

Apa yang dimaksud Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB)?

Tidak semua orang yang terinfeksi kuman tuberkulosis (TBC) akan berkembang menjadi TBC aktif. Beberapa orang dengan kuman TBC dorman atau “tidur” akan berkembang menjadi TBC aktif ketika daya tahan tubuh melemah. Kondisi ini disebut Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB), dan terapi dapat diberikan untuk mencegah seseorang berkembang menjadi TBC aktif.

Apakah TPT efektif?

Bukti kuat menunjukkan terapi infeksi TBC (dengan monoterapi isoniazid atau rifampisin, atau kombinasi dengan obat lain) efektif untuk mencegah berkembang menjadi TBC aktif pada orang dewasa dan anak-anak. Diperkirakan ada 10 juta insiden tuberkulosis (TBC) dan sekitar 1,6 juta kematian disebabkan TBC pada tahun 2017. WHO telah menetapkan target yang ambisius untuk menurunkan angka insiden dan kematian karena TBC dalam 10 – 20 tahun mendatang, dengan tujuan Eliminasi TBC tahun 2035. Eliminasi TBC, bagaimanapun tidak dapat dicapai tanpa adanya pengendalian terhadap infeksi TBC, diagnosis dan pengobatan. Sekitar 1,7 milyar orang diperkirakan memiliki infeksi laten TBC dan berisiko berkembang menjadi penyakit TBC aktif seumur hidup mereka.

Apakah terapi infeksi TBC diperlukan?

Ya, **sangat penting** memberikan terapi pada infeksi TBC, khususnya pada mereka yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi TBC aktif, untuk **menghindari** timbulnya beban ekonomi akibat berkembangnya **TBC aktif**.

Apakah terapi pencegahan TBC (TPT) meningkatkan risiko resistansi kuman TBC?

Tidak! Anggapan bahwa TPT meningkatkan risiko resistansi adalah mitos yang menghambat program pencegahan TBC dan individu untuk mengakses TPT.

Ada beberapa alasan mengapa **berkembangnya resistansi sangat tidak mungkin**:

- TPT diberikan pada mereka yang terbukti tidak memiliki TBC aktif.
- TBC aktif dapat disingkirkan dengan cepat dan mudah menggunakan algoritma skrining sederhana.
- Individu dengan infeksi TBC hanya memiliki bakteri dalam jumlah kecil yang bereplikasi secara lambat di dalam paru. Bakteri “tersembunyi” yang dalam jumlah kecil ini memiliki risiko yang kecil untuk menyebabkan terjadinya resistansi OAT
- Sebagian besar kasus resistansi OAT terjadi akibat pengobatan TBC aktif yang kurang optimal, oleh karena itu mencegah berkembangnya infeksi TBC menjadi TBC aktif dapat mencegah terjadinya resistansi OAT secara keseluruhan
- Studi-studi yang telah dilakukan tidak dapat menemukan bukti ilmiah yang berkaitan antara resistansi OAT dan penggunaan isoniazid atau golongan rifamisin untuk TPT

Apa yang dimaksud 3HP?

3HP adalah paduan **Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT) jangka pendek** yang direkomendasikan oleh WHO. Paduan ini kombinasi dosis tinggi Isoniazid (H) dan dosis tinggi Rifapentine (P) seminggu sekali selama tiga bulan. 3HP berkaitan dengan **toksitas hati yang secara signifikan lebih rendah** dan **tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi** dibandingkan dengan pengobatan isoniazid.



Apakah 3HP lebih unggul daripada INH?

Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa 3HP lebih efektif dari INH, tapi beberapa penelitian menunjukkan bahwa 3HP memiliki efektivitas yang **sama** dengan isoniazid untuk mencegah berkembangnya TBC aktif. Bukti menunjukkan bahwa 3HP memiliki **tingkat toksitas hati yang lebih rendah** daripada rejimen isoniazid, meskipun risiko adanya reaksi obat meningkat pada mereka yang diberikan 3HP.

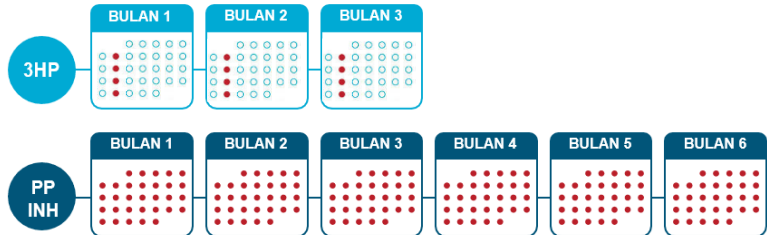
Ada bukti kuat menunjukkan bahwa orang yang menjalani TPT jangka pendek dengan 3HP **lebih mungkin menyelesaikan terapi** daripada orang dengan paduan isoniazid.

Apakah 3HP hemat biaya?

3HP lebih mahal sebagai TPT jangka pendek, namun **durasi pengobatan yang lebih singkat dan tingkat penyelesaian lebih tinggi** membuat paduan 3HP secara biaya lebih efektif untuk jangka panjang.

Dapatkah (atau haruskah) 3HP digunakan untuk populasi secara luas?

Bukti pendukung untuk pemberian 3HP di populasi yang lebih luas seperti petugas kesehatan dan tahanan saat ini masih terbatas. Keunggulan 3HP (dan paduan singkat lainnya) **berkaitan dengan tingkat penyelesaian terapi yang baik menjadikan 3HP sebagai pilihan yang menarik**, terutama untuk digunakan di penjara lingkungan dinamis atau tidak terduga lainnya .



12 hari selama tiga bulan dengan 3HP atau 180 hari (enam bulan) dengan Isoniazid. Dosis lebih sedikit, durasi lebih singkat, penyelesaian pengobatan lebih baik

Bagaimana dengan anak-anak?



Anak umur 2 tahun ke atas dapat menggunakan 3HP. Namun, saat ini belum ada formula ramah anak yang tersedia di pasaran. Anak-anak yang dapat menelan pil, seharusnya bisa mendapatkan 3HP. Biasanya, anak-anak memiliki tingkat toleransi 3HP yang baik dan reaksi obat yang jauh lebih rendah. Untuk informasi lebih lanjut tentang cara pengelolaan kepatuhan pada anak, silahkan merujuk pada ringkasan teknis tentang kepatuhan yang dapat ditemukan di <https://www.impaact4TBC.org/library/>



Bagaimana dengan ibu hamil?

Beberapa penelitian telah memeriksa keamanan 3HP pada ibu hamil. Lebih banyak data akan tersedia pada tahun 2020 tetapi sampai saat ini, penggunaan 3HP tidak direkomendasikan pada ibu hamil. Pemberian 3HP harus dilakukan dengan waspada pada wanita yang tidak mau atau tidak bisa menggunakan kontrasepsi barier/penghalang, karena diketahui 3HP dapat berinteraksi dengan kontrasepsi hormonal yang meningkatkan risiko terjadinya kehamilan yang tidak diinginkan.



**HARI YANG SAMA
SETIAP MINGGU
SELAMA 12 MINGGU**



Bagaimana 3HP digunakan?

Paduan 12 dosis yang disebut 3HP adalah paduan paling singkat dari paduan TPT lainnya yang direkomendasikan untuk terapi infeksi laten TBC.

Dosis 3HP setiap minggu terdiri dari rifapentine dan isoniazid, diminum di waktu yang sama selama 12 minggu.

Dosis rifapentine dan isoniazid untuk terapi pencegahan infeksi laten TBC (3HP)

Jenis obat	Kandungan	Berat badan untuk anak umur 2-14 tahun					Keterangan
		10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg	
Isoniazid	100 mg	3	5	6	7	7	
Rifapentine	150 mg	2	3	4	5	5	
Isoniazid+ Rifapentine	300 mg/300 mg	2	3	4	5	5	FDC sedang dikembangkan

Obat	Kandungan	Berat badan untuk anak umur > 14 tahun					Keterangan
		30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg	
Isoniazid	300 mg	3	3	3	3	3	
Rifapentine	150 mg	6	6	6	6	6	
Isoniazid+ Rifapentine	300 mg/300 mg	3	3	3	3	3	FDC sedang dikembangkan



Siapa yang mendapat 3HP?

Seseorang **tanpa adanya TBC aktif** dan **tidak memiliki kontraindikasi berikut**, dapat memulai TPT dengan 3HP:

- Umur < 2 tahun
- Hepatitis aktif (akut atau kronis)
- ALT/AST > 3x batas atas normal (terlepas dari gejala)
- Konsumsi alcohol rutin dan berat
- Neuropati Perifer
- Wanita usia subur yang tidak menggunakan kontrasepsi apapun
- Ibu hamil atau menyusui
- Sedang menjalani terapi antiretroviral (ART) berbasis protease inhibitor

Individu yang berisiko mengalami neuropati perifer harus diberikan suplemen vitamin B6 (*pyridoxine*) bersamaan dengan 3HP; namun jika tidak tersedia vitamin B6 seharusnya tidak menunda untuk memulai TPT dengan 3HP.

Bagaimana seharusnya 3HP diberikan?

Dokter harus memilih cara pemberian (diamati secara langsung atau dilakukan sendiri) berdasarkan yang berlaku di daerah tersebut, karakteristik individu dan preferensi, serta pertimbangan lainnya termasuk risiko berkembang menjadi penyakit TBC aktif yang parah.

Cara menangani dosis yang terlewat



Minggu



Minggu



Hari sama

- Anjuran minum obat setiap minggu secara rutin, misalnya hari Minggu. Jika pasien melewatkan hari Minggu, konsumsi 3HP dapat dilakukan dalam 3 hari dan kembali ke rutinitas normal di hari Minggu.
 - Jika mereka melewatkan konsumsi 3HP lebih dari 3 hari ada dua pilihan:
 - Mereka dapat melewati dosis seminggu itu dan kembali ke hari yang dipilih semula yaitu hari Minggu dan melanjutkan konsumsi sampai 12 dosis
- Atau**
- Mulai dari jadwal yang sudah diketahui pada hari mereka ingat untuk konsumsi obat yang terlewat. Misal jadwal minum hari Minggu dan baru mengingat untuk minum obat hari Kamis, mereka sekarang memulai jadwal rutin baru pada hari Kamis dan bukan lagi hari Minggu
- Dosis 12 minggu harus diselesaikan selama 16 minggu dengan memberikan kelonggaran untuk dosis yang terlewat
 - 11 dosis selama 16 minggu dapat dianggap adekuat, meskipun tidak ideal

Pemantauan

Individu yang menjalani TPT dengan 3HP perlu dipantau dengan **kunjungan setiap bulan** untuk menilai tolerabilitas dan kepatuhan.

Komponen penting saat kunjungan:

- Skrining TBC aktif
- Skrining kejadian tidak diinginkan (*adverse events*) dan penilaian toleransi terhadap obat
- Penilaian kepatuhan dan memberikan dukungan yang sesuai
- Penilaian terhadap pengobatan baru yang dapat mengganggu 3HP
- Ulangi pemeriksaan AST untuk mereka dengan pemeriksaan awal meningkat tetapi $< 3x$ ULN

Kejadian tidak diinginkan (*adverse events*)



Dokter seharusnya mengedukasi pasien tentang kemungkinan adanya kejadian tidak diinginkan, dan memberikan arahan untuk menggunakan daftar periksa gejala (lihat di bawah) dan catatan asupan obat.

- Pasien harus dievaluasi untuk penilaian kepatuhan dan kejadian tidak diinginkan terkait pengobatan.
- Penting bahwa kejadian tidak diinginkan untuk dicatat dan dilaporkan sebisa mungkin.
- Kejadian tidak diinginkan minor mungkin terjadi pada sebagian kecil individu. Kejadian tidak diinginkan yang serius jarang terjadi, oleh karenanya penyedia layanan kesehatan dan pasien harus waspada dan melakukan manajemen kejadian tersebut secara proaktif.
- Karena paduan 3HP adalah TPT yang digunakan oleh mereka tanpa adanya TBC aktif, risiko kejadian tidak diinginkan harusnya minimal. Kejadian tidak diinginkan dari paduan 3HP sebagian besar karena adanya reaksi dengan obat lain. Selain itu, TBC aktif dan kehamilan selama TPT dengan paduan 3HP membutuhkan perhatian khusus.

Konsultasi mengenai Kejadian tidak diinginkan



- **Perubahan warna urin dan cairan tubuh lainnya seperti keringat dan air mata menjadi merah/oranye ketika konsumsi 3HP adalah sesuatu yang normal dan tidak berbahaya. Seseorang harus waspada jika mengalami gejala-gejala berikut:**
 - Kelemahan, kelelahan, kehilangan nafsu makan, mual terus-menerus (gejala awal adanya kerusakan hati)
 - Gejala seperti flu, atau gejala akut lainnya muncul setelah konsumsi paduan 3HP
 - Munculnya gejala TBC aktif (penurunan berat badan, keringat di malam hari, demam, batuk).

Tatalaksana Kejadian tidak Diinginkan

Jika kejadian tidak diinginkan terjadi saat pasien konsumsi obat paduan 3HP, **mereka dianjurkan untuk tidak melanjutkan pemakaian obat paduan 3HP lebih lanjut** sampai adanya penilaian tingkat keparahan dan sifat dari kejadian tidak diinginkan tersebut.

Penanganan efek samping harus selalu berpedoman pada

Penilaian seharusnya meliputi:

- Skrining TBC aktif
- Riwayat pernah TBC aktif
- Riwayat adanya efek samping: jenis, permulaan dan durasi, tingkat keparahan
- Pemeriksaan fisik yang relevan

Tatalaksana kejadian tidak diinginkan seharusnya diarahkan oleh penilaian klinis. Penanganan yang disarankan:

- Reaksi obat yang berat: mencari perawatan suportif dengan cepat
- Reaksi obat yang ringan/sedang: penjelasan yang baik, penanganan gejala, penilaian lebih lanjut
- Kehamilan: hentikan konsumsi obat paduan 3HP
- TBC aktif: hentikan konsumsi obat paduan 3HP dan memulai pengobatan TBC



Dengan tidak adanya informasi spesifik tentang 3HP dan anti-malaria, satu-satunya pedoman yang dapat ditawarkan saat ini adalah:

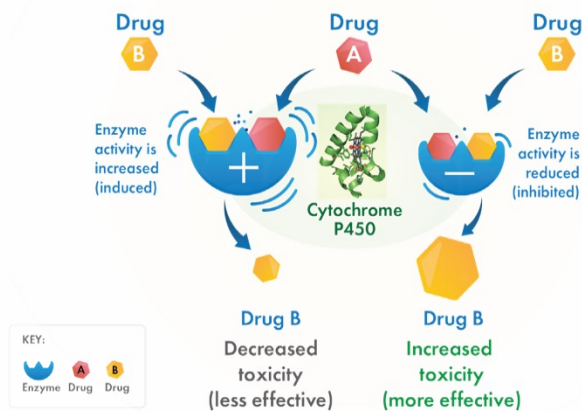
- Jika seorang pasien didiagnosis malaria, tetapi belum menggunakan TPT, keputusan mengenai memulai 3HP harus ditunda sampai episode malaria selesai.
- Jika seorang pasien didiagnosis malaria ketika mendapatkan 3HP, pasien harus mendapat pengobatan malaria dan pemantauan klinis sesuai dengan pedoman nasional untuk memastikan bahwa malarianya sembuh. Pada tahap ini, tidak ada bukti yang cukup untuk menunjukkan bahwa dosis perlu disesuaikan.
- Jika seorang pasien mengalami kekambuhan penyakit malaria ketika menggunakan 3HP, maka pasien harus diobati malarianya sesuai dengan pedoman nasional. Paduan 3HP harus ditahan sementara hanya jika pengobatan baru juga termasuk obat yang diketahui berinteraksi dengan rifamycins. Dalam hal ini, 3HP dapat dimulai kembali setelah malaria teratasi.
- Jika pasien memenuhi kriteria diagnostik untuk malaria berat (gangguan kesadaran, glukosa darah rendah, bilirubin tinggi/penyakit kuning (jaundice), perdarahan, anemia, gagal ginjal, dan parasitemia > 10%) saat menggunakan 3HP, paduan 3HP harus ditahan dan pasien harus segera diobati sesuai dengan pedoman nasional. 3HP dimulai kembali setelah penyakit malaria sembuh sepenuhnya.

Pencatatan dan Pelaporan

- Prosedur farmakovigilans secara rutin harus dilaksanakan untuk pemantauan kejadian tidak diinginkan terkait 3HP, jika memungkinkan dan sesuai dengan pedoman nasional.
- Di lokasi sentinel, kejadian tidak diinginkan harus dilaporkan sesuai protokol evaluasi.

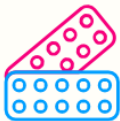
Interaksi obat-obatan dengan paduan 3HP

Ketika dua jenis obat diberikan secara bersamaan, bisa terjadi perubahan efek obat pada tubuh. Interaksi obat-obatan atau *drug-drug interaction* (DDI) dapat meningkatkan atau mengurangi manfaat pada salah satu atau kedua obat, atau dapat menjadi penyebab timbulnya efek samping. Reaksi obat biasanya ringan dan sembuh sendiri, tetapi terkadang bisa parah.



Rifampine dapat menyebabkan penurunan aktivitas banyak obat yang melalui sistem enzim sitokrom. Perlu diperhatikan ketika memberikan 3HP bersamaan dengan kontrasepsi hormonal, paduan ART yang mengandung protease inhibitor, beberapa obat anti kejang serta anti-malaria.

Perhatian lebih lanjut:



- Pilihan kontrasepsi alternatif yang harus digunakan (metode penghalang) ketika menggunakan paduan 3HP
- Jika malaria terdiagnosis selama terapi 3HP, pengobatan malaria kemungkinan kurang efektif. Jika malaria tidak sembuh, pasien harus dirawat kembali sesuai pedoman nasional. Jika pasien menerima pengobatan malaria, mereka harus menunda konsumsi obat paduan 3HP dan melanjutkan lagi setelah pengobatan malaria selesai.
- Pasien yang sedang pengobatan *protease inhibitor* pada ODHA seharusnya tidak menerima terapi paduan 3HP. Paduan ART alternatif yang mengandung efavirenz, dolutegravir atau raltegravir dapat digunakan secara aman sebagai penggantinya
- Silahkan pelajari “interaksi obat-obatan secara singkat yang tersedia di <https://www.impaact4tb.org/library/> untuk informasi lebih lanjut mengenai potensi interaksi, atau konsultasi dengan apoteker.

