



Stop TB Partnership

YAYASAN
KNCV
INDONESIA



Tatalaksana dan sharing pengalaman pelaksanaan paduan pengobatan BPaL/M di RS. Dr. Kariadi, Semarang

Thomas Handoyo

Divisi Pulmonologi dan Penyakit Kritis
KSM / Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RS. Dr. Kariadi / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

#Sem6uhLebihCepat

Webinar Series: Pengobatan TBC RO, Kini #Sem6uhLebihCepat



Curriculum vitae

Name : dr. Thomas Handoyo, SpPD-KPMK, FINASIM

Pekerjaan : KSM / Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. Kariadi Semarang / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Pendidikan

Dokter Umum (2002)

Dokter Spesialis Penyakit Dalam (2010)

Konsultan Pulmonologi dan Medik Kritis (2019)

Fellow of Indonesia Society of Internal Medicine (2022)

Organisasi

Ketua tim TB MDR RS. Dr. Kariadi, Semarang

Ketua Koalisi Organisasi Profesi TB (KOPI TB) Propinsi Jawa Tengah

Komite Ahli TB (Komli TB) Kemenkes (2020-2023)

Poin pembahasan :

1. Apa itu TB dan TB Resisten Obat
2. Sejarah perkembangan pengobatan TB Resisten Obat
3. Paduan Pengobatan BPaL/M
4. Sharing pengalaman pengobatan BPaL di RS Dr. Kariadi Semarang
5. *Take Home Massage*

Poin pembahasan :

1. Apa itu TB dan TB Resisten Obat

2. Sejarah perkembangan pengobatan TB Resisten Obat
3. Paduan Pengobatan BPaL/M dan sharing pengalaman
4. *Take Home Massage*

Penemuan *Mycobacterium tuberculosis*

- Pada akhir abad ke-18, selama revolusi industri, insiden TBC meningkat secara signifikan baik di Eropa Barat maupun Amerika Serikat.
- Migrasi tenaga kerja muda dari desa ke kota mengakibatkan kondisi kehidupan semakin padat. Sebagian besar penduduk perkotaan tinggal dan bekerja di tempat tinggal dan pabrik yang dingin dan lembap dengan ventilasi yang buruk.
- Malnutrisi, kebersihan yang buruk, dan kondisi layanan kesehatan yang buruk dikaitkan dengan kasus TBC. Di beberapa kota di Eropa, angka kematian akibat TBC mencapai puncaknya pada angka 800–1.000 per 100.000 penduduk per tahun.



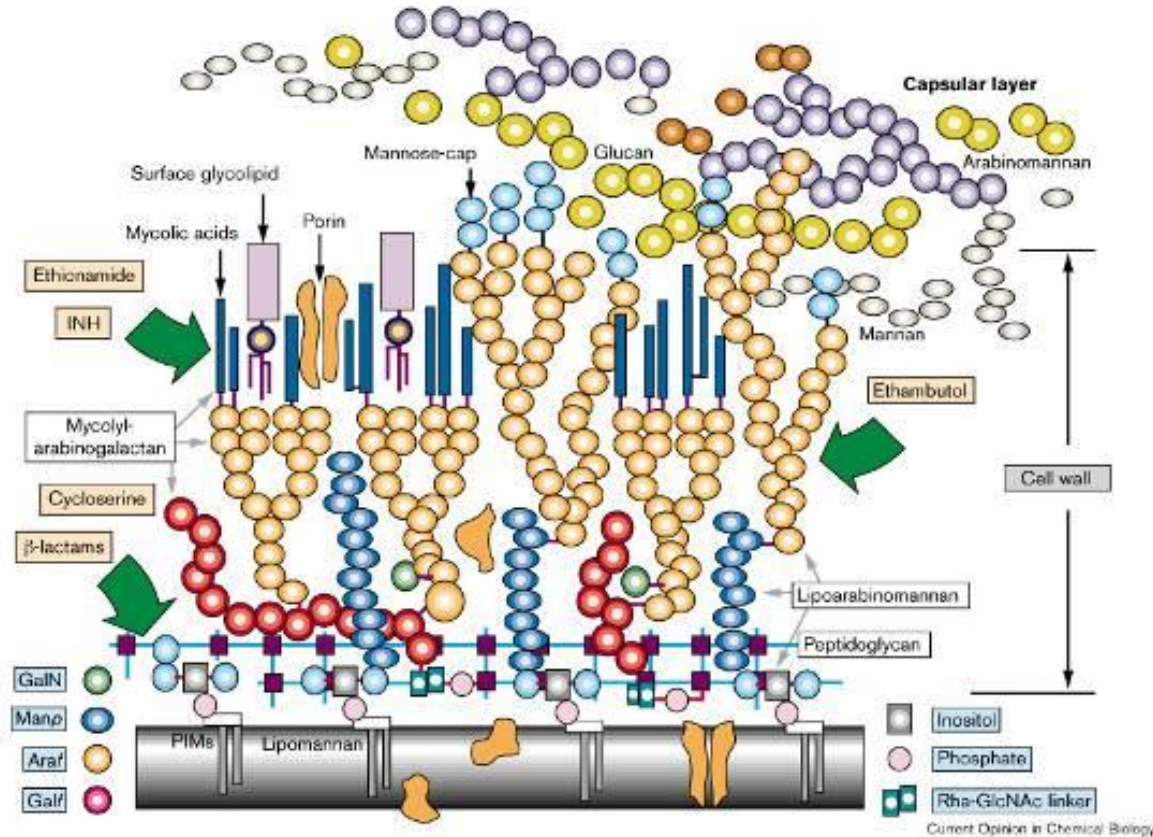
Robert Koch mempublikasikan bakteri penyebab TBC pada tahun 1884, dan Koch dianugerahi Hadiah Nobel dalam Fisiologi Kedokteran pada tahun 1905

Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A History perspective. ATS Discovery series 2015

Mondoni M, Centanni s, Sotgiu G. New perspectives on difficult to treat tuberculosis based on old therapeutic approaches. International Journal of Infectious Disease; 2020

Mycobacterium tuberculosis

Karakteristik Biologi

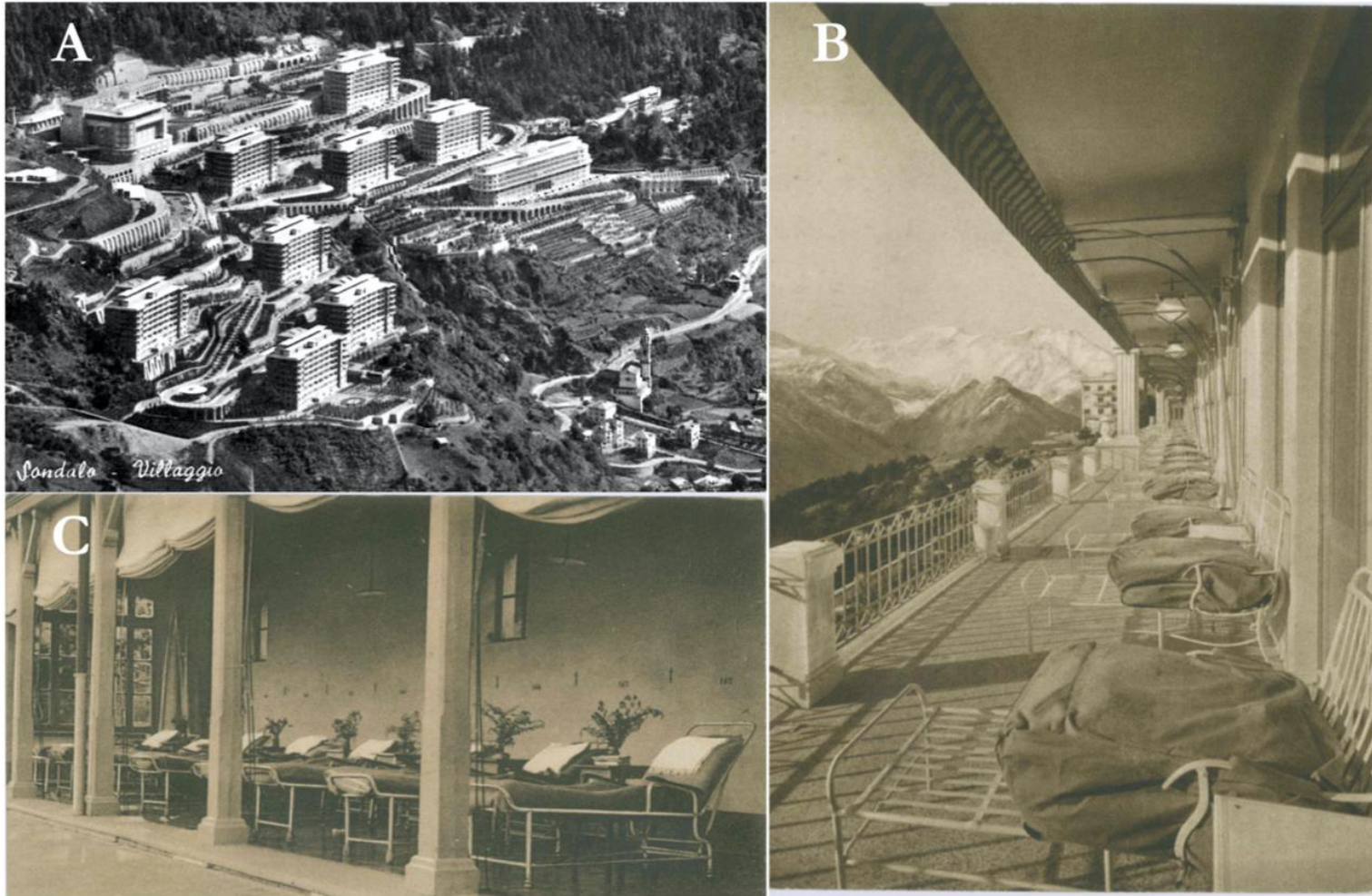


- *Mycobacterium tuberculosis* Complex

- *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* and *M. microti*
- Bakteri tahan asam-alkohol
- Tahan terhadap dingin, beku dan pengeringan
- Sangat sensitif terhadap panas, sinar matahari, dan radiasi UV
- Aerobik (tergantung pada Oksigen dan pH).
- Perilaku polivalen, tergantung pada medium
- Kapasitas pembelahan yang sangat lambat

Karakteristik biologis *M. tuberculosis* membuatnya menjadi bakteri yang sangat sulit untuk dibunuh

Perkembangan Sanatorium (tahun 1800-an)



(A) Sanatorium “Villaggio Morelli” dengan 3000 tempat tidur di Sondalo, Italia pada akhir Perang Dunia Kedua adalah yang terbesar di Eropa. (B) (C) Teras dan serambi terlindung yang khas di sanatorium, dengan kursi geladak yang khas untuk aroterapi.

Perkembangan sanatorium (tahun 1800-an)



Radiasi U.V, cahaya matahari untuk melawan *M. tuberculosis*

Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A History perspective. ATS Discovery series 2015

Mondoni M, Centanni s, Sotgiu G. New perspectives on difficult to treat tuberculosis based on old therapeutic approaches. International Journal of Infectious Disease; 2020

Dari tahun 1930-an – 1950-an, para dokter mengunjungi klinik pneumotik dimana pasien datang **untuk dilakukan pneumotoraks buatan**, dan dilakukan pengisian ulang udara secara berkala. Juga torakoplasti, plombage, perusakan saraf frenikus, dan reseksi paru.

Akhir dari era sanatorium, dimulainya OAT

Tahun	Tonggak	catatan
1944	SM dan PAS	-
1948	Randomised trial, SM vs PAS vs SM/PAS	<ul style="list-style-type: none">• Kombinasi ini lebih efektif dalam mencapai kesembuhan dan mencegah resistensi obat
1952	INH ditambahkan pada SM/PAS sehingga lama pengobatan 24 bulan	<ul style="list-style-type: none">• Menghasilkan kesembuhan pada 95-95% pasien.• Diperlukan hingga 24 bulan sehubungan dengan masih ada basil yang hidup di jaringan lama setelah kultur sputum menjadi negatif
1960s	EMB menggantikan PAS, lama 18 bulan	<ul style="list-style-type: none">• EMB lebih ditoleransi daripada PAS dan menyebabkan pemendekan lama pengobatan menjadi 18 bulan.
1970s	RIF ditambahkan pada INH/EMB/SM, lama 8-9 bulan	<ul style="list-style-type: none">• Kesembuhan yang dapat diprediksi pada >95% kasus hanya dalam waktu 8-9 bulan.• RIF memiliki bakterisida dan sterilisasi yang baik
1980	PZA ditambahkan pada INH/RIF/EMB, lama 6 bulan	<ul style="list-style-type: none">• Mempercepat waktu yang untuk mencapai kultur negatif dan menghasilkan angka kesembuhan > 95% dalam 6 bulan.• PZA mempunyai aktivitas melawan basil tuberkel pada debrid asam pada dinding rongga paru.• PZA memberikan semua efek menguntungkan dalam 2 bulan pertama terapi.

STRATEGI DAN KERANGKA PENGENDALIAN TB YANG EFEKTIF

- WHO menyatakan TBC sebagai kedaruratan global pada tahun 1993 sebagai masalah kesehatan masyarakat. Pemerintah di banyak negara dengan beban TB tinggi mengabaikan pengendalian TBC di masa lalu. Program tuberkulosis saat itu telah gagal mencapai tingkat deteksi dan kesembuhan yang tinggi bagi pasien menular.

Lima komponen strategi DOTS

1. Komitmen politik yang berkelanjutan.
2. Diagnosis mikroskop dahak yang terjamin kualitasnya.
3. Kemoterapi jangka pendek yang terstandar untuk semua kasus TBC dengan kondisi manajemen kasus yang tepat, termasuk pengawasan langsung menelan obat
4. Pasokan obat yang kualitasnya terjamin dan kontinyu.
5. Sistem pencatatan dan pelaporan memungkinkan penilaian hasil semua pasien dan penilaian kinerja program secara keseluruhan.

Prinsip organisasi strategi DOTS adalah:

- Tersedianya jaringan diagnostik dan pengobatan yang terdesentralisasi berdasarkan fasilitas kesehatan yang ada dan terintegrasi dengan Puskesmas;
- Pengelolaan program yang baik berdasarkan akuntabilitas dan pengawasan terhadap petugas kesehatan;
- Sistem evaluasi penemuan kasus dan analisis kohort terhadap hasil pengobatan.



Karel Styblo yang mengembangkan, memelopori, dan menjelaskan strategi yang digunakan untuk mengendalikan TB oleh Bank Dunia dan diumumkan oleh WHO. Dikenal dengan Directly Observed Therapy – Short Course (DOTS),

ALUR DIAGNOSIS TB RESISTEN OBAT

KLINIS SUSPEK TB



PROBABILITAS TB RESISTEN OBAT

Risiko tinggi : Riwayat pengobatan TB sebelumnya, Kontak erat pasien TB MDR, Pengobatan TB non DOTS
Risiko rendah : Kasus TB baru



TERKONFIRMASI BAKTERIOLOGI



**TERKONFIRMASI TERDAPAT RESISTENSI KUMAN TB
SECARA GENOTIPE DAN / ATAU FENOTIP**

DEFINISI

TB resisten Obat adalah keadaan dimana kuman *M. tuberculosis* sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan obat anti TB (OAT).

Terdapat 5 kategori resisten terhadap OAT, yaitu:

- ***Monoresistance***
- ***Polyresistance***
- ***TB Rifampicin Resistance (TB RR) → TCM (gene Xpert)***
- ***Multi Drug Resistance (MDR)***
- ***Extensively Drug Resistance (XDR)***

OAT Lini pertama R dan H resisten → TB MDR

OAT Lini kedua Fluorokuinolon → TB Pre XDR

(Salah satu dari OAT grup A selain fluorokuinolon) → TB XDR

• Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen P2PL. 2014.

• Companion handbook to the WHO guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO. 2014.

Terapi pada TB : aktifitas OAT

Aktifitas	Pencegahan resistensi	Aktifitas bakterisida	Aktifitas sterilisasi	Toksisitas
Tinggi	Rifampisin INH Ethambutol	INH Rifampisin	Rifampisin Pirazinamid <i>New</i> <i>Fluorokuinolon</i>	PAS Ethionamid Cycloserine Linezolid
Sedang	Injeksi <i>Fluorokuinolon</i> Ethionamid Cycloserin PAS Linezolid	Injeksi <i>Fluorokuinolon</i> Bdq <i>Linezolid</i>	Injeksi INH <i>Linezolid</i>	<i>Injeksi</i> Pyrazinamide
Rendah	Pirazinamid	Ethionamid Pirazinamid	INH	Ethambutol Rifampisin INH <i>Fluorokuinolon</i>

Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients

Shama D. Ahuja¹, David Ashkin², Monika Avendano³, Rita Banerjee⁴, Melissa Bauer⁵, Jamie N. Bayona⁶, Mercedes C. Becerra^{7,8}, Andrea Benedetti⁵, Marcos Burgos⁹, Rosella Centis¹⁰, Edward D. Chan¹¹, Chen-Yuan Chiang¹², Helen Cox¹³, Lia D'Ambrosio¹⁰, Kathy DeRiemer¹⁴, Nguyen Huy Dung¹⁵, Donald Enarson¹⁶, Dennis Falzon¹⁷, Katherine Flanagan¹⁸, Jennifer Flood¹⁹, Maria L. Garcia-Garcia²⁰, Neel Gandhi²¹, Reuben M. Granich¹⁷, Maria G. Hollm-Delgado⁵, Timothy H. Holtz²², Michael D. Iseman²³, Leah G. Jarlsberg²⁴, Salmaan Keshavjee⁷, Hye-Ryoun Kim²⁵, Won-Jung Koh²⁶, Joey Lancaster²⁷, Christophe Lange²⁸, Wiel C. M. de Lange²⁹, Vaira Leimane³⁰, Chi Chiu Leung³¹, Jiehui Li³², Dick Menzies^{5*}, Giovanni B. Migliori¹⁰, Sergey P. Mishustin³³, Carole D. Mitnick⁷, Masa Narita³⁴, Philly O'Riordan³⁵, Madhukar Pai⁵, Domingo Palmero³⁶, Seung-kyu Park³⁷, Geoffrey Pasvol³⁸, Jose Peña³⁹, Carlos Pérez-Guzmán⁴⁰, Maria I. D. Quelapio⁴¹, Alfredo Ponce-de-Leon⁴², Vija Riekstina³⁰, Jerome Robert⁴³, Sarah Royce²⁴, H. Simon Schaaf⁴⁴, Kwonjune J. Seung⁴⁵, Lena Shah⁵, Tae Sun Shim⁴⁶, Sonya S. Shin⁴⁵, Yuji Shiraishi⁴⁷, José Sifuentes-Osornio⁴⁸, Giovanni Sotgiu⁴⁹, Matthew J. Strand²³, Payam Tabarsi⁵⁰, Thelma E. Tupasi⁴¹, Robert van Altena²⁹, Martie Van der Walt²⁷, Tjip S. Van der Werf²⁹, Mario H. Vargas⁵¹, Pirett Viikklepp⁵², Janice Westenhouse⁵³, Wing Wai Yew⁵⁴, Jae-Joon Yim⁵⁵, on behalf of the Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB¹

Medicine	Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success		
	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)	
A	Levofloxacin OR moxifloxacin	3 143	0.3 (0.1–0.5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)
	Bedaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)
	Linezolid	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)
	Cycloserine OR terizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)
C	Ethambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8)*	290	1.2 (0.5–3.0)*
	Pyrazinamide	1 248	2.7 (0.7–10.9)	1 272	1.2 (0.1–15.7)
	Imipenem–cilastatin OR meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
	Ethionamide OR prothionamide	2 582	1.6 (0.5–5.5)	2 750	2.0 (0.8–5.3)
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	1 564	3.1 (1.1–8.9)	1 609	1.0 (0.6–1.6)
Other medicines	Kanamycin	2 946	1.9 (1.0–3.4)	3 269	1.1 (0.5–2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1–3.5)	826	1.4 (0.7–2.8)
	Amoxicillin–clavulanic acid	492	1.7 (1.0–3.0)	534	2.2 (1.3–3.6)

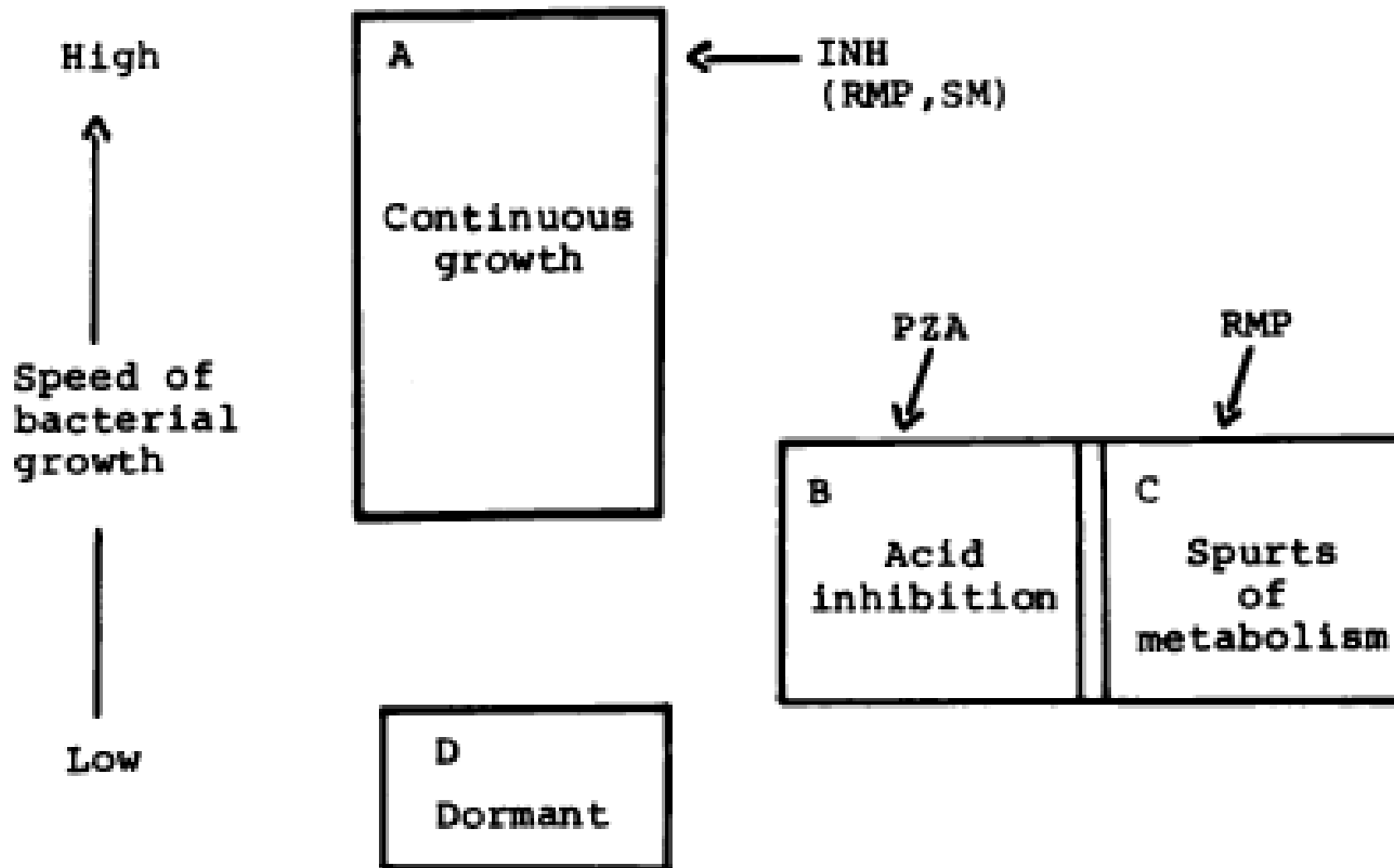
PRINSIP PENGOBATAN TB



Tidak adekuat pengobatan pada fase intensif → **GAGAL**

Tidak adekuat pengobatan pada fase lanjutan → **KAMBUH**

SPECIAL BACTERIAL POPULATIONS



Poin pembahasan :

1. Definisi TB dan TB Resisten Obat
- 2. Sejarah perkembangan pengobatan TB Resisten Obat**
3. Paduan Pengobatan BPaL/M dan sharing pengalaman
4. *Take Home Massage*

HISTORY OF MDR TB TREATMENT

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

by
Sir John CROFTON
Professor Emeritus of Respiratory Diseases and Tuberculosis
University of Edinburgh, Scotland

Pierre CHAULET and Dermot MAHER
Global Tuberculosis Programme
World Health Organization, Geneva, Switzerland

with contributions from
Jacques GROSSET
William HARRIS
Norman KORME
Michael REEMAN
Bryan WATT



1997

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis



World Health Organization

2006

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis EMERGENCY UPDATE 2008



2008

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

2011 update



2011

Companion handbook

to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis



2014

Companion handbook

to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis



2014

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

2016 update

OCTOBER 2016 REVISION



2016

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment



2019



GROUPING

Group 1 – First-line oral agents

DRUGS

isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E);
pyrazinamide (Z); rifabutin (Rfb)^a

Group 2 – Injectable agents

kanamycin (Km); amikacin (Am);
capreomycin (Cm); streptomycin (S)

Group 3 Fluoroquinolones

moxifloxacin (Mfx); levofloxacin (Lfx);
ofloxacin (Ofx)

Group 4 – Oral bacteriostatic second-line agents

ethionamide (Eto); protionamide (Pto);
cycloserine (Cs); terizidone (Trd); *p*-aminosalicylic
acid (PAS)

Group 5 – Agents with unclear efficacy (not recom mended by WHO for routine use in MDR-TB patients)

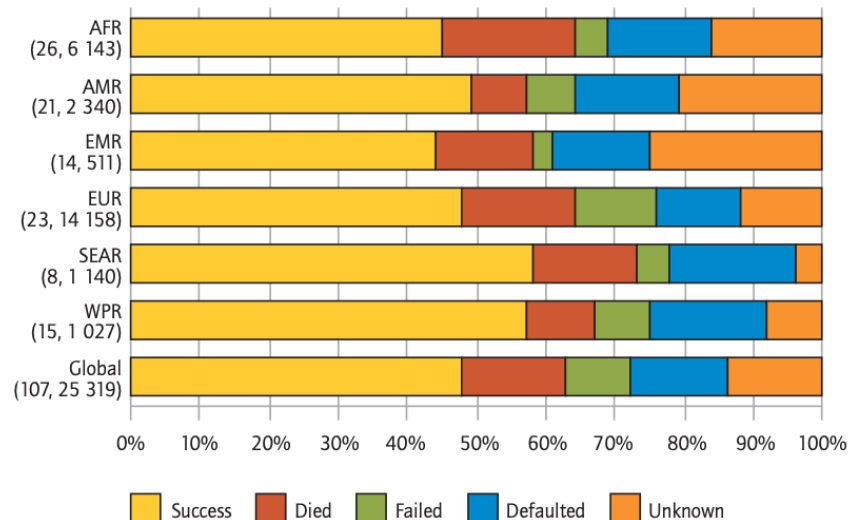
clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicillin/
clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Thz);
imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); high-dose
isoniazid (high-dose H);^b clarithromycin (Clr)

Fase pengobatan awal biasanya terdiri dari **5 obat (termasuk suntikan) dan berlangsung setidaknya 8 bulan, atau 6 bulan setelah konversi;** tahap kedua dilanjutkan dengan **obat oral selama minimal 12 bulan;** sehingga dengan total durasi pengobatan minimal 18 bulan. **Fluoroquinolone (FLQ) dan obat suntik menjadi dasar rejimen.** Obat lain yang sering kali termasuk ethionamide, *P*-amino salicylic acid (PAS), cycloserine, terizidone, pyrazinamide, dan ethambutol.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2012

FIGURE 4.8 Treatment outcomes for patients diagnosed with MDR-TB by WHO region, 2009 cohorts.

The number of countries reporting outcomes for at least one case, followed by total cases with outcome data, shown beside each bar.



Toksistas (efek samping), waktu pengobatan yang lama and beaya tinggi diidentifikasi sebagai hasil pengobatan yang buruk.

Harapan rejimen pengobatan TB ideal di masa depan...

1. Lama waktu durasi pengobatan dipersingkat.
2. Waktu minum obat sekali sehari.
3. Penemuan dan pengembangan obat baru. Obat baru dengan efek potensial terdiri dari kumpulan bakterisida yang tinggi, sterilisasi yang tinggi, pencegahan timbulnya resistensi yang baik, dan toksisitas obat yang rendah.
4. Pemilihan resimen pengobatan terbaik dengan efikasi dan keamanan tinggi bagi pasien.
5. Mendesain rejimen terapi TBC yang optimal pada penderita AIDS, Diabetes, dan penyakit komorbid lainnya?
6. Obat yang tersedia, murah, dan mudah dijangkau oleh pasien / program TB

Pemilihan rejimen TB yang ideal

- **EFIKASI VS KEAMANAN VS KEMUDAHAN AKSES**

- **EFIKASI**

 - Aktifitas bakterisidal

 - Aktifitas sterilisasi

 - Pencegahan resistensi

- **SAFETY**

 - Toksisitas minimal

 - Pengobatan durasi pendek

 - Jumlah pil sedikit

- **KEMUDAHAN AKSES**

 - Berkesinambungan / kontinyu

 - Mudah didapat

Tonggak rejimen pengobatan TB MDR dari masa ke masa

- 1. Rejimen Jangka Pendek (STR) injeksi (STREAM STUDY) tahun 2014**
- 2. Rejimen Jangka Pendek oral (All oral shorter treatment regiment) Afrika Selatan tahun 2019**
- 3. NIX TB Trial untuk PRE XDR and XDR TB in 2020-2021**

Tonggak rejimen pengobatan TB MDR

- 1. Rejimen Jangka Pendek (STR) injeksi (STREAM STUDY) tahun 2014**
2. Rejimen Jangka Pendek oral (All oral shorter treatment regiment) Afrika Selatan tahun 2019
3. NIX TB Trial untuk PRE XDR and XDR TB in 2020-2021
- 4.

Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients

K. J. M. Aung,* A. Van Deun,^{†‡} E. Declercq,[§] M. R. Sarker,* P. K. Das,* M. A. Hossain,* H. L. Rieder^{¶¶}

*Damien Foundation, Dhaka, Bangladesh; [†]Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; [‡]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; [§]Damien Foundation, Brussels, Belgium; ^{¶¶}University of Zürich, Zürich, Switzerland

SUMMARY

SETTING: Tuberculosis (TB) program, Damien Foundation Projects, Bangladesh.

OBJECTIVE: To summarize the outcome and its determinants of the first treatment for multidrug-resistant TB using a standardized regimen consisting of a minimum 9 months.

DESIGN: This was a prospective, observational study of a gatifloxacin (GFX) based directly observed regimen, mainly with initial hospitalization. The 4-month intensive phase was extended until sputum smear conversion. Patients were monitored using culture for up to 2 years after treatment completion.

RESULTS: Of the 515 patients who met the study inclusion criteria and were successively enrolled from 2005 to 2011, 84.4% had a bacteriologically favorable outcome. Due to extensive disease with delayed sputum conversion, only half of the patients completed treatment within 9 months; however, 95% were able to

complete treatment within 12 months. Eleven patients failed or relapsed, and 93.1% of the 435 patients who were successfully treated completed at least 12 months post-treatment follow-up. The strongest risk factor for a bacteriologically unfavorable outcome was high-level fluoroquinolone (FQ) resistance, particularly when compounded by initial pyrazinamide (PZA) resistance. Low-level FQ resistance had no unfavorable effect on treatment outcome. Amplification of drug resistance occurred only once, in a patient strain that was initially only susceptible to kanamycin and clofazimine.


CONCLUSION: The excellent outcome of the Bangladesh regimen was largely maintained. Bacteriological treatment failures and relapses were rare, except among patients with high-level GFX resistance, notably in the presence of PZA resistance.

KEY WORDS: tuberculosis; multidrug resistance; treatment; standardization


Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damien Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

Regimen (sequence)	Intensive Phase	Continuation Phase 1	Continuation Phase 2	Patients Enrolled	
				Number	Col %
1	3* KCOEHZP	12 OEHZP	6 EP	59	13.8
2	3(+) KCOEHZP	12 OHEZP		44	10.3
3	3(4) KCOEZP	12 OEZP		35	8.2
4	3(+) KCOEHZP	12 OHEZ		45	10.5
5	3(+) KCOEHZP	12 OHEZC		38	8.9
6 	4(+) KCGEHZP	5 GEZC		206	48.2
Total number of patients enrolled				427	100.0

Definition of abbreviations: C = clofazimine; Col % = column percent; E = ethambutol; G = gatifloxacin; H = isoniazid; K = kanamycin; O = ofloxacin; P = prothionamide; Z = pyrazinamide.

Outcome	Regimens 1+2		Regimen 3		Regimen 4		Regimen 5		Regimen 6 		Total	
	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %	n	Col %
Completion*	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	5.3	11	2.6
Cure	71	68.9	20	57.1	30	66.7	32	84.2	170	82.5	323	75.7
Death	11	10.7	5	14.3	4	8.9	2	5.3	11	5.3	33	7.7
Default	15	14.6	7	20.0	4	8.9	3	7.9	12	5.8	41	9.6
Failure	6	5.8	3	8.6	6	13.3	1	2.6	1	0.5	17	4.0
Relapse	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	0.2
Not fitting any of the above [†]	0	0.0	0	0.0	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.2
Total	103	100.0	35	100.0	45	100.0	38	100.0	206	100.0	427	

Rekomendasi WHO 2016 untuk pengobatan TB MDR saat itu..

WHO treatment
guidelines for drug-
resistant tuberculosis

2016 update

OCTOBER 2016 REVISION

THE
END TB
STRATEGY

 World Health
Organization

Regimen pengobatan TB-MDR yang lebih pendek distandarisasi dalam isi dan durasinya dan dibagi menjadi dua bagian berbeda. Yang pertama adalah fase intensif selama empat bulan (diperpanjang hingga maksimal enam bulan jika belum konversi sputum BTA) dan mencakup obat-obatan berikut:

4 Mfx - Kn – Eto - Cfz, INH^{HD} - Z – E / 5 Mfx – Cfz - Z - E

Tonggak rejimen pengobatan TB MDR

1. Rejimen Jangka Pendek (STR) injeksi (STREAM STUDY) tahun 2014
2. **Rejimen Jangka Pendek oral (All oral shorter treatment regiment) Afrika Selatan tahun 2019**
3. NIX TB Trial untuk PRE XDR and XDR TB in 2020-2021

Safety and Effectiveness of an All-Oral, Bedaquiline-Based, Shorter Treatment Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A Retrospective Cohort Analysis

Ilse Tack,¹ Asnake Dumicho,² Liesbet Ohler,¹ Altnay Shigayeva,² Abera Balcha Bulti,¹ Kenneth White,¹ Mduduzi Mbatha,³ Jennifer Furin,⁴ and Petros Isaakidis^{5,6}

¹Medical Department, Médecins sans Frontières, Eshowe, South Africa, ²Monitoring and Evaluation Department, Médecins sans Frontières, Eshowe, South Africa, ³King Cetshwayo District TB coordinator, National Department of Health, South Africa, ⁴Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, and ⁵South African Medical Unit Operational Research Department, Médecins sans Frontières, Cape Town, South Africa

- **Latar Belakang.** Pada akhir 2018, Afrika Selatan memperbaharui rejimen pengobatan all oral rejimennya dengan memasukkan **bedaquiline (BDQ)** dan **2 bulan linezolid (LZD)** untuk seluruh pasien dan memulai pengobatan jangka pendek 9–12 bulan untuk Resisten Rifampisin (TB RR). Kita mengkaji pasien – pasien di rural KwaZulu-Natal untuk efikasi dan keamanannya untuk rejimen ini pada kondisi program.

	2 months	4 months	6 months	9 months
Linezolid				
Isoniazid high dose				
Bedaquiline				
Levofloxacin				
Clofazamine				
Pyrazinamide				
Ethambutol				

Rejimen jangka pendek sebelumnya :

Bangladesh Regiment

4 Kn-Gfx-Cfz-P-E-H^{HD}-Z / 5 Gfx-E-Z-Cfz

WHO 2016

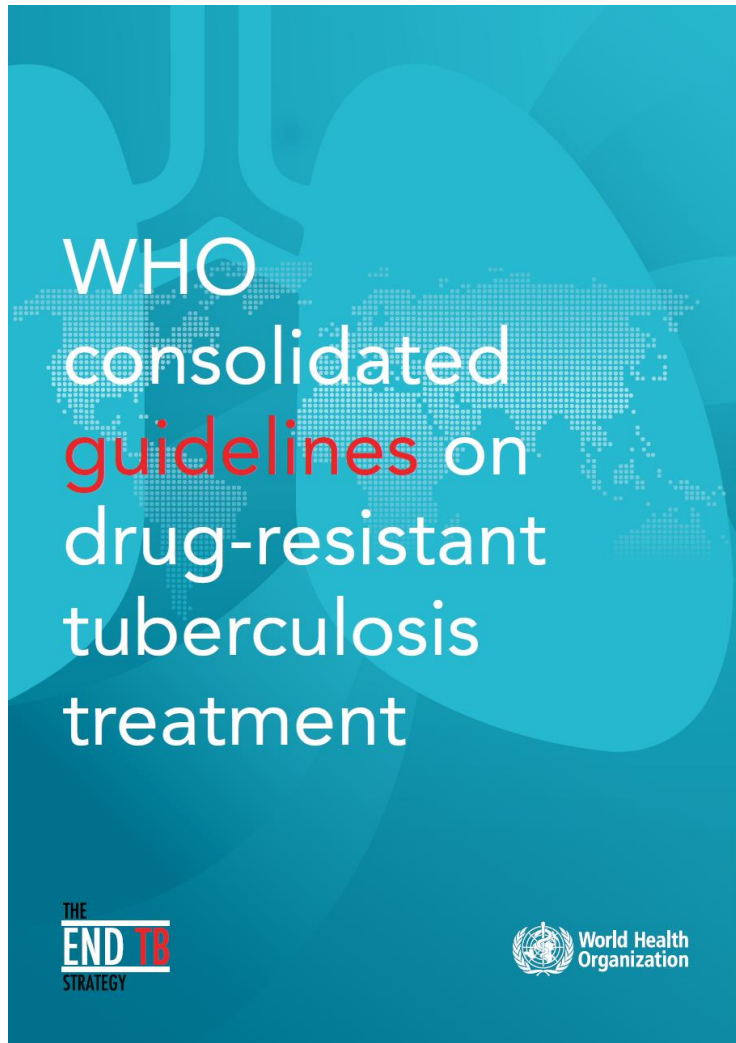
4 Kn-Mfx-Cfz-Eto-E-H^{HD}-Z / 5 Gfx-E-Z-Cfz

Safety and Effectiveness of an All-Oral, Bedaquiline-Based, Shorter Treatment Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A Retrospective Cohort Analysis

Ilse Tack,¹ Asnake Dumicho,² Liesbet Ohler,¹ Altynay Shigayeva,² Abera Balcha Bulti,¹ Kenneth White,¹ Mduduzi Mbatha,³ Jennifer Furin,⁴ and Petros Isaakidis⁵

¹Medical Department, Médecins sans Frontières, Eshowe, South Africa, ²Monitoring and Evaluation Department, Médecins sans Frontières, Eshowe, South Africa, ³King Cetshwayo District TB coordinator, National Department of Health, South Africa, ⁴Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, and ⁵South African Medical Unit Operational Research Department, Médecins sans Frontières, Cape Town, South Africa

- Hasil. Kohort 117 pasien; 68,4% [CI]: 59,3-76,3) dinyatakan positif HIV. Waktu rata-rata konversi kultur adalah 56 hari (95% CI: 50-57). Keberhasilan pengobatan 75,2% (95% CI: 66,5-82,3). Mortalitas adalah 12,8% (95% CI: 7,8-20,3). Anemia adalah efek samping berat yang paling sering. Waktu rata-rata untuk terjadi anemia berat adalah 7,1 minggu [IQR] 4,0-12,9) setelah mulai pengobatan. Efek samping LZD terjadi 25,2% (95% CI: 17,8-34,5) subyek.
- Kesimpulan. Rejimen jangka pendek all oral, termasuk BDQ dan LZD sebagai obat inti untuk pengobatan RR-TB, menunjukkan hasil yang baik, pada populasi tinggi HIV. AE adalah umum, terutama untuk LZD, tetapi dapat dikelola dalam program. Dukungan diperlukan untuk memperkenalkan rejimen baru dalam melatih nakes dalam pemantauan, manajemen, dan pelaporan efek samping.

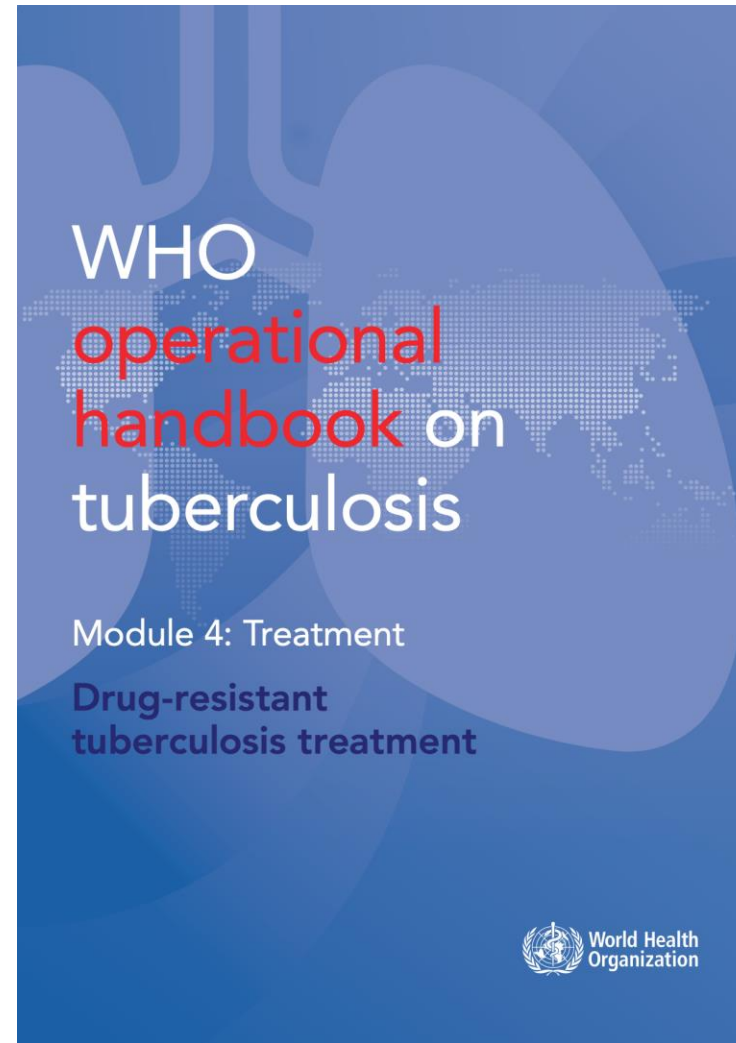


WHO
consolidated
guidelines on
drug-resistant
tuberculosis
treatment

THE
END TB
STRATEGY

 World Health
Organization

2019



WHO
**operational
handbook** on
tuberculosis

Module 4: Treatment

**Drug-resistant
tuberculosis treatment**

 World Health
Organization

2020

All Oral Shorter Regimen (WHO 2019)

4–6 **Bdq** – **Lfx** – **Eto** – H^{HD} – Cfz – E – Z
/

5 **Mfx** – Cfz – E – Z

Fase awal (Lama 4–6 bulan)	Fase lanjutan (Lama 5 bulan)
1. Bedaquiline (Bdq)	1. Moxifloxacin (Mfx)
2. Moxifloxacin (Mfx)	2. Clofazimin (Cfz)
3. Ethionamide (Eto) / Prothionamide (Pto)	3. Ethambutol (E)
4. Isoniazid (H) high dose ^(HD)	4. Pyrazinamide (Z)
5. Clofazimin (Cfz)	
6. Ethambutol (E)	
7. Pyrazinamid (Z)	

Permasalahan dan keterbatasan rejimen jangka pendek 9 – 11 bulan

Rejimen	Komponen	Durasi pengobatan	Keterbatasan	Toksisitas
Rejimen STR Injeksi	4-6 Kn-Mfx-Cfz-Eto-E-H ^{HD} -Z / 5 Mfx-Cfz-Z-E	9 – 11 bulan	<ul style="list-style-type: none"> Resisten terhadap INH dosis rendah dan INH dosis tinggi atau terdapat mutasi pada INH α dan Kat G Pasien dengan gangguan fungsi ginjal Pasien dengan gangguan fungsi liver Lesi paru luas Komponen obat masih banyak Wanita hamil TB ekstra paru berat 	<ul style="list-style-type: none"> Injeksi Kanamisin dapat menimbulkan efek samping vestibulo-ototoksik, dan nefrotoksik.
Rejimen STR All oral	4-6 Bdq-Lfx-Cfz-Eto-E-H ^{HD} -Z / 5 Lfx-Cfz-Z-E	9 – 11 bulan	<ul style="list-style-type: none"> Resisten terhadap INH dosis rendah dan INH dosis tinggi atau terdapat mutasi pada INH α dan Kat G Pasien dengan gangguan fungsi ginjal Pasien dengan gangguan fungsi liver Lesi paru luas Komponen obat masih banyak Wanita hamil TB ekstra paru berat 	<ul style="list-style-type: none"> Etionamid dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal. Kombinasi Moksifloksasin dan Clofazimin maupun Bedaquiline, Levofloksasin dan Clofazimin dapat menimbulkan perpanjangan QT interval sampai Torsade pointes dan gangguan irama letal.

Tonggak rejimen pengobatan TB MDR

1. Rejimen Jangka Pendek (STR) injeksi (STREAM STUDY) tahun 2014
2. Rejimen Jangka Pendek oral (All oral shorter treatment regiment) Afrika Selatan tahun 2019
3. **NIX TB Trial dan ZENIX untuk PRE XDR and XDR TB in 2020-2021**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 5, 2020

VOL. 382 NO. 10

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D., Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spigelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team*

ABSTRACT

- Dalam penelitian open label, kelompok tunggal di mana tindak lanjut sedang berlangsung di tiga lokasi Afrika Selatan, kami menyelidiki pengobatan dengan tiga obat oral — **bedaquiline, pretomanid, dan linezolid** — yang memiliki aktivitas bakterisida terhadap tuberkulosis dan hanya sedikit resistensi yang sudah ada sebelumnya.
- Studi ini **mengevaluasi keamanan dan efikasi kombinasi obat selama 26 minggu pada pasien dengan TB XDR dan pasien dengan TB yang resistan terhadap beberapa obat** yang tidak responsif terhadap pengobatan atau yang rejimen lini kedua telah dihentikan karena efek samping.
- End poin primer adalah insiden hasil yang tidak menguntungkan, yang didefinisikan sebagai kegagalan pengobatan (bakteriologis atau klinis) atau kekambuhan post terapi, yang berlanjut hingga 6 bulan setelah akhir pengobatan.

HASIL

- Sebanyak 109 pasien terdaftar dalam penelitian ini dan dimasukkan dalam end poin efikasi dan keamanan.
- Pada 6 bulan setelah akhir pengobatan, **11 pasien (10%) memiliki hasil yang tidak berhasil dan 98 pasien (90%; CI 95%, 83 - 95) memiliki hasil yang baik.**
- 11 hasil yang tidak menguntungkan adalah 7 kematian (6 selama pengobatan dan 1 dari penyebab yang tidak diketahui selama masa tindak lanjut), 1 penarikan persetujuan selama pengobatan, 2 kambuh selama masa tindak lanjut, dan 1 mangkir.
- **Efek toksik linezolid adalah neuropati perifer (terjadi pada 81% pasien) dan myelosupresi (48%),** meskipun umum, dapat ditangani, sering menyebabkan pengurangan dosis atau penghentian pengobatan dengan linezolid.

KESIMPULAN

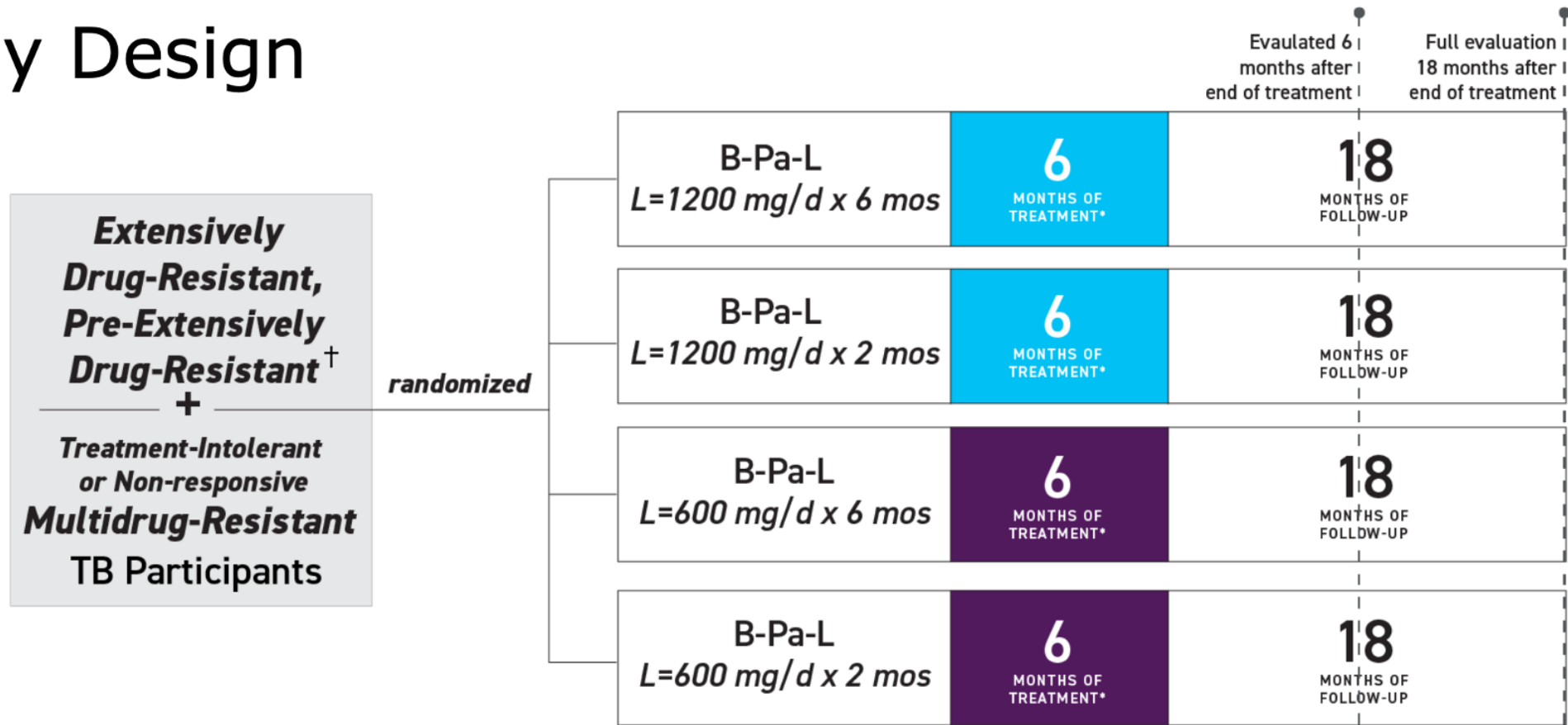
- **Kombinasi bedaquiline, pretomanid, dan linezolid memberikan hasil yang baik pada 6 bulan setelah akhir terapi** pada sebagian besar pasien dengan bentuk TB yang sangat resistan terhadap obat; terdapat **beberapa efek toksik akibat Linezolid 1200 mg.**

ORIGINAL ARTICLE

Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

F. Conradie, T.R. Bagdasaryan, S. Borisov, P. Howell, L. Mikiashvili, N. Ngubane, A. Samoilova, S. Skornykova, E. Tudor, E. Variava, P. Yablonskiy, D. Everitt, G.H. Wills, E. Sun, M. Olugbosi, E. Egizi, M. Li, A. Holsta, J. Timm, A. Bateson, A.M. Crook, S.M. Fabiane, R. Hunt, T.D. McHugh, C.D. Tweed, S. Foraida, C.M. Mendel, and M. Spigelman, for the ZeNix Trial Team*

Study Design



*Additional 3 months if sputum culture positive between week 16 and week 26 treatment visits

Pa pretomanid dose = 200 mg daily

B bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks

Analisis Efikasi / Hasil

89.3%	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Unassessable	1	1	1	1	4
Total assessable	44	45	44	44	177
Favourable	41 (93.2%)	40 (88.9%)	40 (90.9%)	37 (84.1%)	158 (89.3%)
Unfavourable	3 (6.8%)	5 (11.1%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	19 (10.7%)
95% CI for Favourable	81.3% to 98.6%	75.9% to 96.3%	78.3% to 97.5%	69.9% to 93.4%	83.7% to 93.4%

Kejadian Neuropati Perifer, Neuropati optik dan Anemia

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) n (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) n (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) n (%)	Total (N=181) n (%)
Number of participants with \geq one TEAE of peripheral neuropathy	17 (37.8%)	11 (23.9%)	11 (24.4%)	6 (13.3%)	45 (24.9%)
Number of participants with \geq one TEAE of optic neuropathy	4 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
Number of participants with worsening grade of anemia	10 (22.2%)	8 (17.4%)	1 (2.2%)	3 (6.7%)	22 (12.2%)

Penghentian sementara, pengurangan dosis dan penghentian Linezolid

	Linezolid 1200mg 26 weeks (N=45) (%)	Linezolid 1200mg 9 weeks (N=46) (%)	Linezolid 600mg 26 weeks (N=45) (%)	Linezolid 600mg 9 weeks (N=45) (%)
Linezolid dose modification (reduction, interruption, or discontinuation)	23 (51%)	13 (28%)	6 (13%)	6 (13%)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update

REKOMENDASI

- WHO merekomendasikan penggunaan rejimen pengobatan 6 bulan yang terdiri dari bedaquiline, pretomanid, **linezolid (600 mg)** dan moxifloxacin (BPaLM) daripada rejimen 9 bulan atau lebih (18 bulan) pada pasien MDR / RR-TB.
- WHO merekomendasikan bedaquiline, pretonamid, **linezolid (600 mg)** (BPAL) pada kasus TB pre XDR dan XDR.

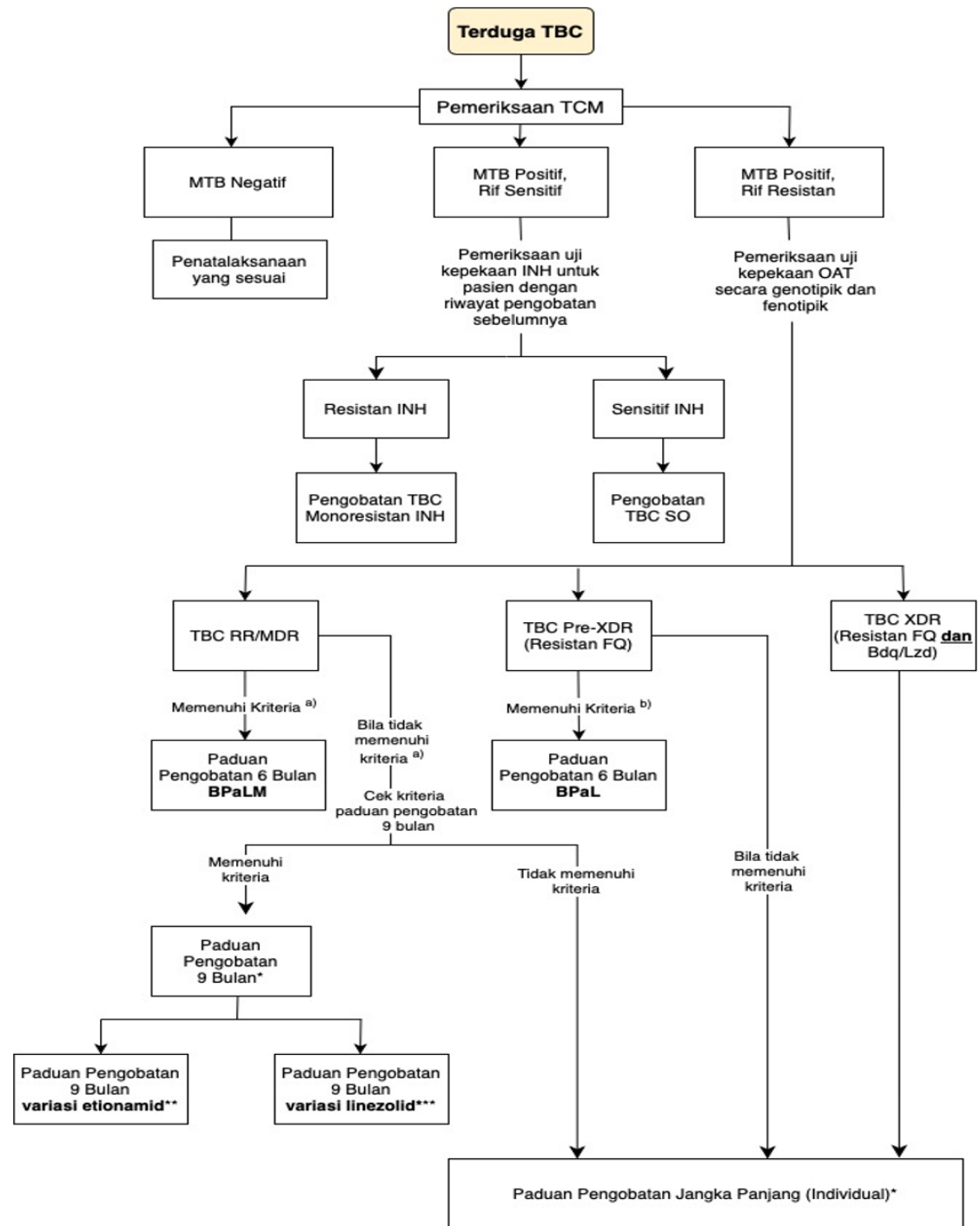
Pengobatan TBC RO di Indonesia

Mulai tahun 2023, pengobatan TBC resistan obat yang tersedia di Indonesia:

- 1) **Paduan pengobatan 6 bulan, terdiri dari:**
 - a. Paduan **BPaLM**
 - b. Paduan **BPaL**
- 2) **Paduan pengobatan 9 bulan**
 - a. Paduan mengandung etionamid
 - b. Paduan mengandung linezolid
- 3) **Paduan pengobatan jangka panjang (18–24 bulan)**



Algoritma terapi TB



Jenis dan dosis OAT pada paduan **BPaL/M**

Jenis obat (Sediaan)	Dosis OAT
Bedaquiline / Bdq (Tablet 100 mg)	400 mg 1 kali/hari selama 2 minggu pertama setiap hari, dilanjutkan dengan 200 mg 3 kali /minggu
Pretomanid / Pa (Tablet 200 mg)	200 mg 1 kali/hari setiap hari
Linezolid / Lzd (Tablet 600 mg)	600 mg 1 kali/hari setiap hari
Moksifloksasin / Mfx (Tablet 400 mg)	400 mg 1 kali/hari setiap hari

Pengobatan TBC Resistan Obat dengan Paduan **BPaL/M**

Kriteria pasien yang dapat diberikan paduan pengobatan **BPaL/M:**

- **TB RR/MDR**
- **Dewasa dan remaja >14 tahun tanpa memandang status HIV**
- **TB paru terkonfirmasi atau TB ekstraparu, kecuali TB yang melibatkan sistem saraf pusat, osteoartikular dan diseminata/milier**
- **Tidak sedang hamil dan wanita menyusui karena hasil studi yang masih terbatas**



Durasi Pengobatan BPaLM

Waktu Konversi Biakan Sputum	Durasi Pengobatan BPaLM
Bulan 1 – 4 pengobatan	26 minggu
Bulan 5 – 6 pengobatan	26 minggu
Tidak ada konversi biakan hingga akhir pengobatan (bulan 6)	Pasien dinyatakan “gagal pengobatan” BPaLM, lalu dipindahkan ke paduan pengobatan TBC RO jangka panjang

- Obat **ditelan dengan makanan** setiap hari selama 26 minggu
- Menelan obat pada **waktu yang sama** setiap harinya.

Pasien yang tidak mengalami konversi biakan pada bulan ke-4 hingga akhir pengobatan merupakan kasus kegagalan bakteriologis.

Poin pembahasan :

1. Definisi TB dan TB Resisten Obat
2. Sejarah perkembangan pengobatan TB Resisten Obat
3. **Paduan Pengobatan BPaL/M**
4. **Sharing pengalaman pengobatan BPaL di RS Dr. Kariadi Semarang**
5. *Take Home Massage*

Rapat Tim Ahli Klinis



Rapat Tim Ahli Klinis

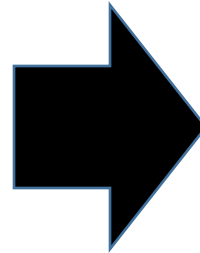


PENGKAJIAN AWAL PASIEN TB RESISTEN OBAT

1. KRITERIA SUSPEK
2. PENEGAKKAN DIAGNOSIS
3. KOMORBID DAN KONDISI LAIN YANG DAPAT
MEMPERSULIT PENGOBATAN
4. MENENTUKAN REJIMEN TB MDR
5. MOTIVASI DAN DUKUNGAN PSIKOSOSIAL-EKONOMI
PASIEN
6. MONITORING DAN EVALUASI PENGOBATAN

KOMORBID DAN KONDISI LAIN YANG DAPAT MEMPERSULIT PENGOBATAN

- HIV
- DM
- Autoimun
- Penyakit ginjal
- Penyakit liver
- Kehamilan
- Lesi Paru Luas
- *Severe underweight*
- Usia lanjut
- Merokok
- Penyakit Paru lain
- Malignansi



Mempengaruhi cell mediated immunity

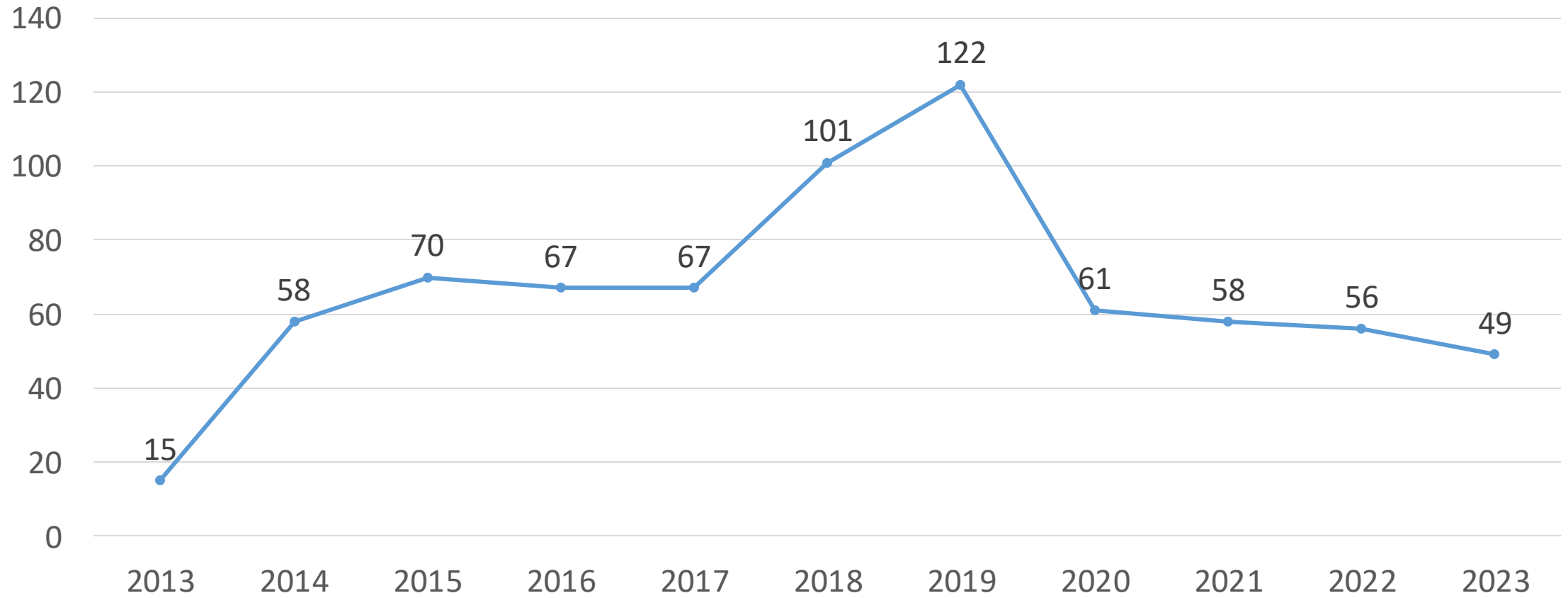
Farmakokinetik obat

Kontraindikasi OAT TB MDR

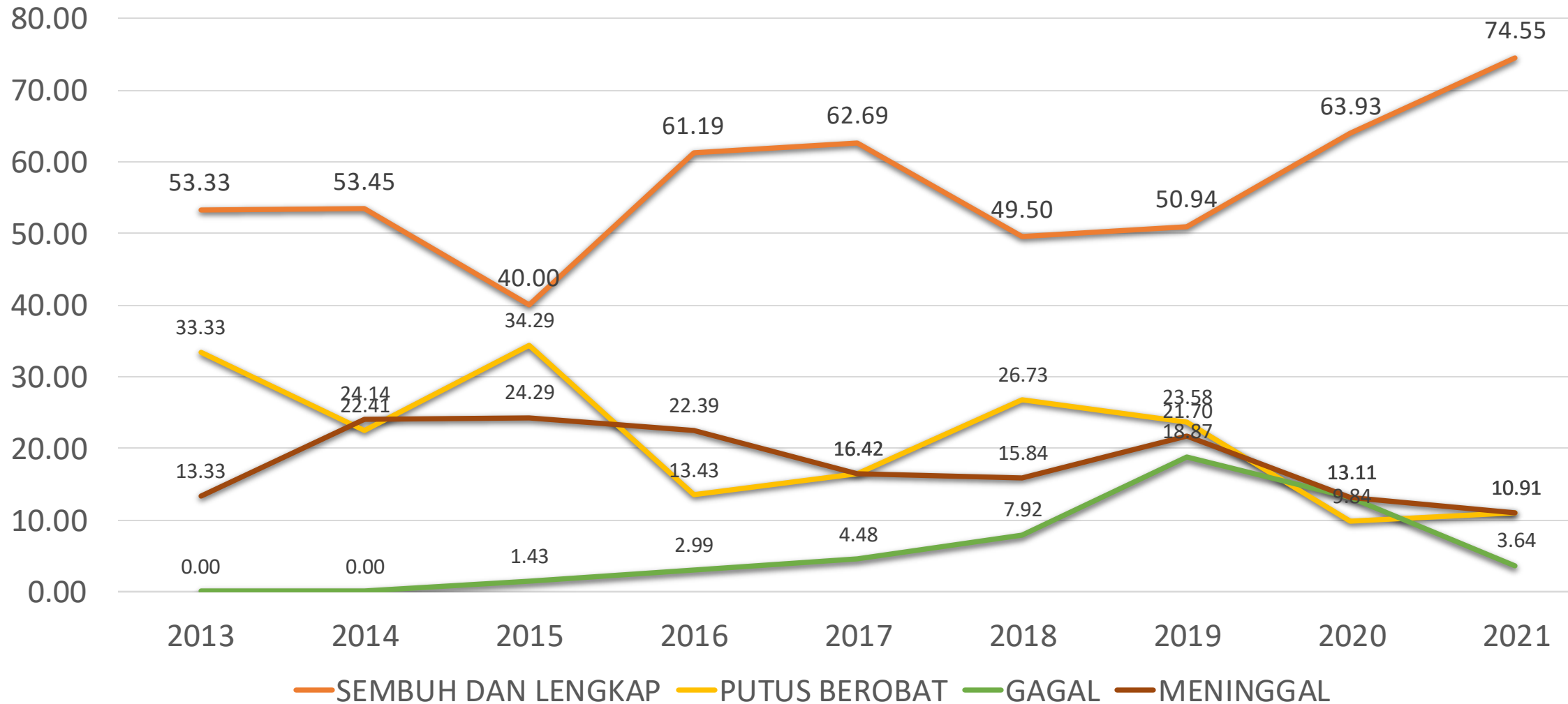
Faktor risiko kejadian efek samping OAT TB MDR

Komorbiditas / mempengaruhi prognosis pengobatan

JUMLAH PASIEN PENGOBATAN TB RO (TEMUAN RSDK DAN RUJUKAN)



HASIL AKHIR PENGOBATAN TB RO (%) RSUP DR KARIADI 2013-2021



PILOTING PROJECT IMPLEMENTASI REJIMEN BIPAL DI INDONESIA

Mulai Juli 2022

Jumlah sampel, tempat dan waktu penelitian

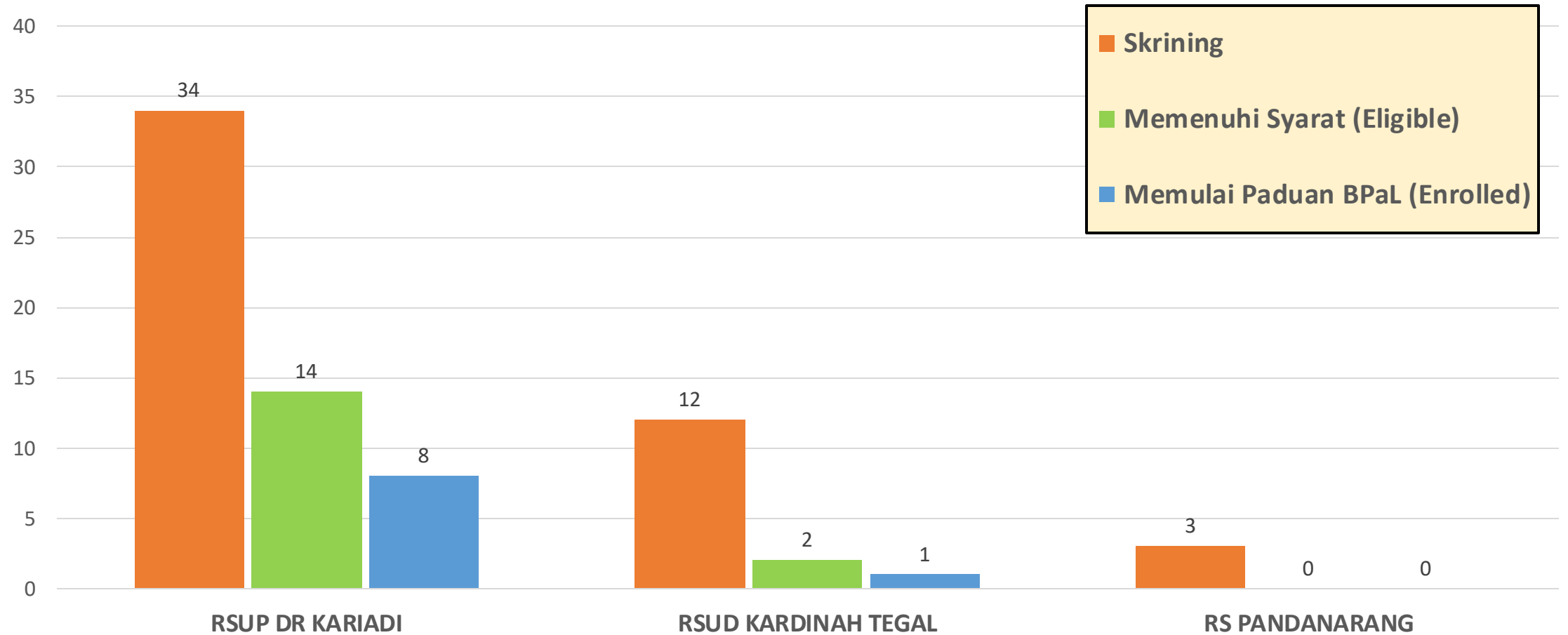
- Target pasien yang akan dimasukkan ke dalam penelitian ialah **100 orang**, dari **6 rumah sakit layanan TB RO**, yaitu:
 1. RSUP Persahabatan
 2. RSPI Sulianti Saroso
 3. RSUP Hasan Sadikin Bandung
 4. RSUD dr. Soetomo
 5. RSUD Saiful Anwar Malang, dan;
 6. **RSUP dr. Kariadi Semarang**

Populasi Penelitian

- Pasien TB MDR dan TB RR yang memiliki tambahan resistansi terhadap fluorokuinolon (**pasien TB pre-XDR**).
- Pasien yang **tidak respon** atau **intoleran** terhadap paduan pengobatan TB MDR/RR.

Kaskade Enrollment OR BPaL

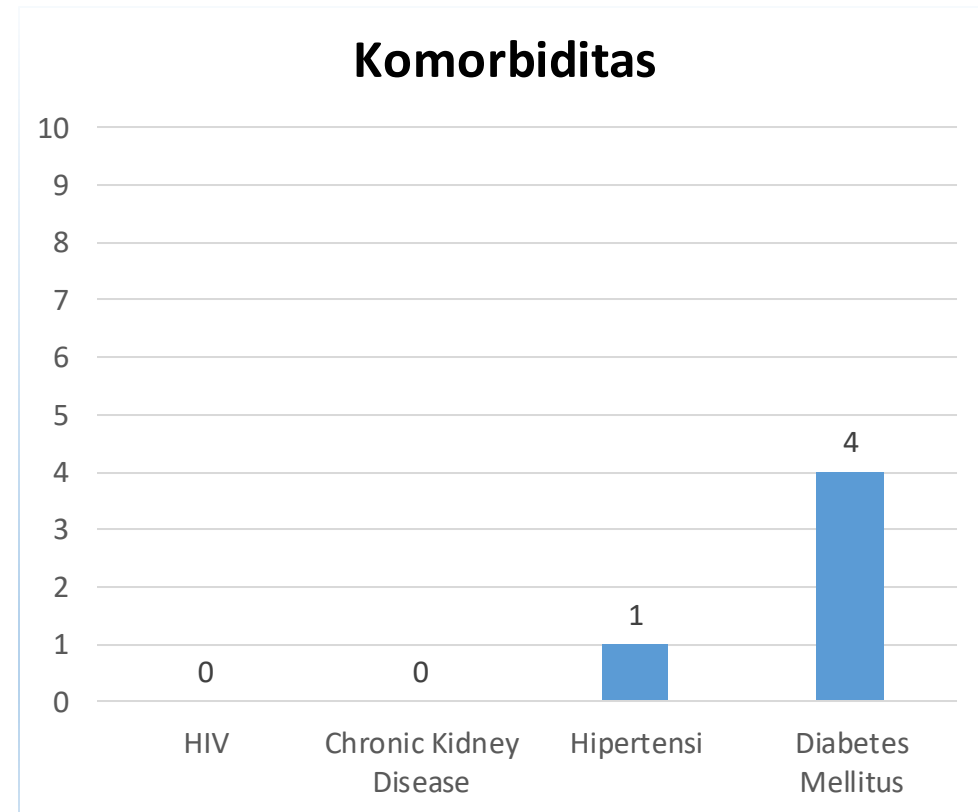
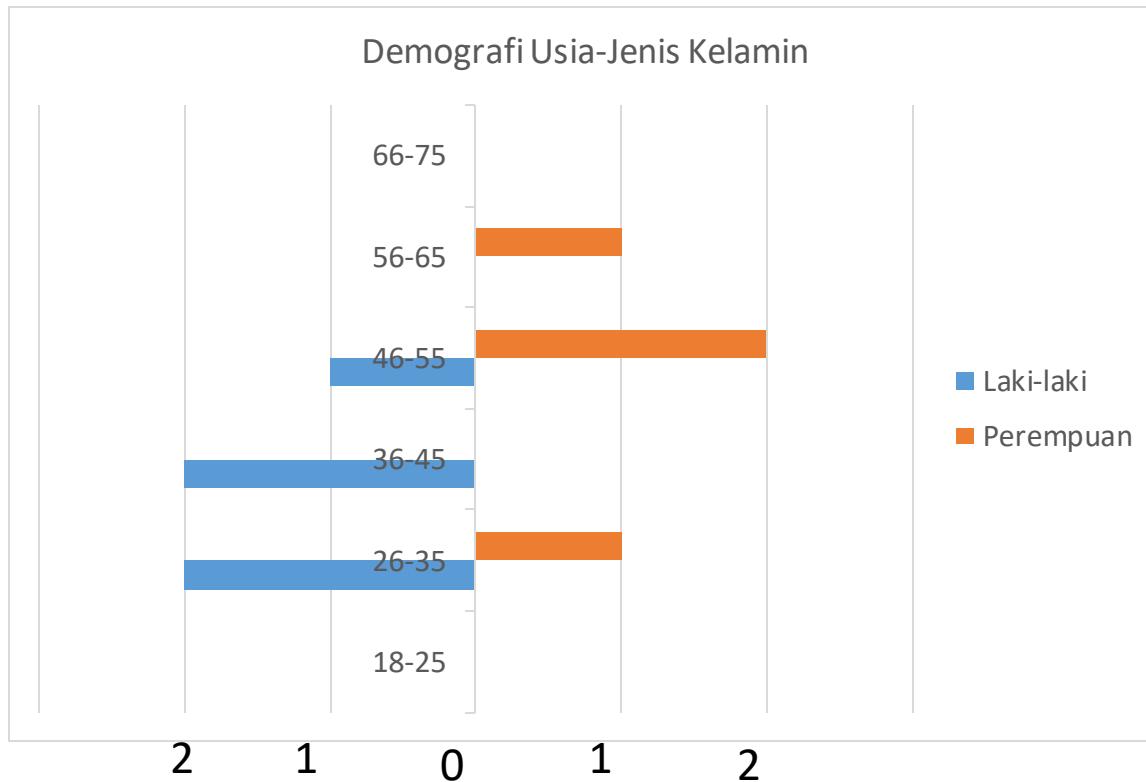
Periode Enrollment 7 Juli 2022 – 30 Juni 2023 (Update 12 Desember 2023)



Demografik Pasien Memulai Paduan BPaL

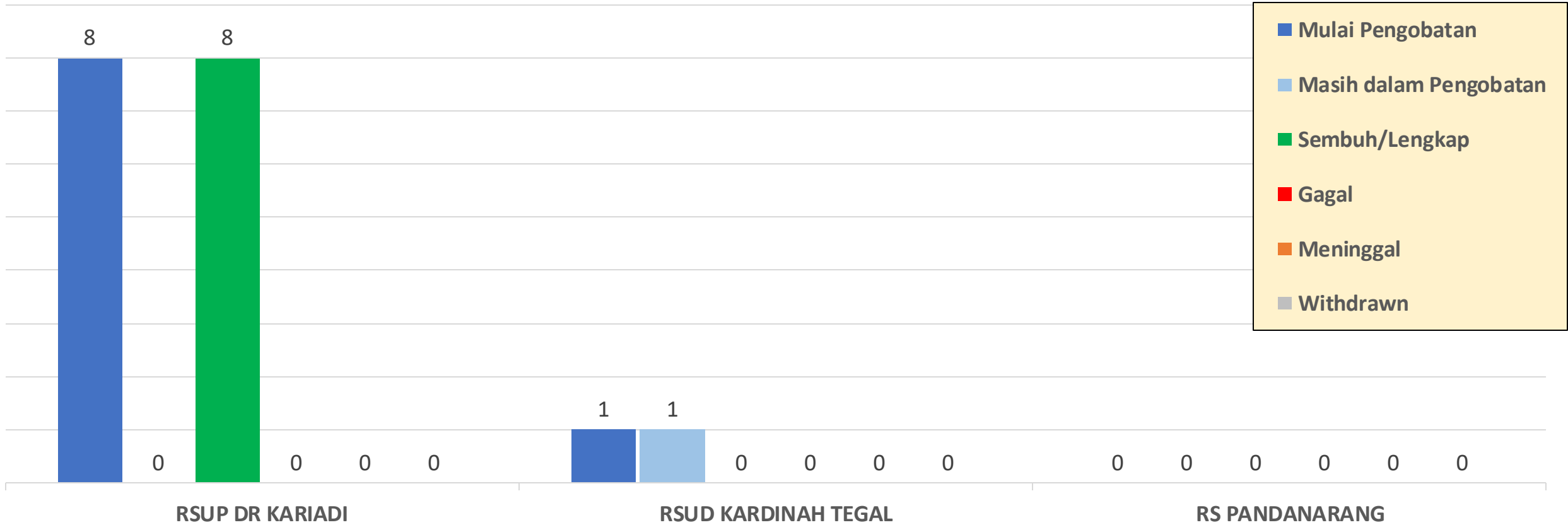
RSUP DR KARIADI, RSUD KARDINAH TEGAL

7 JULI 2022 – 30 Juni 2023



Kaskade Status Pengobatan OR BPaL

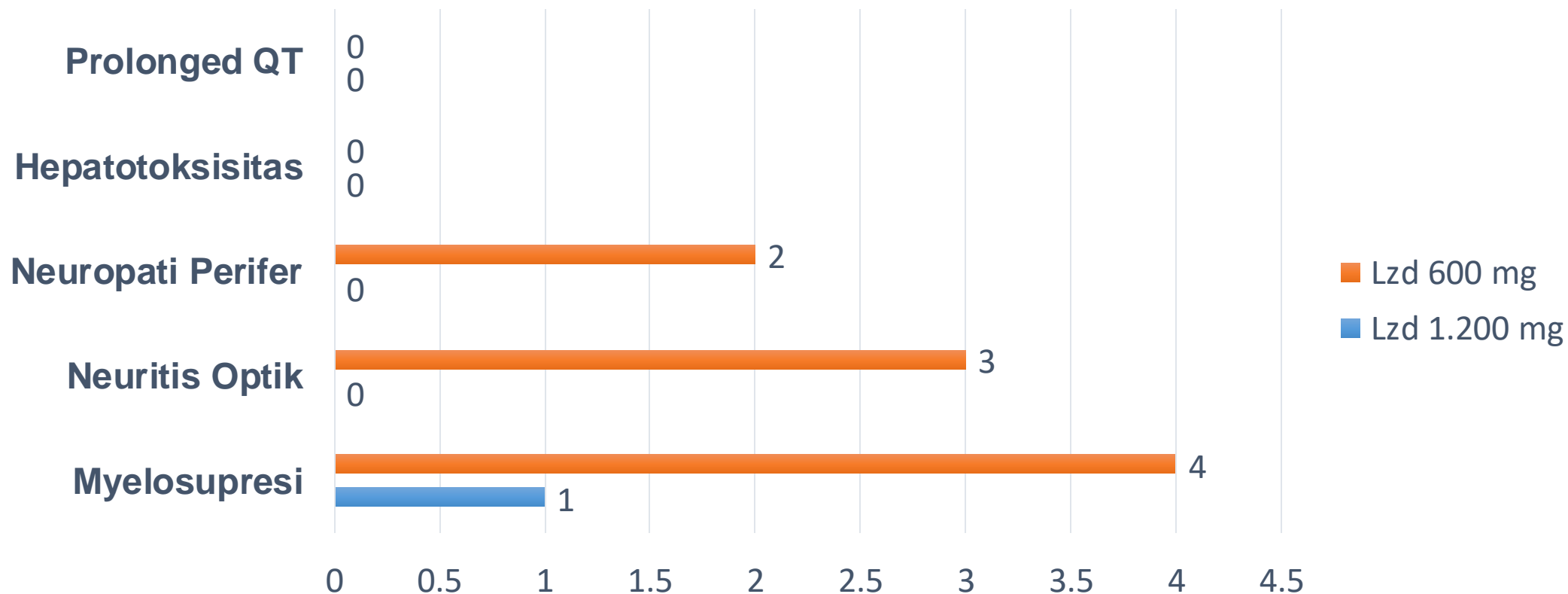
7 Juli 2022 – 12 Desember 2023



Kejadian Ikutan dengan Perhatian Khusus (KIPK)

RSUP DR KARIADI, RSUD KARDINAH TEGAL, RS PANDANARANG

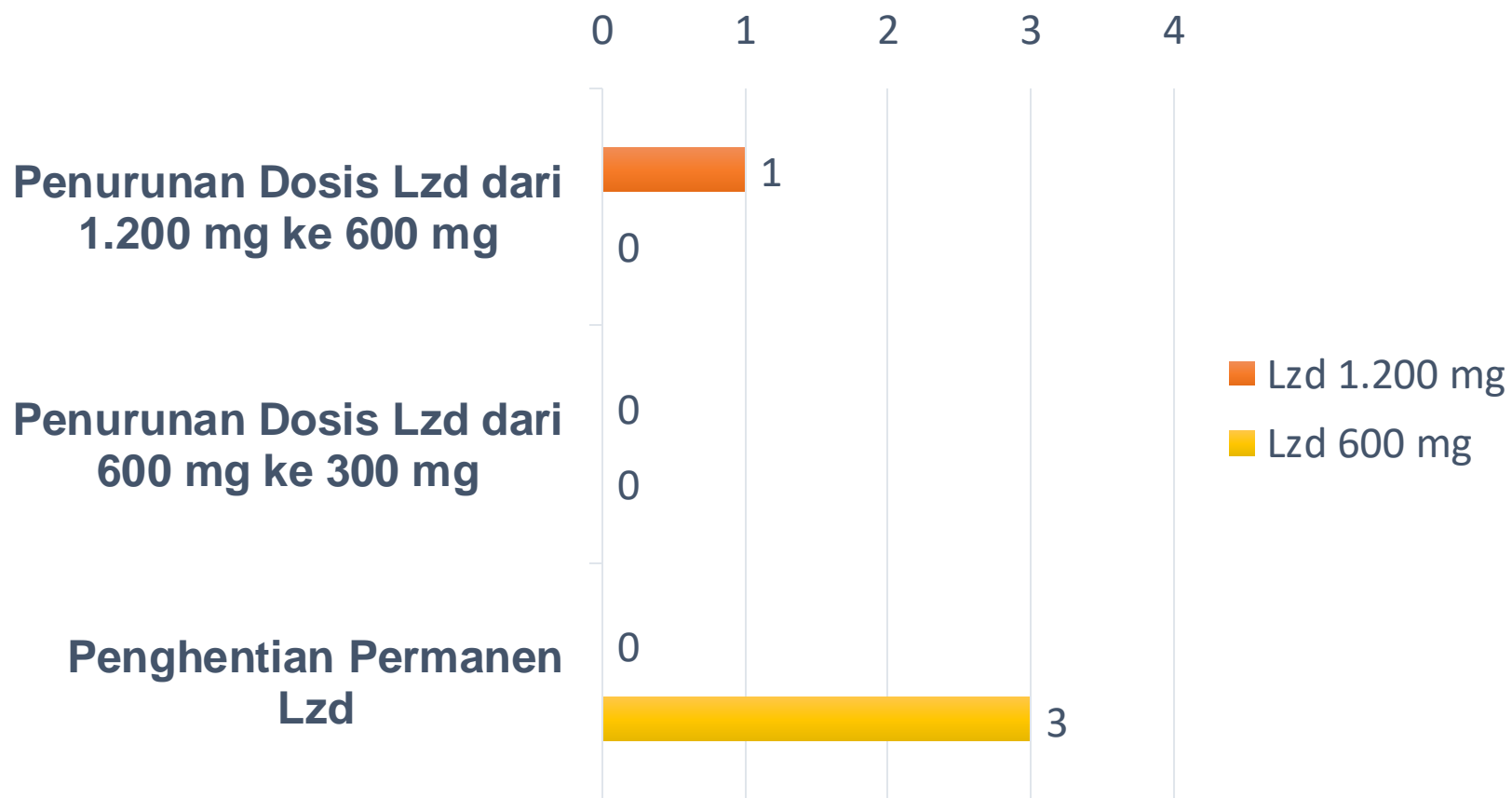
7 Juli 2022 – 12 Desember 2023



Modifikasi Dosis Lzd

RSUP DR KARIADI, RSUD KARDINAH TEGAL, RS PANDANARANG

7 Juli 2022 – 12 Desember 2023



Alasan Modifikasi Dosis Lzd

- **Penurunan dosis Lzd ke 600 mg:** 1 pasien dengan myelosupresi,
- **Penurunan dosis Lzd ke 300 mg:** 0 pasien
- **Penghentian permanen Lzd:** 1 pasien dengan multiple ESO, 2 pasien dengan neuritis optik

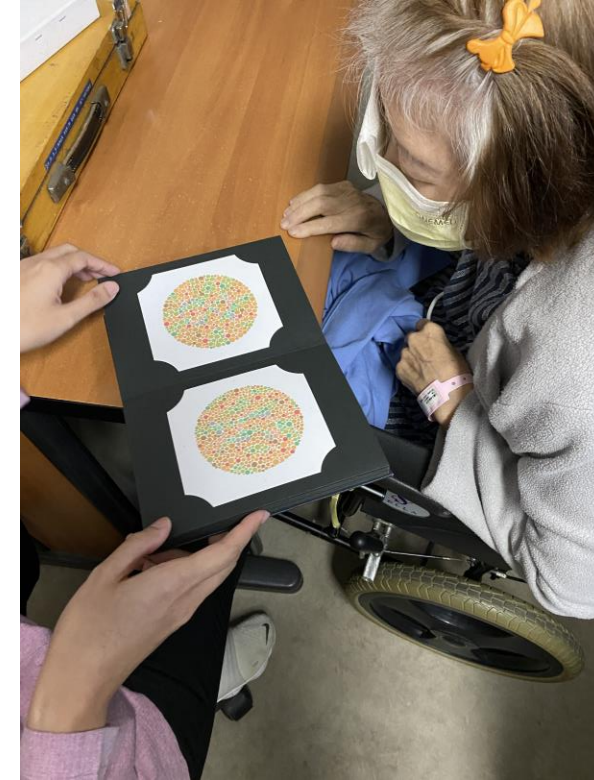
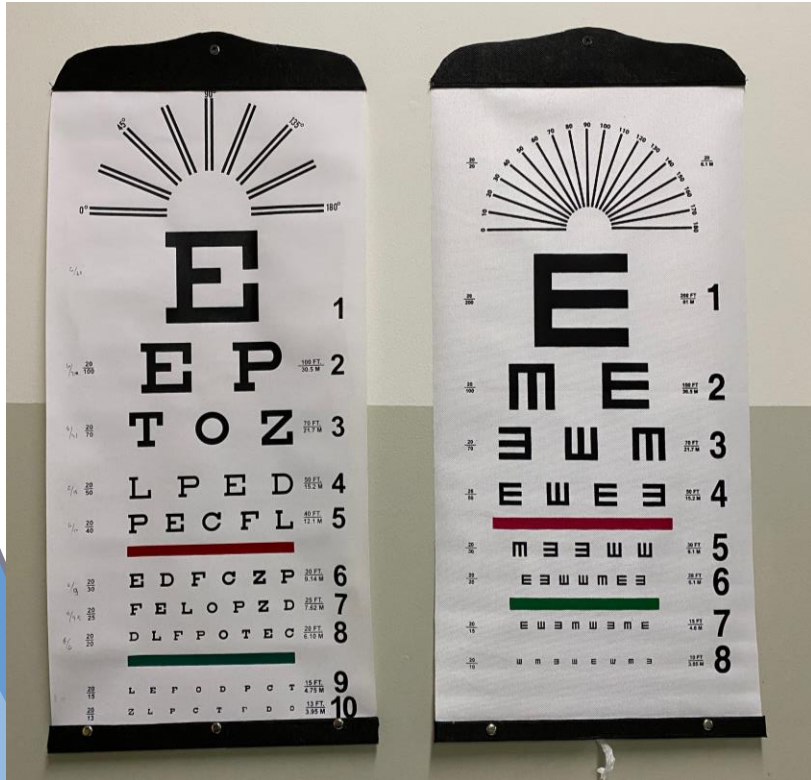
Permasalahan dan keterbatasan rejimen jangka pendek 9 – 11 bulan (dibandingkan BPAL/M)

Rejimen	Komponen	Durasi pengobatan	Keterbatasan	Toksisitas
Rejimen STR Injeksi	4-6 Kn-Mfx-Cfz-Eto-E-H ^{HD} -Z / 5 Mfx-Cfz-Z-E	9 – 11 bulan	<ul style="list-style-type: none"> Resisten terhadap INH dosis rendah dan INH dosis tinggi atau terdapat mutasi pada INH α dan Kat G Pasien dengan gangguan fungsi ginjal 	<ul style="list-style-type: none"> Injeksi Kanamisin dapat menimbulkan efek samping vestibulo-ototoksik, dan nefrotoksik.
Rejimen STR All oral	4-6 Bdq-Lfx-Cfz-Eto-E-H ^{HD} -Z / 5 Lfx-Cfz-Z-E	9 – 11 bulan	<ul style="list-style-type: none"> Pasien dengan gangguan fungsi liver Lesi paru luas Komponen obat masih banyak Wanita hamil TB ekstra paru berat 	<ul style="list-style-type: none"> Etionamid dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal. Kombinasi Moksifloksasin dan Clofazimin maupun Bedaquiline, Levofloksasin dan Clofazimin dapat menimbulkan perpanjangan QT interval sampai Torsade pointes dan gangguan irama letal.
Rejimen BPAL/M All oral	6 Bdq-Pa-Lzd-(Mfx)	6 – 9 bulan : 6 bulan BPALM 6- 9 bulan BPAL	<ul style="list-style-type: none"> Wanita hamil TB ekstra paru berat 	<ul style="list-style-type: none"> Linezolid dapat menimbulkan neurotoksisitas, optic neuropati dan mielosupresi serta asidosis laktat (jarang) Kombinasi Bdq-Mfx dapat menyebabkan prolong QT (jarang)



RINGAN	SEDANG	BERAT	BERPOTENSI MENGANCAM JIWA
Derajat 1	Derajat 2	Derajat 3	Derajat 4
<ul style="list-style-type: none"> • Rasa tidak nyaman ringan atau sementara (>48 jam). • Tidak diperlukan intervensi medis atau pengobatan. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keterbatasan dalam beraktivitas (ringan-sedang), memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. • Tidak diperlukan atau memerlukan intervensi medis atau pengobatan 	<ul style="list-style-type: none"> • Keterbatasan beraktivitas; • Memerlukan intervensi medis atau pengobatan ringan. • Mungkin perlu rawat inap. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keterbatasan ekstrim dalam beraktivitas; perlu pendampingan • Perlu intervensi medis yang signifikan atau pengobatan • Kemungkinan besar memerlukan rawat inap.

Pemeriksaan mata



Gangguan Penglihatan: Neuritis Optik

- OAT penyebab: **Etambutol, Linezolid**, Etionamid, Clofazimin, INH

Efek Samping dan Tindakan	*Derajat Keparahan			
	Derajat 1 – Ringan	Derajat 2 – Sedang	Derajat 3 – Berat	Derajat 4 – Mengancam Jiwa
Neuritis Optik ¹	Asimtomatik; atau didasarkan pada observasi klinis	Keterbatasan penglihatan, visus 20/40 (6/12) atau lebih baik pada mata yang terkena.	Keterbatas penglihatan, visus < 20/40 (6/12) namun lebih baik dari 20/200 (6/60) pada mata yang terkena.	Kebutaan dengan visus 20/200 (6/60) atau lebih buruk pada mata yang terkena.
Tindakan ⁶	Hentikan E, Lzd segera bila ada kecurigaan neuritis optic dan rujuk ke dokter mata.	Hentikan Lzd segera bila ada kecurigaan neuritis optik dan rujuk ke dokter mata. Jangan diberikan kembali kecuali terdapat diagnosis lain.	Hentikan Lzd segera bila ada kecurigaan neuritis optik dan rujuk ke dokter mata. Jangan diberikan kembali jika diagnosis sudah terkonfirmasi.	Hentikan Lzd segera bila ada kecurigaan neuritis optic dan rujuk ke dokter mata. Jangan diberikan kembali jika diagnosis sudah terkonfirmasi.

Sistem Saraf: Neuropati Perifer

- OAT penyebab: **Sikloserin, Linezolid, INH**, Fluorokuinolon, jarang: Etionamid, Proteonamid, Etambutol

Efek Samping dan Tindakan	*Derajat Keparahan			
	Derajat 1 – Ringan	Derajat 2 – Sedang	Derajat 3 – Berat	Derajat 4 – Mengancam Jiwa
Paresthesia ¹ (Terbakar, Kesemutan, dsb.)	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak nyaman (ringan) • Tidak perlu Th/ • Skor sensoris neuropati 1-3 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak nyaman (sedang) • Butuh th/ analgesic non-narkotik • Skor sensoris neuropati 4-6 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak nyaman (parah) • Butuh th/ analgesic narkotik dan simptomatik • Skor sensoris neuropati 7-10 	<ul style="list-style-type: none"> • Lumpuh • Tidak respon thd analgesik narkotika.
Tindakan ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Hentikan atau kurangi dosis OAT penyebab. • Bila terdapat perbaikan gejala, pertimbangkan memulai kembali OAT dengan dosis lebih rendah. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hentikan OAT penyebab • Berikan obat simptomatik. <ul style="list-style-type: none"> ✓ NSAID atau asetaminofen ✓ Antidepresan trisiklik (amitriptilin 25mg sebelum tidur malam, dapat ditingkatkan sampai 150mg) ✓ Karbamazepin, 100 - 400 mg dua kali sehari. • Bila gejala membaik, pertimbangkan memulai kembali dengan dosis lebih rendah. • Hentikan Oat penyebab secara permanen bila gejala muncul kembali. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hentikan OAT penyebab, jangan diberikan kembali. Berikan pengobatan simptomatik. • Hentikan OAT penyebab, jangan diberikan kembali. Berikan pengobatan simptomatik. 	

Hematologi: anemia, trombositopenia, neutropeni

- OAT penyebab: Linezolid

Efek Samping dan Tindakan	*Derajat Keparahan			
	Derajat 1 – Ringan	Derajat 2 – Sedang	Derajat 3 – Berat	Derajat 4 – Mengancam Jiwa
Anemia (Hemoglobin) ¹	10.5 - 9.5 g/dL	9.4 - 8.0 g/dL	7.9 - 6.5 g/dL	dL < 6.5 g/dL
Trombositopenia ¹	75,000 – 99,999/ mm ³	50,000 – 74,999/ mm ³	20,000 – 49,999/ mm ³	< 20,000 /mm ³
Neutropeni ¹	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	< 500/mm ³
Tindakan ^{2,6}	Monitor pasien dengan teliti, dan pertimbangkan untuk mengurangi dosis Lzd (300 mg perhari atau 600 mg tiga kali dalam seminggu).	Monitor pasien dengan teliti, dan pertimbangkan untuk mengurangi dosis Lzd (300 mg perhari atau 600 mg tiga kali dalam seminggu), jika terjadi neutropenia Derajat-2, segera hentikan Lzd. Jika terjadi anemia Derajat 2, pertimbangkan transfusi. Mulai Kembali pengobatan pada dosis yang lebih kecil saat toksistas	Segera hentikan Lzd, jika anemia Derajat 3 terjadi, pertimbangkan transfusi. Mulai kembali pengobatan saat toksisitas menurun ke Derajat 1.	Segera hentikan Lzd, pertimbangkan transfusi darah . Mulai kembali pengobatan pada dosis rendah jika toksisitas menurun ke Derajat 1.

Poin pembahasan :

1. Definisi TB dan TB Resisten Obat
2. Sejarah perkembangan pengobatan TB Resisten Obat
3. Paduan Pengobatan BPaL/M dan sharing pengalaman
- 4. *Take Home Massage***

SEGITIGA EPIDEMIOLOGI

(GORDON and LA RICHT)

ENVIRONMENT /
LINGKUNGAN

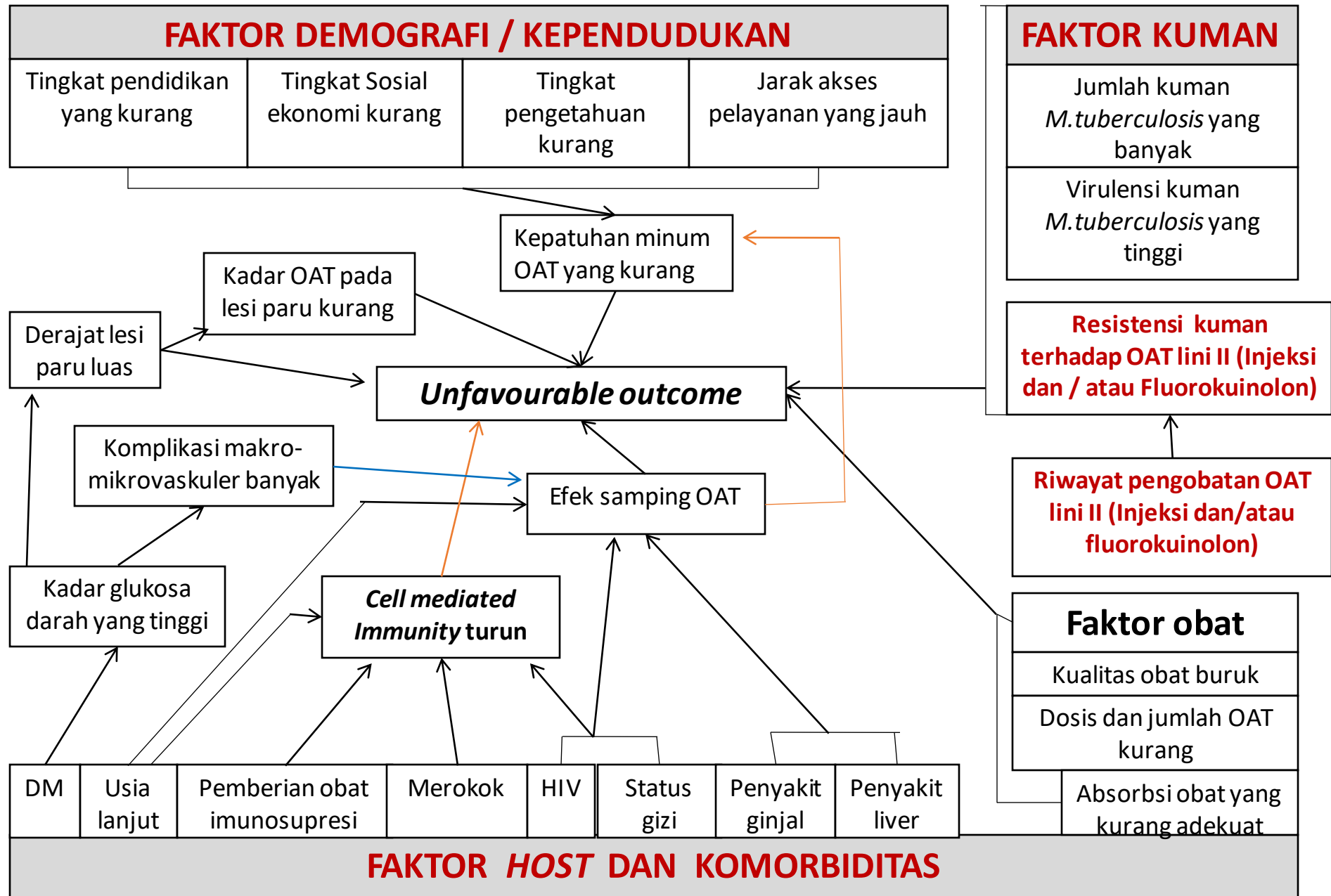


**PENYAKIT
TB**

AGEN /
M. tuberculosis

HOST /
Manusia

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEBERHASILAN PENGOBATAN



MANAJEMEN TB

- Pencegahan dan Pengendalian Infeksi
- Komunikasi, Informasi, Edukasi
- Directly Observed Therapy
- Terapi nutrisi
- **Rejimen TB MDR**
- Operasi bedah / Tindakan paru
- Obati komorbiditasnya
- Dukungan psiko-sosial-ekonomi pasien



D
O
T
S

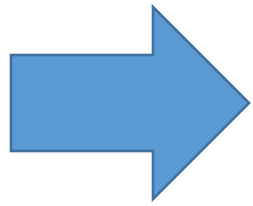
KIE

PPI



**L
I
N
T
A
S

P
R
O
G
R
A
M**



LINTAS SEKTOR



Bergerak dgn:



- **CEPAT**
- **DAYA JELAJAH LUAS**
- **SURVIVE**

TERIMA KASIH



KUNJUNGAN GLC, WHO, DR.MICHAEL RICH KE RSUP DR. KARIADI