



# Latent *Mycobacterium tuberculosis* Enfeksiyonunun Tedavisinde Haftalık İsoniazid-Rifapentin Rejiminin Kullanılmasına İlişkin Önerilerin Güncellemeleri\*

\*Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:723-6.

Derya Alabaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

## Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Raporu-29 Haziran 2018/67(25);723-726 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tüberküloz (TB) hastalığının kontrolü ve eliminasyonu için, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tedavisi kritik öneme sahiptir. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC), 2011 yılında, LTBE tedavisi için, sadece ≥ 12 yaş çocuklar ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfekte kişileri içeren kısıtlı bir grup için izoniazid-rifapentin içeren haftada tek kez, 12 hafta, doğrudan gözetimli tedavi (DOT) rejimi (3HP) kullanılması önerisini yapmıştır (1).

CDC, bu popülasyonlarda 3HP rejimi için güncellenmiş önerileri [3HP rejiminde, hastanın kendi-ilaç içmesi yöntemini dahil ederek (SAT-self-administered therapy)] ele almıştır. 2017 yılında, bir CDC Çalışma Grubu, Toplum Koruyucu Hizmetler Rehberi'ne uyarlanmış 3HP kullanımını içeren meta-analizleri inceleyerek sistematik bir değerlendirme gerçekleştirmiştir. Toplamda 15 farklı çalışmayı temsil eden 19 makale dahil edil-

miş; 3HP rejiminin önerilen diğer LTBE rejimleri kadar güvenli ve etkili olduğu, ayrıca daha yüksek tedaviyi tamamlama oranlarına ulaşıldığı belirtilmiştir.

Çalışma Grubu, Temmuz 2017'de, meta-analiz sonuçlarını, bir grup TB uzmanına sunmuş ve CDC, Aralık 2017'de Tüberküloz Eliminasyon Danışma Kurulu'ndan (ACET) ve kamuoyunun üyelerinden onay istemiştir.

CDC önerilerinde, yetişkinlerde, LTBE tedavisinde 3HP rejimi kullanımını önermeye devam ederken, ayrıca 3HP rejimi kullanımını yeni olarak aşağıdakileri durumlarda da kullanma önerisini almıştır;

1. LTBE'li, 2-17 yaş arası kişilerde,
2. HIV ile enfekte, edinilmiş immünyetmezlik sendromu (AIDS) dahil olmak üzere ve rifapentin ile kabul edilebilir ilaç etkileşimleri olan antiretroviral ilaçları almakta olan LTBE'li kişilerde,
3. ≥ 2 yaş çocuklarda, DOT veya SAT uygulamalarında.

## Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Derya Alabaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
Adana-Türkiye

E-mail: deryaalabaz@yahoo.com

Geliş Tarihi: 22.12.2018

Kabul Tarihi: 25.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

### Sistemik Değerlendirme

CDC'nin Çalışma Grubu (Epidemiyolog, Sağlık Bilimci, CDC'nin Tüberküloz Eliminasyon Programındaki doktor ve CDC kütüphanesi uzmanını içeren), Toplum Koruyucu Hizmetler Rehberi'nden uyarlanan yöntemleri kullanarak sistemik literatür taraması yapmaya üzere toplandı. Kütüphane uzmanı, Ocak 2006'dan Haziran 2017'ye kadar yayınlanmış ve MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane Library, Scopus ve Clinicaltrials.gov veri tabanlarında bulunan LTBE'yi tedavi etmede 3HP rejimiyle ilgili çalışmalar için sistemik tarama yaptı. Gözden kaçabilen çalışmaları tanımlamak için dahil edilen makalelerin referans listeleri gözden geçirip, CDC'nin TB uzmanlarına danışıldı. Bu derleme, aşağıdaki kriterleri karşılayan İngilizce makaleler içeriyordu:

1. Randomize kontrollü deneysel, yarı deneysel, gözlemsel kohort veya eş zamanlı karşılaştırma gruplu çalışmalar,
2. Hedef kitleleri  $\geq 12$  yaş, 2-11 yaş arası çocuklar veya HIV enfekte bireyleri içeren (ancak bunlarla sınırlı kalmayan),
3. Kayıt edilmiş veriler; 3HP rejimi ile ilişkili TB hastalığının önlenme oranı, tedaviyi tamamlama oranı, yan etkiler, yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi veya ölüm.

CDC Çalışma Grubu'ndan iki farklı kişi, bağımsız olarak araştırmadan elde edilen alıntılar taradı ve ilgili literatürdeki tam metin makaleleri çıkardı. Standart bir veri soyutlama formu kullanarak, hakemler kabul özellikleri, ilgi alanları, demografik özellikler, yararlar, zararlar, uygulama için dikkat edilecek noktalar ve kanıt boşlukları ile ilgili verileri özetledi. Her bir çalışma, Toplum Önleme Hizmetleri Rehber standardına göre dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildi (2,3). Gözden geçirenler arasındaki uyumsuzluklar, CDC Çalışma Grubu üyelerinin fikir birliği ile çözüldü.

CDC Çalışma Grubu, 292 alıntıdan 30 tam metin makaleyi değerlendirdi.  $< 2$  yaş çocukları dahil eden, uygun herhangi bir çalışma mevcut edilmiş. Toplamda, 15 değerli çalışmayı temsil eden 19 makale, meta-analize dahil edilmiş. Meta-analizden, 3HP'nin önerilen diğer LTBE rejimleri kadar güvenli ve etkin olduğunu ve tedavi tamamlanma oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiş (4). Genel olarak dahil edilen çalışmaların çoğunluğu, iyi tasarlanmış ve iyi uygulama kalitesine sahip çalışmaları (2,3). Genel olarak, dahil edilen çalışmaların çoğunluğu iyi bir tasarım uygunluğuna ve uygulama kalitesine sahipmiş. En sık sınırlamalar ise uygun analitik yöntemlerin yetersiz raporlanması ve olası seçim yanlılığı konuları imiş.

Yakınlarda yayınlanan meta-analizlerde ağırlıklı olarak yer alan randomize-kontrollü çalışmalar ve ilaç-etkişim çalışmaları özetlenmiş (5-9):

### Çocuklarda 3HP çalışması

3HP'nin DOT ile uygulanmasının verildiği büyük, randomize bir klinik çalışmada, 2-17 yaş çocukların iyi tolere ettiğini ve TB'yi önlemek için 9 aylık günlük isoniazid rejimi (9H) kadar etkili olduğu gösterilmiş (5). Ayrıca çalışma, 3HP'nin güvenli olduğu ve 9H rejiminden daha yüksek oranda tedavinin tamamlandığını bildirmiş (5).  $< 2$  yaş çocuklarda, rifapentin, güvenliği ve farmakokinetiği ile ilgili mevcut veriler bulunamış.

### HIV enfekte kişilerde (AIDS dahil) 3HP çalışması

CDC, 2011 yılında, sağlıklı ve antiretroviral ilaçlar almayan HIV ile enfekte (AIDS dahil) kişilerde LTBE tedavisinde 3HP rejimini önermiş (1). Ondan bu yana, ek olarak, 3HP rejiminin HIV enfekte kişilerde sadece antiretroviral almayanlarda etkin olduğunu değil, aynı zamanda rifapentin (haftada bir) ile efavirenz/raltegravir arasında klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşiminin olmadığı da gösterilmiş (4,6-8).

### Kendi-içim (SAT) tedavi çalışması

ABD'de  $\geq 18$  yaş bireylerde randomize bir klinik çalışma, 3HP-DOT ile 3HP-SAT'ın tedavi tamamlama ve güvenilirliği karşılaştırıldığında, 3HP-SAT uygulamasını destekler birincil kanıtlar elde edilmiş (9). 3HP-SAT uygulamasının 18 yaş altında değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar bulunamamış.

### Uzman Konsültasyonu

CDC, Temmuz 2017'de, konularının uzmanı 9 kişiyle (CDC'de olmayan), TB ve LTBE tanı, tedavi, önleme, gözetim, epidemiyoloji, klinik araştırma, pulmonoloji, pediatri, HIV/AIDS, halk sağlığı programları ve hasta hakları için bir araya geldi. CDC'nin sistemik olarak gözden geçirilen bu sonuçları ve önerileri,

1. Gözden geçirme hakkında bireysel perspektifler sağlayan,
2. Çeşitli ortamlarda ve popülasyonlarda 3HP rejiminin uygulanması ile ilgili deneyimi olan,
3. Önerilen güncellemeler hakkında bireysel bakış açıları olan uzmanlara sunuldu.

3HP vermiş uzmanlar, tedavi rejiminin artan kabulü ve tedavinin tamamlanması dahil, rejimin yararlarını da sunmuşlar. Bazı uzmanlar, 3HP rejiminin birçok sağlık departmanında iki yaş kadar küçük çocuklarda yüksek tedavi uyumu ile kullandığını bildirmiş. Bazıları da, 2011'de 3HP rejiminin DOT şeklinde önerilmesinin, kullanımda sınırlamaya neden olacağını belirtmiş. CDC, Aralık 2017'de ACET ve halktan üyelerin final tavsiyelerini istemiş.

2011'deki önerilerde, LTBE tedavisinde pediatri alanında 3HP rejiminin  $\leq 12$  yaşta sınırlı kullanımını içermektedir (1). Çocuklarda 3HP'nin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin yeni veriler ise,  $\geq 2$  yaş çocuklarda LTBE tedavisine için 3HP rejiminin kullanılabilirliği için yeterli bulunmuş (4).

HIV enfekte hastalarda, spesifik antimikobakteriyal ajanlardan rifamisin içeren ajanlar (örn. rifampin, rifabutin ve rifapentin) ile antiretroviral ajanlar arasındaki etkileşim bilgileri, ABD Sağlık ve İnsani Hizmetleri Bölümü Klavuzunun "HIV-1 Enfekte Erişkin ve Adolesanlar Bölümünde" bulunmaktadır. Sık aralıklarla güncellenen bu kılavuzda, HIV-enfekte bireylerde LTBE tedavisini ele alan bir bölüm ve ilaç etkileşimleri ile ilgili tablolar bulunmaktadır\*. Eş zamanlı LTBE tedavisi ve antiretroviral ajanların kullanımı, her iki durumun yönetiminde deneyimli klinisyenler tarafından yapılmalıdır.

CDC, 2011 yılında 3HP rejiminin DOT şeklinde uygulamasını önermiş (1). Tedavi tamamlanma oranları, DOT uygulanmasıyla en yüksek düzeye çıkmış. Ancak DOT uygulamasında oluşan sorumluluk ve masrafin SAT uygulamasından daha fazla olduğu görülmüş (9). Uzman konsültasyonu ve ACET tarafından tekrar gözden geçirilme sırasında, bazı konunun uzmanları, klinik izlem altında  $\geq 2$  yaş çocuklarda SAT kullanımına izin verilmesini şiddetle tavsiye etmişler. Bu uzman görüşüne dayanarak ACET, çocuklara ebeveyn eşliğinde SAT uygulanması seçeneğinin resmi olarak genişletmesini önermiş. Halen bazı uzmanlar 2-5 yaş çocuklarda LTBE tedavisi için DOT'u tercih etmekte; gerekçe olarak bu hastalarda TB ilerlemesinin ve ciddi hastalık oluşturma riskinin daha büyük çocuklar ve yetişkinlere nazaran daha yüksek olması gösterilmektedir. Sağlıkçılar, her bir hasta ile birlikte (ve ebeveyn/yasal vasiyle) SAT uygulaması programı için (kaynaklarını ve hastanın yaşı, tıbbi geçmişi, sosyal koşulları ve ağır TB hastalığına ilerlemesi için risk faktörlerini göz önünde bulundurarak) bir ortak karara varmalıdır. Konu uzmanları, 3HP için ilaç sağlayıcıları ve hastaların eğitiminin önemini vurgulamış.

### Öneriler

CDC; etkililik, güvenlik ve tedavi tamamlama oranlarına dair kanıtlara dayanan sistematik derlemeler, TB uzmanları ve ACET ile halkın bakış açıları göz önüne alınarak, yetişkinlerde LTBE tedavisi için 3HP rejimini önermeye devam ederken, yeni olarak 3HP rejiminin kullanılmasına ait öneriler şu şekilde;

1. 2-17 yaşları arasında LTBE olanlar,
2. HIV enfekte (AIDS dahil) ve rifapentin ile kabul edilebilir ilaç etkileşimi olan antiretroviral alan LTBE olanlar,
3.  $\geq 2$  yaşlarında, DOT veya SAT şeklinde kullanılması.

Sağlıkçı, uygulama şeklini, DOT'a karşı SAT olmak üzere (yerel pratiğe, bireysel hasta öz niteliklerine ve tercihlerine ve ciddi TB hastalıklarına ilerlemenin riskini de içeren diğer hususlara dayanarak) seçmelidir. Eş zamanlı, LTBE tedavisi ve antiretroviral ajanların kullanımı, her iki durumun yönetiminde deneyimli klinisyenler tarafından yönlendirilmelidir (Kutu 1).

### Hasta izlemi ve yan etkiler

3HP tedavisine başlamadan önce bazı hastalar için hepatik enzimler ve diğer kan testleri yapılmalıdır (Kutu 2). 3HP kulla-

#### Kutu 1. Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisinde, haftada bir, 12 hafta boyunca isoniazid-rifapentin rejiminin (3HP) kullanılmasına ilişkin güncellenmiş öneriler

CDC önerilerinde, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) tedavisinde erişkinlerde, kısa süreli bir kombinasyon rejimi olan haftada bir kez, 12 haftalığına, izoniazid-rifapentin (3HP) rejimini önermeye halen devam etmekte. Yaş kısıtlamaması, HIV enfeksiyonu ve tedavi uygulamaları için CDC, şimdi ek olarak aşağıdaki önerileri de getirmekte;

1. 3HP rejimi, 2-17 yaş kişilerde kullanılabilir,
2. 3HP rejimi, LTBE olan, HIV enfekte (AIDS dahil) olan ve rifapentin\* ile kabul edilebilir ilaç-ilaç etkileşimleri olan antiretroviral ilaç alanlarda kullanılabilir,
3. 3HP rejimini,  $\geq 2$  yaş kişilerde DOT veya kendi-içim (SAT) uygulamaları ile kullanılabilir; sağlıkçı uygulama şeklini (DOT'a karşı SAT) (yerel pratiğe, bireysel hasta öz niteliklerine ve tercihlerine ve ciddi tüberküloz hastalıklarına ilerlemenin riskini de içeren diğer hususlara dayanarak) seçmeli.

\*<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/367/overview>.

#### Kutu 2. Sağlıkçılar için LTBE tedavisinde, isoniazid-rifapentin kombine rejiminin (3HP) haftada tek dozda 12 hafta kullanılmasında klavuz

- Tüm hastalar, LTBE tedaviden öncesi ve tedavi sırasında aktif tüberküloz yönünden değerlendirilmeli.
- Hasta/ailesi veya yasal vasileri, muhtemel yan etkiler açısından bilgilendirilmeli ve onları ilk yan etkilere ait semptomlar geliştiğinde yardım istemeye yönlendirilmeli; özellikle ilaç hipersensitivite reaksiyonu, döküntü, hipotansiyon veya trombositopeni.
- Tedaviye uyum ve yan etkileri değerlendirmek için aylık değerlendirmeleri yapılmalı ve her ziyarette olumsuz etkilerle ilgili tekrarlanan hasta eğitimi yapılmalı.
- Hepatik kan tetkikleri özel durumlarda istenmeli [en azından aspartat aminotransferaz (AST)]; HIV enfeksiyonu, karaciğer hastalıkları, postpartum dönem (gebelikten  $\leq 3$  ay sonra), regüler alkol kullanımı veya bilinen olası etkileşimlere sahip ilaçların kullanımı.
- Başlangıç testi anormal olan hastalar ve karaciğer hastalığı riski taşıyan diğer hastalar için sonraki klinik karşılaşmalarda kan testleri yapılmalı. Semptomların yokluğunda serum AST konsantrasyonu normalin üst sınırının  $\geq 5$  katı veya semptomların varlığında normalin üst sınırının  $\geq 3$  katı ise 3HP kullanımını sonlandırılmalı.
- Muhtemel ağır bir olumsuz reaksiyon durumunda, 3HP'yi kesilir ve destekleyici tıbbi bakım sağlansın. Hizmeti veren sağlıkçı tarafından, hafif ile orta derecede olumsuz olayların varlığında, gözlem altında 3HP'nin konservatif yönetimi ve devam ettirilmesi düşünülebilir.

nan tüm hastaların yaklaşık %4'ü, ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kas ve kemik ağrısı, döküntü, kaşıntı, kırmızı göz gibi grip benzeri veya diğer sistemik ilaç reaksiyonlarındaki gibi semptomlar göstermekte (4,10). İnsanların yaklaşık %5'i, sistemik ilaç reaksiyonları gibi yan etkiler nedeniyle 3HP'yi kesmekte; bu reaksiyonlar tipik olarak ilk 3-4 dozdan sonra ortaya çıkmakta ve ilacın alınmasından yaklaşık 4 saat sonra başlamakta (4,10). Hipotansiyon ve senkop nadiren (tedavi edilen her 1000 kişiden ikisinde) bildirilmiş (4,10). Semptomlar, sistemik bir ilaç reaksiyonunu düşündürüyorsa, neden belirlenirken 3HP kesil-

meli. Semptomlar, genellikle 24 saat içinde tedavi gerektirmeden düzelir. Nötropeni ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi nadiren görülür (4,10). CDC, sağlıkçıların, hastaları, yan etkileri bildirmeleri konusunda eğitmelerini tavsiye etmekte. Hastaların, semptom kontrol listeleri kullanması, zamanında tanıma ve raporlamayı kolaylaştırabilir<sup>†</sup>.

Rifapentin bir rifamisin bileşiği olup, rifampin gibi, birçok ilacın metabolizmasını indükler. CDC, 3HP'nin etkileştiği ilaçlar (örn. metadon veya varfarin) reçete edildiği zaman, hastaların izlenmesini önerir. Rifapentin, hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir; bu nedenle, hormonal doğum kontrolü kullanan kadınların, ek olarak bir bariyer yöntemini kullanmalarını ya da bunlara geçmelerini önermeli. Kadınlara, 3HP rejimi sırasında gebe kalınması veya hamile kalmaya karar vermesi durumunda sağlıkçıları bilgilendirmeleri tavsiye edilmeli.

3HP SAT'deki hastalar, dozlardaki değişikliklerin etkinliği veya güvenliği azaltabileceğinden, ilaç alımlarını kaydetmeye ve öngörülen rejimden sapmaları bildirmeye teşvik edilmeli. 3HP rejim verilen kişiler, uyum ve yan etkiler açısından aylık olarak (şahsen veya telefonla) değerlendirilmeli.

< 2 yaş çocuklarda 3HP'nin farmakokinetiğini, güvenliğini ve toleransını anlamak için; < 18 yaş kişilerde 3HP-SAT uygulamasında uyumu ve güvenliği anlamak için; ve gebelerde, 3HP'nin güvenliğini anlamak için ilave çalışmalara ihtiyaç mevcut (4).

Hastaneye başvurusu gerektiren veya ölüme yol açan LTBI tedavisi ile ilişkili herhangi bir yan etki, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından, 'LTBI için Tedavi ile İlgili Ağır Yan Etkilerin Ulusal Gözetimine' dahil edilmesi için yerel veya eyalet sağlık departmanları tarafından rapor edilmeli (e-posta: [ltbidrugs@cdc.gov](mailto:ltbidrugs@cdc.gov)). Ciddi ilaç yan etkileri, ürün ile ilgili kalite sorunları ve terapötik hatalar Gıda ve İlaç İdaresi'nin MedWatch programına (<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/default.htm>) veya 1-800-FDA-1088 numaralı telefona bildirilmeli.

3HP ile ilgili ek bilgi <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/ltbiresources.htm>. Direkt sorular için; CDC's Division of Tuberculosis Elimination. e-mail: ([cdcinfo@cdc.gov](mailto:cdcinfo@cdc.gov)) veya telefon 800-CDC-INFO (800-232-4636).

\*<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/367/overview>.

<sup>†</sup>Examples of patient's medication intake log and symptoms checklists are available at <https://www.cdc.gov/tb/publications/pamphlets/12-doseregimen.htm>.

## Kaynaklar

1. CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650-3.
2. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Wright-De Agüero L, Truman BI, Hopkins DP, et al; The Task Force on Community Preventive Services. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services—methods. *Am J Prev Med* 2000;18(Suppl):S35-43.
3. Zaza S, Wright-De Agüero LK, Briss PA, Truman BI, Hopkins DP, Hennessey MH, et al; Task Force on Community Preventive Services. Data collection instrument and procedure for systematic reviews in the Guide to Community Preventive Services. *Am J Prev Med* 2000;18(Suppl):44-7.
4. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018. Epub June 11, 2018.
5. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al; 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 rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169:247-55.
6. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al; Tuberculosis Trials Consortium; AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016;30:1607-15.
7. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1079-85.
8. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al; AIDS Clinical Trials Group A5279 Study Team. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis* 2015;61:1322-7.
9. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, et al; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:689-97.
10. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al; Tuberculosis Trials Consortium. 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;61:527-35.