

HATIP 137-2: Praktek HIV dan TB

Oleh: Theo Smart, 21 Mei 2009

Apakah hasil program dan penelitian IPT menunjukkan peningkatan resistansi terhadap isoniazid?

Ada bukti bahwa terapi pencegahan dengan isoniazid (*isoniazid preventive therapy*/IPT) mengurangi secara bermakna tingkat morbiditas dan mortalitas terkait TB pada Odha. Walaupun begitu, banyak program HIV dan penyedia layanan kesehatan tetap enggan untuk memberikan IPT karena takut IPT akan meningkatkan resistansi terhadap isoniazid (INH) pada Odha dengan penyakit TB aktif yang tidak terdeteksi oleh skrining gejala.

Laporan yang dapat memicu perdebatan dipresentasikan pada ‘Simposium Satelit 3I’ yang disokong oleh Aurum Institute for Health Research dan Consortium to Respond Effectively to the AIDS TB Epidemic (CREATE), yang diselenggarakan sebelum South African AIDS Conference (SAAC) ke-4 pada 31 Maret 2009. Beberapa pembicara meninjau data IPT yang tersedia baru-baru ini.

Temuan baru termasuk data awal tentang resistansi terhadap INH di antara beberapa peserta yang memakai IPT dalam penelitian TB yang besar di Thibela; bukti lebih lanjut tentang manfaat rontgen dada sebelum memberikan IPT, serta diskusi tentang beberapa cara lain untuk meningkatkan penemuan kasus TB aktif.

Laporan yang diterbitkan memberi kesan bahwa orang yang mengembangkan resistansi terhadap isoniazid saja seharusnya menanggapi terapi empat jenis obat yang baku – tetapi program IPT harus menerapkan sistem tindak lanjut pada pasien untuk memastikan bahwa kasus tersebut dapat didiagnosis dan dipantau secara ketat.

Latar belakang

Saat ini hanya ada sedikit bukti yang memberi kesan bahwa IPT memicu penyakit TB yang resistan terhadap obat. Hal itu menurut pendapat Profesor Harry Hausler dari TB/HIV Care Association, yang memimpin sesi tentang IPT dalam simposium. Dia menyebut bukti dari sebuah metaanalisis pada 2006 yang melibatkan lebih dari 18.000 pengguna IPT, yang menunjukkan sedikit peningkatan resistansi terhadap INH, tetapi risiko relatif cukup rendah (1,45, CI: 95%; 0,85-2,47).¹ Namun, para penulis menyimpulkan bahwa pengamatan secara terus-menerus penting karena mustahil untuk mengabaikan peningkatan resistansi saat peluncuran program IPT skala besar yang disarankan.

“Apabila kami membandingkan ART dengan IPT, 10-20% Odha memenuhi kriteria untuk terapi antiretroviral (ART), tetapi hampir 40% Odha memenuhi kriteria untuk IPT,” Prof Hausler mengatakan. “Oleh karena itu kita harus mempertimbangkan enam juta orang untuk mendapatkan IPT di dunia daripada hanya 29.000 yang baru memakai IPT tahun lalu.”

Namun, hingga saat ini, selain program IPT di Botswana, masih belum ada banyak program skala besar untuk memberikan IPT kepada Odha di rangkaian berbeban TB tinggi.

Botswana sedang melakukan surveilans terhadap resistansi pada obat TB di seluruh negeri, tetapi data itu belum tersedia. Menurut dua pembicara dalam simposium itu, penelitian itu tidak melaporkan banyak resistansi terhadap IPT. Sebagai contoh, pada uji coba IPT di Botswana yang berjalan bersamaan dengan program IPT, hanya tujuh dari 1.995 peserta yang memakai IPT selama enam bulan telah didiagnosis dengan TB aktif “tetapi tidak ditemukan bukti resistansi terhadap INH,” Dr. Tefera Agizew dari Departemen Kesehatan Botswana mengatakan dalam simposium.

Serupa dengan itu, Dr. Neil Martinson dari Perinatal HIV Research Unit melaporkan bahwa IPT tidak memicu resistansi dalam penelitiannya yang membandingkan berbagai jenis rejimen sebagai terapi pencegahan TB, termasuk dua kelompok IPT, (IPT selama enam bulan atau IPT secara terus-menerus). Dalam laporan pada awal 2009 dalam Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), tidak ditemukan resistansi pada 14 dari 19 kasus TB yang muncul pada 328 pasien yang menerima

isoniazid (contoh tidak didapatkan dari lima sisanya), dan hanya satu kasus TB-MDR pada tujuh kasus di antara 164 pasien yang memakai INH secara terus-menerus.

Penelitian TB Thibela

Namun, TB Thibela adalah penelitian IPT yang jauh terbesar hingga saat ini. Uji coba ini dilakukan terhadap kelompok yang diacak untuk mengukur dampak IPT pada seluruh komunitas terhadap kejadian TB di tingkat komunitas, pada populasi dengan prevalensi HIV tinggi. Dalam penelitian itu, seluruh pekerja di berbagai bagian tambang, daripada perorangan, ditunjuk secara acak untuk pengendalian TB yang baku dengan atau tanpa tambahan IPT. Seluruh populasi penelitian melibatkan kurang lebih 70.000 orang – dengan kurang lebih 38.000 memakai IPT.

Profesor Gavin Churchyard mempresentasikan beberapa data resistansi dari penelitian (lihat tabel). Dampak IPT terhadap resistansi adalah yang paling jelas di antara kejadian TB pertama yang hanya resistan terhadap INH, karena resistansi di antara kasus pengobatan ulang mungkin sudah terjadi selama pengobatan TB sebelumnya.

Kerentanan obat terhadap TB pada awal dengan IPT

TB aktif	IPT (n=66)		Pembanding (n=129)	
	Kejadian pertama, n=53	Pengobatan ulang, n=13	Kejadian pertama, n=97	Pengobatan ulang, n=32
INH apa pun	7 (13,2%) (CI:95%; 5,5-25,3)	1 (7,4%) (CI:95%; 1,9-36,0)	8 (8,2%) (CI:95%; 3,6-15,6)	8 (25%) (CI:95%; 11,5-43,4)
MDR	1 (1,9%)	1 (7,7%)	3 (3,1%)	4 (12,5%)

“Kami memikirkan akan melihat proporsi yang resistan terhadap INH yang lebih tinggi pada orang yang memakai IPT,” dikatakan oleh Prof Churchyard. “Dan walaupun proporsi yang resistan terhadap INH sedikit lebih tinggi, angka itu tidak lebih tinggi secara bermakna.”

Justru, perbedaan pada awal tampak tidak bermakna. Namun, kenyataan bahwa proporsi lebih tinggi justru layak diperhatikan, khususnya karena penelitian TB Thibela memiliki proses skrining yang paling teliti untuk mengesampingkan TB aktif – termasuk rontgen dada. Program yang tidak melakukan skrining terhadap TB aktif dengan baik sebelum IPT mungkin menemukan lebih banyak resistansi. Lebih lanjut, TB yang terjadi mungkin juga lebih cepat didiagnosis di Thibela, tetapi mungkin tidak demikian di ‘dunia nyata.’

Dengan kenyataan bahwa IPT tetap mengurangi jumlah kasus TB aktif sebanyak 30-50%, sedikit peningkatan terhadap resistansi memang bukan alasan yang baik untuk mencegah peluncuran IPT. Namun, hal itu memberi kesan bahwa lebih banyak perhatian harus diberikan untuk memaksimalkan proses skrining – untuk mengurangi jumlah kasus TB aktif yang terlewatkan – dan penatalaksanaan orang yang mengalami penyakit.

Skrining terhadap penyakit aktif

“Kesulitan skrining TB pada pasien terinfeksi HIV sudah sangat dipahami,” Dr. Salome Charalambous dari Aurum Institute mengatakan dalam simposium, dan menggambarkan beberapa penelitian yang meneliti metode skrining yang optimal. Program harus memakai skrining macam itu untuk menemukan orang dengan gejala karena hanya ‘yang sehat’ harus diberikan IPT. Namun, beberapa penelitian menemukan bahwa beberapa Odha tidak bergejala.

Dr. Charalambous mencatat data yang bertentangan tentang manfaat rontgen dada. Penelitian percobaan untuk program IPT di Botswana memberi kesan bahwa rontgen dada tidak menambah banyak manfaat pada skrining, tetapi kemudian perwakilan program melaporkan pengalamannya bahwa rontgen dada berhasil menemukan beberapa kasus TB pada pasien tidak bergejala. Dr. Charalambous menjelaskan tentang sebuah penelitian terhadap penambang emas di Afrika Selatan, yang menambahkan rontgen dada pada alat skrining terkait gejala (keringat di malam hari, batuk dan kehilangan berat badan) memperbaiki sensitivitas dari kurang lebih 60% menjadi 90%.

Berdasarkan hasil awal dari sebuah penelitian lain, 381 pasien di Tshepong Wellness Clinic di Northwest Province yang menskrining terhadap TB aktif sebelum mulai ART, TB didiagnosis pada 31,6%.

“Namun hanya menskrining gejala akan melewatkan seperempat kasus TB, sementara rontgen dada memperbaiki sensitivitas secara bermakna,” Dr. Charalambous mengatakan. “Satu hal yang saya ingin tekankan adalah bahwa dalam penelitian ini, 62,5% pasien memiliki gejala TB, oleh karena itu walaupun kami hanya menskrining gejala, kami masih perlu menskrining pasien tersebut dengan mikroskopi dan biakan dahak – yang akan mengakibatkan fasilitas laboratorium kami kewalahan.”

Namun di Thibela, akan lebih banyak lagi kasus yang terlewatkan apabila mereka hanya mengandalkan skrining gejala saja, karena lebih dari separuh, 54,6%, kasus TB yang terdeteksi adalah tanpa gejala.

“Dalam rangkaian kami, rontgen mendeteksi proporsi yang bermakna dari seluruh kasus TB,” Prof Churchyard mengatakan. Dr. Martinson menekankan bahwa sangat penting untuk tidak memasukkan penyakit aktif – tetapi tidak jelas yakin apakah rontgen dada sungguh tepat di lapangan.

“Saya akan menyarankan tidak melakukan rontgen dada. Saya kira hal itu hanya alasan agar orang tidak menerima IPT, khususnya apabila kami berpendapat bahwa IPT hanya ditujukan pada orang yang sehat,” dia mengatakan. “Jelas TB tanpa gejala pada Odha sangat memprihatinkan, tetapi pengalaman saya adalah bahwa TB merupakan penyakit yang cukup gawat pada Odha. Apabila kita memiliki paling sedikit dua kunjungan, berselang satu bulan, sebelum memberikan IPT, sebagian besar Odha yang memiliki TB aktif tidak akan bertahan sehat selama lebih dari satu bulan.” Namun, dia menyarankan pilihan tambahan “Odha harus melakukan tes biakan TB,” dia mengatakan.

“Skrining TB aktif dengan biakan mendeteksi lebih banyak penyakit,” dikatakan oleh Dr. Stephen Lawn dari Pusat HIV Desmond Tutu. Dalam sebuah penelitian lain yang melibatkan 235 orang yang mendaftar pada program ART, Dr. Lawn dan rekan menemukan bahwa 25% (n=58) memiliki TB biakan-positif.² Namun tanpa tes biakan (contoh dari setiap peserta dikirim ke laboratorium), akan sulit untuk menemukan setiap orang dengan TB – 22% dengan biakan TB-positif tidak memiliki gejala TB (satu atau lebih dari batuk, demam, keringat malam atau kehilangan berat badan) dan 30% tidak ada tanda TB pada rontgen dada.

Dr. Lawn mengatakan bahwa walaupun tidak bergejala, dimungkinkan untuk mengambil dahak dari Odha dan mendapatkan diagnosis.

Sayang sekali, pada sebagian besar rangkaian, diperlukan beberapa minggu untuk mendapatkan hasil tes itu – dan kemampuan untuk melakukan tes biakan pada setiap Odha sekadar tidak ada.

“Kita harus berhati-hati agar tidak terlalu membebani laboratorium kita, dan rontgen dada juga bermasalah pada akses dan interpretasi hasilnya,” Dr. Charalambous mengatakan.

Pada dasarnya, pengamatan itu sekali lagi menggarisbawahi kebutuhan diagnostik yang murah dan sangat peka serta dapat dilakukan di tempat.

Sementara itu, program peluncuran IPT harus memastikan bahwa mereka memiliki mekanisme tindak lanjut pasien yang baik, sehingga kasus TB aktif yang terlewatkan dan kasus kejadian baru pada pengguna IPT terdeteksi secara cepat dan diberi pengobatan secara efektif.

Menatalaksanakan penyakit baru

Data yang diterbitkan memberi kesan bahwa pengobatan baku seharusnya berhasil baik.

“Apabila TB aktif muncul di antara pasien yang diberi IPT, terapi lini pertama yang baku dengan empat jenis obat berhasil baik,” dikatakan oleh Profesor Hausler dengan menunjukkan dua penelitian.^{3,4} Namun, jumlah pasien yang terlibat dalam penelitian itu tidak banyak – dan sebagian besar tidak dilakukan di rangkaian terbatas sumber daya dengan beban tinggi HIV dan tanpa sistem pemantauan kepatuhan serta tindak lanjut pasien yang baik.

Sangatlah penting bahwa program memantau secara ketat pengobatan pasien dengan resistansi pada INH saja, karena ada kemungkinan bahwa tanggapan yang kurang optimal dapat mengakibatkan resistansi pada obat TB yang lain juga.

Rencana operasional program IPT harus memasukkan sistem untuk mencatat tanggapan terhadap terapi TB baku dan TB yang resistan terhadap INH pada Odha. Kemungkinan lain adalah merancang penelitian untuk meneliti pilihan pengobatan yang terbaik untuk kasus tersebut, membandingkan hasil terapi baku dengan terapi lain yang diperpanjang, takaran INH yang lebih tinggi (16-20mg/kg) (beberapa penelitian memberi kesan bahwa takaran tinggi tetap aktif terhadap tingkat resistansi INH yang paling umum ditemukan pada kejadian TB pertama) atau rejimen lima jenis obat. Pada akhirnya, rejimen yang lebih giat mungkin tidak diperlukan, tetapi lebih baik mulai mempertanyakannya lebih cepat daripada terlambat.

Peninjau

Lois Eldred, Direktur Proyek, CREATE, Johns Hopkins University Center for Tuberculosis Research, Haileyesus Getahun, Stop TB department, WHO.

Sumber:

- 1 Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* May;12(5):744-51, 2006.
- 2 Edwards D et al. Baseline Screening for TB among Patients Enrolling in an ART Service in South Africa. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, abstract 780, 2009.
- 3 Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* Mar;133(3):423-30, 1986.
- 4 Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*, Nov;6(11):952-8, 2002.

[HATIP 137-2: HIV and TB in Practice](#)