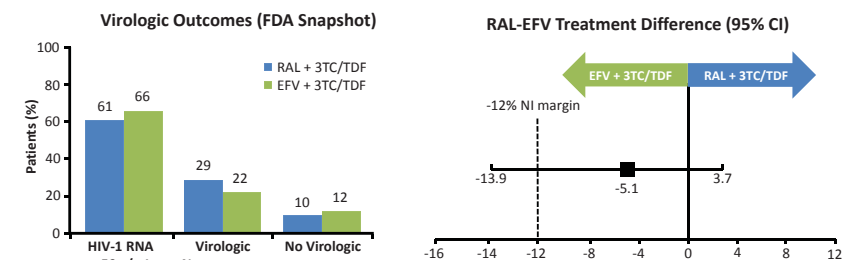


ART with Rifampicin

- กรณีที่มี **rifampicin** ในสูตรยารักษาวัณโรคให้เลือกใช้ยาชนิดที่ 3 ดังนี้ โดยนำมารวมกับยาในกลุ่ม **NRTI** อีก 2 ชนิด
- **Efavirenz** ขนาด **400-600** มก. วันละครั้ง
- **Dolutegravir** 50 มก. วันละ 2 ครั้ง
- ~~NVP 200mg BID~~
- ~~RAL 400mg BID~~
- **Rifampicin** ทำให้ระดับยาของ **tenofovir alafenamide (TAF)** ลดลง ยังมีข้อมูลจำกัดเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจมีผลต่อระดับยา **TAF** ยังไม่แนะนำให้ใช้ **TAF** ร่วมกับ **rifampicin** จนกว่าจะมีข้อมูลมากกว่านี้

ANRS 12300 Reflate TB2: Primary Endpoint at Wk 48

- RAL 400 mg BID + 3TC/TDF did not meet criteria for noninferior efficacy vs EFV 600 mg QD + 3TC/TDF



De Castro, IAS 2019; Abstr MOAB0101. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Time to Initiate ART in patients with OIs (after starting OI treatment)

Conditions	Time of initiation ART	
TB	CD4 <50	CD4 >50
	2-4 wks	2-8 wks
TB meningitis	After Tx TB for 2 wks	
Cryptococcal meningitis	4-6 wks	
PCP/MAC/Other OI	2-4 wks	
CMV/PML/Cryptosporidiosis	ASAP	

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa

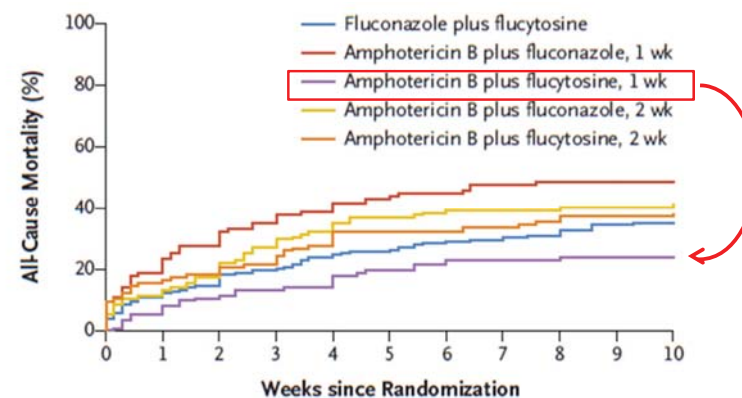
S.F. Molloy, C. Kanyama, R.S. Heyderman, A. Loyse, C. Kouanfack, D. Chanda, S. Mfinanga, E. Temfack, S. Lakhi, S. Lesikari, A.K. Chan, N. Stone, N. Kalata, N. Karunaharan, K. Gaskell, M. Peirse, J. Ellis, C. Chawinga, S. Lontsi, J.-G. Ndong, P. Bright, D. Lupiya, T. Chen, J. Bradley, J. Adams, C. van der Horst, J.J. van Oosterhout, V. Sini, Y.N. Mapoure, P. Mwaba, T. Bicanic, D.G. Lalloo, D. Wang, M.C. Hosseinipour, O. Lortholary, S. Jaffar, and T.S. Harrison, for the ACTA Trial Study Team*

Molloy SF. N Engl J Med 2018;378:1004-17.

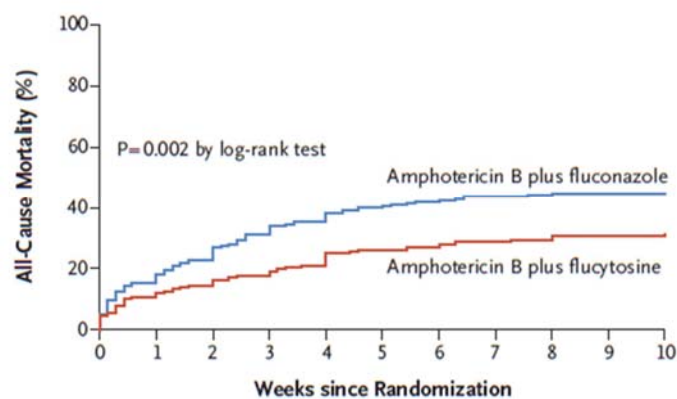
Trial design

- 721 cryptococcal meningitis in HIV infected patients were randomized to
 - 2 weeks fluconazole 1200mg/d + 5FC 100mg/kg/d
 - 1 week Ampho B 1 mg/kg/d + 5F C100mg/kg/d follow by fluconazole 1200 mg/d for 1 week
 - 1 week Ampho B 1 mg/kg/d + fluconazole 1200 mg/d for 2 weeks
 - 2 weeks Ampho B 1 mg/kg/d + 5FC 100mg/kg/d
 - 2 weeks Ampho B 1 mg/kg/d + fluconazole 1200mg/d
- Week 2-10, Fluconazole 800mg/d then
- Fluconazole 200mg/d thereafter
- ART started at week 4

Molloy SF. N Engl J Med 2018;378:1004-17.



Molloy SF. N Engl J Med 2018;378:1004-17.



Molloy SF. N Engl J Med 2018;378:1004-17.

Outcome	Amphotericin B + Fluconazole (N=225)	Amphotericin B + Flucytosine (N=228)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Mortality at 10 wk				
No. of deaths	101	71		
% (95% CI)	45.0 (38.5 to 51.5)	31.1 (25.3 to 37.3)	0.62 (0.45 to 0.84)	0.002
Mortality at 2 wk				
No. of deaths	61	37		
% (95% CI)	27.1 (21.3 to 32.9)	16.3 (11.5 to 21.1)	0.56 (0.37 to 0.85)	0.006
Mortality at 4 wk				
No. of deaths	86	57		
% (95% CI)	38.2 (31.9 to 44.6)	25.1 (19.4 to 30.7)	0.59 (0.42 to 0.83)	0.002
	Difference in Mean Clearance Rate (95% CI)			
Fungal clearance‡				
No. of patients	175	186		
Clearance rate — log ₁₀ CFU/ml/day	−0.36±0.23	−0.46±0.25	−0.06 (−0.03 to −0.08)	<0.001

2018 WHO Guideline for Treatment of Cryptococcal meningitis

For adults, adolescents and children, a short-course (**one-week**) induction regimen with **amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) and flucytosine (100 mg/kg/day, divided into four doses per day)**, followed by **1 week of fluconazole (1200 mg/day for adults, 12 mg/kg/day for children and adolescents, up to a maximum dose of 800mg daily)**, is the preferred option for treating cryptococcal meningitis among people living with HIV (*strong recommendation, moderate certainty evidence for adults, low-certainty evidence for children and adolescents*)

The following induction regimens are recommended as **alternative options**:

- **Two weeks of fluconazole (1200 mg daily for adults, 12 mg/kg/day for children and adolescents) + flucytosine (100 mg/kg/day, divided into four doses per day)** (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*).
- **Two weeks of amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + fluconazole (1200 mg daily for adults, 12 mg/kg/day for children and adolescents up to a maximum of 800 mg daily)** (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*).



Consolidation & Maintenance phase

Consolidation phase

- **ยาหลัก ให้ 8-10 สัปดาห์คือ**
- **Fluconazole 400-800 มก./วัน กินวันละครั้ง**
- **ยาทางเลือก คือ**
- **Itraconazole 400 มก. แบ่งกินวันละ 2 ครั้ง**

Maintenance or secondary prophylaxis

- **ยาหลัก คือ**
- **Fluconazole 200 มก./วันกินวันละครั้ง**
- **ยาทางเลือก คือ**
- **Itraconazole 200 มก. กินวันละ 2 ครั้ง**

Cryptococcosis New Guideline

- **Cryptococcal meningitis or severe cryptococcosis or disseminated cryptococcosis**

Induction phase: อย่างน้อย 2 สัปดาห์แรก หรือจนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น

ยาหลัก คือ

- **Amphotericin B 1.0 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ flucytosine 100 มก./กก./วัน ชนิดกิน แบ่งให้วันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ตามด้วย fluconazole 1200 มก/วัน ชนิดกิน นาน 1 สัปดาห์**
- **Amphotericin B 0.7-1.0 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ fluconazole 800-1200 มก./วัน ชนิดกิน เป็นเวลา 2 สัปดาห์**

ยาทางเลือก คือ

- **Flucytosine 100 มก./กก./วัน ชนิดกิน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับ Fluconazole 1,200 มก./วัน ชนิดกิน เป็นเวลา 2 สัปดาห์**
- **Amphotericin B 1.0 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำในกรณีที่ไม่สามารถใช้ fluconazole ได้**

Management of ICP in cryptococcal meningitis

- Check pressure after initial normal pressure
- Keep pressure < 20 mmH2O
- Daily lumbar puncture keep pressure < 20 mmH2O or ½ of initial pressure
- Persistent ICP, consult for lumbar drain or shunting

Primary Prophylaxis of cryptococosis

ข้อบ่งชี้ในกรณีที่จะใช้ยาป้องกัน (มีครบทุกข้อดังนี้)

- **CD4 < 100 cells/mm³**
- ไม่มีอาการและอาการแสดงของโรคจากเชื้อ *C. neoformans*
- มีผลตรวจ **cryptococcal antigen** ในเลือดเป็นลบ หรือ ไม่สามารถตรวจ **cryptococcal antigen** ได้
- ไม่สามารถเริ่มยาด้านไวรัสได้ภายใน 4 สัปดาห์

Primary Prophylaxis of MAC

ข้อบ่งชี้ในกรณีที่จะใช้ยาป้องกัน (มีครบทุกข้อดังนี้)

- ผู้ใหญ่ที่มี **CD4 < 50 cells/mm³** และต้องไม่มีลักษณะทางคลินิกบ่งชี้หรือสงสัยว่า จะมีการติดเชื้อนี้
- ไม่สามารถเริ่มยาด้านไวรัสได้ภายใน 4 สัปดาห์

Primary Prophylaxis of Talaromycosis and Histoplasmosis

ข้อบ่งชี้ในกรณีที่จะใช้ยาป้องกัน (มีครบทุกข้อดังนี้)

- ในผู้ใหญ่ที่มี **CD4 < 100 cells/mm³** (สำหรับ **talaromycosis**) และ **<150 cells/mm³** (สำหรับ **histoplasmosis**) ที่อยู่ในพื้นที่ที่มีเชื้อมีชุกชุม
- ไม่สามารถเริ่มยาด้านไวรัสได้ภายใน 4 สัปดาห์

Toxoplasmosis encephalitis Alternative treatment

- **Pyrimethamine** ตามขนาดในยาหลัก ร่วมกับ **clindamycin 600 มก. ทุก 6 ชม.**
- **Pyrimethamine** ตามขนาดในยาหลัก ร่วมกับ **azithromycin 1,000-1,250 มก./วัน**
- **Atovaquone** ขนาด **1500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง**

กรณีผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มซัลฟาแบบรุนแรงและไม่สามารถหายา **pyrimethamine** หรือ **atovaquone** ได้ ยังไม่มีการศึกษาที่ดีพอถึงประสิทธิภาพของยาสูตรอื่น อาจพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านต่อเชื้อจากการศึกษาในหลอดทดลองร่วมกัน เช่น **azithromycin** ร่วมกับ **clindamycin** อย่างไรก็ตาม ในกรณีผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มซัลฟาแบบไม่รุนแรง แนะนำให้ทำ **sulfa desensitization** อาจทำให้ผู้ป่วยกลับมามียาได้อีก

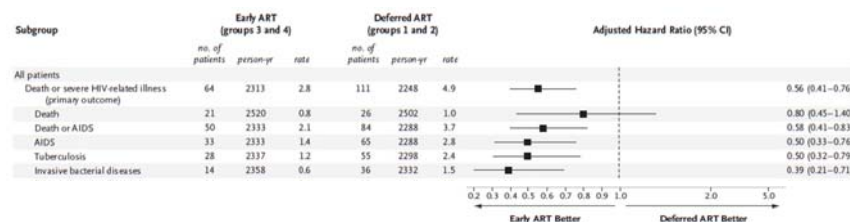
MAC Treatment regimen

- **Clarithromycin 500 มก.** กินวันละ **2 ครั้ง** หรือ **azithromycin 500 มก.** กินวันละครั้ง ร่วมกับ **ethambutol 15 มก./กก./วัน**
- ในกรณีที่อาการรุนแรงหรือมี **CD4 <50 cells/mm³** ควรใช้ยาอื่นร่วมด้วยอีก 1-2 ชนิด ได้แก่ ยาในกลุ่ม **quinolones (levofloxacin 500 มก. วันละครั้ง หรือ moxifloxacin 400 มก. วันละครั้ง)** หรือ **amikacin 10-15 มก./กก.** ทางหลอดเลือดดำวันละครั้งในกรณีที่การรักษาไม่ได้ผล คือ หลังการรักษา **4-8 สัปดาห์** แล้วผลเพาะเชื้อจากเลือดยังคงให้ผลบวก ให้ส่งเพาะเชื้อตรวจหาความไวต่อยา ให้เพิ่มยาใหม่อย่างน้อยอีก 2 ชนิดเข้าไปในสูตรยาเดิมที่ใช้รักษาอยู่

Thank you for your attention



Rates of Hazard Ratio for primary outcomes Early ART vs. Deferred ART



N Engl J Med 2015;373:808-22

TBTC-STUDY 26 / PREVENT-TB (MAIN)

Safety Data

Table 1. Adverse Events.*			
Outcome	Isoniazid Only (N=3759)	Combination Therapy (N=4040)	P Value†
Permanent drug discontinuation — no./total no. (%)			
For any reason	1160/3745 (31.0)	713/3986 (17.9)	<0.001
Because of an adverse event	139/3745 (3.7)	196/3986 (4.9)	0.009
Death — no./total no. (%)	39/3745 (1.0)	31/3986 (0.8)	0.22
Any serious adverse event — no. (%)‡	109 (2.9)	64 (1.6)	<0.001
≥1 Adverse event — no. (%)§			
Any	661 (17.6)	595 (14.7)	<0.001
Pregnancy	71 (1.9)	45 (1.1)	0.005
Medication error	37 (1.0)	27 (0.7)	0.12
All other adverse events	584 (15.5)	531 (13.1)	0.003
Attribution — no. (%)¶			
Related to drug	296 (7.9)	332 (8.2)	<0.001
Hepatotoxicity	103 (2.7)	18 (0.4)	<0.001
Rash	21 (0.6)	31 (0.8)	0.26
Possible hypersensitivity**	17 (0.5)	152 (3.8)	<0.001
Other drug reaction	65 (1.7)	141 (3.5)	<0.001
Not related to drug	410 (10.9)	226 (5.6)	<0.001
Nongraded events	31 (0.8)	19 (0.5)	0.05

Rate of hepatotoxicity was lower in 3HP (P<0.001)
Rate of hypersensitivity reaction was higher in 3HP (P<0.001)

N Engl J Med 2011;365:2155-66.

TBTC-STUDY 26 / PREVENT-TB

Treatment completion

Treatment
Completion
Rate

TBTC-S26 Study	3RPT/INH	9INH	P value
Main	82.1%	69.0%	<0.0001
Pediatric	88.1%	81.0%	0.003
HIV	88.8%	63.7%	<0.0001

Significantly higher rate of treatment completion
in 3HP arm for all populations

Extracted from: Sterling et al. NEJM, 2011; 365(23):2155-2166.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1104875>
DOI: 10.1056/NEJMoa1104875

Villarino et al. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247-255.
doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158

Sterling et al. AIDS, 2016 Jun 19;
30(10):1607-1615.
doi: 10.1097/QAD.0000000000001098

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factors for the Primary End Point.^a

Variable	1-Month Group		9-Month Group		Difference in Incidence Rate (95% CI) ^b
	no. of events/ person-yr	incidence rate/ 100 person-yr	no. of events/ person-yr	incidence rate/ 100 person-yr	
All patients	32/4926	0.65	33/4896	0.67	-0.02 (-0.35 to 0.30)
Per-protocol analysis	31/4876	0.64	29/4718	0.61	0.02 (-0.30 to 0.34)
Status on tuberculin skin test or IGRA					
Positive	10/1110	0.90	11/1137	0.97	-0.07 (-0.87 to 0.73)
Negative or unknown	22/3815	0.58	22/3759	0.59	-0.01 (-0.35 to 0.34)
Receipt of antiretroviral therapy at entry					
Yes	13/2381	0.55	15/2387	0.63	-0.08 (-0.52 to 0.35)
No	19/2545	0.75	18/2508	0.72	0.03 (-0.44 to 0.50)
Screening CD4+ count					
≤250 cells/mm ³	12/621	1.93	8/628	1.28	0.66 (-0.75 to 2.06)
>250 cells/mm ³	20/4304	0.47	25/4268	0.59	-0.12 (-0.43 to 0.19)
Sex					
Male	11/2303	0.48	15/2293	0.65	-0.18 (-0.61 to 0.26)
Female	21/2623	0.80	18/2603	0.69	0.11 (-0.36 to 0.58)

Table 3. Adverse Events of Grade 3 or Greater.^a

Adverse Event	1-Month Group (N=1488)				9-Month Group (N=1498)			
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3–5 number of patients (percent)	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3–5
Targeted adverse event†	34	9	1	44 (3)	32	20	0	52 (3)
Serious adverse event	41	22	12	75 (5)	49	25	19	93 (6)
Any systemic event	101	9	1	111 (7)	123	12	0	135 (9)
Any adverse event	198	47	5	250 (17)	213	59	2	274 (18)
Hematologic event	41	22	0	63 (4)	36	21	0	57 (4)
Thrombocytopenia	0	3	0	3 (<1)	4	1	0	5 (<1)
Anemia	6	14	0	20 (1)	8	18	0	26 (2)
Neutropenia	28	8	0	36 (2)	16	2	0	18 (1)
Hepatic event	19	9	0	28 (2)	24	18	0	42 (3)
Gastrointestinal event	29	1	1	31 (2)	22	2	0	24 (2)
Dermatologic event	8	0	0	8 (1)	11	0	0	11 (1)
Neurologic event	12	2	0	14 (1)	25	4	1	30 (2)

Tuberculosis 111 (2018) 121–126



Contents lists available at ScienceDirect

Tuberculosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tube



Drug Discovery and Resistance

Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan

Hsin-Yun Sun^a, Yi-Wen Huang^{b,c}, Wei-Chang Huang^{d,e,f}, Lih-Yu Chang^g, Pei-Chun Chan^h, Yu-Chung Chuang^a, Sheng-Yuan Ruan^a, Jann-Yuan Wang^{a,g}, Jann-Tay Wang^a



Adverse drug reactions other than hepatotoxicity

Variables	3 HP (n = 132)	9H (n = 131)
Any ADR other than hepatotoxicity, ^a n (%)	65 (49.2)	33 (25.2)
Gr. III	3 (2.3)	0 (0)
Gr. II ^b	17 (12.9)	5 (3.8)
Systemic drug reactions, ^c n (%)	5 (3.8)	0 (0)
Any flu-like symptoms, ^a n (%)	54 (40.9)	22 (16.8)
Fatigue	23 (17.4)	14 (10.7)
Dizziness	10 (7.6)	7 (5.3)
Nausea	12 (9.1)	9 (6.9)
Vomiting ^d	10 (7.6)	1 (0.8)
Fever ^e	17 (12.9)*	1 (0.8)
Chills	6 (4.5)	1 (0.8)
Hot flushes ^e	8 (6.1)	1 (0.8)
Headache ^d	10 (7.6)	1 (0.8)
Myalgia	3 (2.3)	0 (0)
Dyspnea	2 (1.5)	2 (1.5)

H.-Y. Sun et al. *Tuberculosis* 111;2018: 121–126

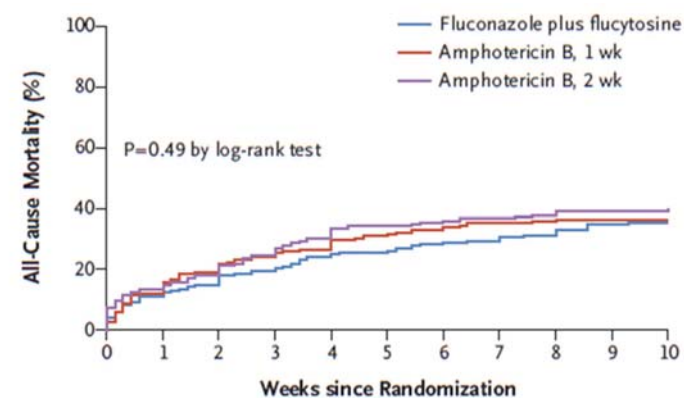
- Primary endpoint
 - 2 week mortality
- Secondary endpoints
 - 4 week mortality
 - 10 week mortality
 - Decrease in the log 10 CSF fungal count at day 14
 - Clinical and Lab grade 3 and 4 AE

Molloy SF. *N Engl J Med* 2018;378:1004-17.

Table 2. Unadjusted Analysis of Mortality and Rate of Fungal Clearance in CSF According to Treatment Strategy in the Intention-to-Treat Population.^a

Outcome	Oral Regimen (N = 225)	1-Wk Amphotericin B (N = 224)	2-Wk Amphotericin B (N = 229)	Difference (95% CI)†	
				Oral Regimen vs. 2-Wk Amphotericin B	1-Wk Amphotericin B vs. 2-Wk Amphotericin B
Mortality at 2 wk					
No. of deaths	41	49	49		
% (95% CI)	18.2 (13.2 to 23.3)	21.9 (16.5 to 27.4)	21.4 (16.1 to 26.7)	–3.18 (–10.50 to 4.15)	0.48 (–7.11 to 8.06)
Mortality at 4 wk					
No. of deaths	56	66	77		
% (95% CI)	24.9 (19.2 to 30.5)	29.5 (23.6 to 35.5)	33.6 (27.5 to 39.7)	–8.74 (–17.06 to –0.41)	–4.16 (–12.71 to 4.39)
Mortality at 10 wk					
No. of deaths	79	81	91		
% (95% CI)	35.1 (28.9 to 41.3)	36.2 (30.0 to 42.7)	39.7 (33.5 to 46.2)	–4.63 (–13.52 to 4.27)	–3.58 (–12.51 to 5.35)
Fungal clearance‡					
No. of patients	182	179	182		
Clearance rate — log ₁₀ CFU/ml/day	–0.26±0.18	–0.40±0.24	–0.42±0.25	0.10 (0.07 to 0.13)§	0.01 (–0.01 to 0.04)¶

Molloy SF. *N Engl J Med* 2018;378:1004-17.



Molloy SF. *N Engl J Med* 2018;378:1004-17.