

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

Oleh: Theo Smart, 29 November 2007

HATIP ini mengamati bukti-bukti yang mendukung upaya advokasi untuk meningkatkan akses terhadap isoniazid (INH) terapi pencegah TB (isoniazid preventive therapy/IPT), apabila disertai kotrimoksazol, adalah salah satu intervensi kunci yang harus diberikan pada Odha sebagai bagian dari perawatan dasar. Kami meneliti apa yang sudah berjalan dengan baik, dan apa yang dapat ditingkatkan dalam program kesehatan masyarakat yang menawarkan IPT di Botswana – serta juga pelajaran yang dapat diambil dari presentasi tentang IPT lain pada World Lung Health Conference ke-38 pada November 2007 di Cape Town, Afrika Selatan.

Bagian 1 mengamati tentang kemanjuran dan keamanan IPT, [bagian 2](#) mengamati bagaimana menghadapi rintangan penerapannya di tingkat nasional dan wilayah.

Titik kunci

- Di negara-negara yang TB adalah umum, banyak orang yang sudah terpapar TB dan saat ini mempunyai infeksi TB laten. Tetapi pada Odha, infeksi ini lebih mungkin berkembang menjadi TB aktif di masa yang akan datang. TB adalah penyebab utama kematian Odha, tetapi penggunaan IPT dapat mengurangi risiko TB.
- IPT berarti memakai satu putaran pengobatan isoniazid untuk menghentikan pengembangan TB. Pengobatan ini dapat mencegah TB pada Odha terlepas dari jumlah CD4 atau ART.
- Satu putaran IPT membutuhkan paling sedikit enam hingga sembilan bulan, tetapi dilakukan penelitian untuk menyelidiki apakah Odha harus memakai IPT lebih lama.
- Memakai IPT selama enam bulan sesuai anjuran mengurangi kurang lebih 64% risiko TB dan TB laten serta 26% risiko kematian pada Odha tetapi manfaatnya mungkin hanya bertahan selama dua tahun di rangkaian orang sering terpapar dengan TB. Pada orang yang menerima ART dan IPT risiko terhadap TB berkurang kurang lebih tiga perempat.
- IPT adalah aman untuk kebanyakan orang. Ada risiko kecil terhadap hepatitis, yang lebih besar pada orang yang minum alkohol secara berlebihan atau mempunyai riwayat penyakit hati. Risiko ini juga lebih besar pada perempuan selama kehamilan dan tiga bulan setelah melahirkan. Hepatitis jenis ini mengancam jiwa orang yang bergejala hepatitis apabila mereka tetap memakai obat ini.
- IPT dapat memperburuk neuropati perifer. Pasien harus diberi tahu mengenai hal ini, dan wajib segera melaporkan peningkatan nyeri saraf pada tungkai, khususnya apabila mereka memakai ART yang mengandung d4T, obat penyebab neuropati lain.
- Risiko penyakit dan kematian karena TB adalah jauh lebih besar pada Odha yang tidak memakai IPT dibandingkan risiko efek samping berat pada orang yang memakainya.

Program besar pertama yang memberikan IPT pada Odha di Botswana menghadapi kesulitan mendapatkan data yang dapat diandalkan tentang peserta dan hasilnya karena beberapa alasan yang tidak terduga. Tetapi hal ini mengakibatkan beberapa negara enggan untuk meluncurkan program IPT. Ada beberapa kekhawatiran, yang dibahas secara lebih terperinci di bagian 2 artikel ini:

- Mungkin sulit untuk mendeteksi kapan TB laten menjadi penyakit aktif hanya dengan skrining terhadap gejala. Rontgen dada membantu tetapi tidak tersedia atau menjadikan program ini tidak terjangkau di banyak rangkaian. Perdebatan terus berlanjut tentang apakah rontgen dada adalah alat skrining yang diperlukan untuk program IPT.
- Karena isoniazid adalah obat untuk mengobati TB, ada kekhawatiran apabila seseorang ternyata mempunyai TB aktif, dia dapat mengembangkan resistansi terhadap isoniazid. Sejauh ini tidak ada bukti bahwa IPT meningkatkan tingkat resistansi terhadap isoniazid di Botswana. Tetapi survei yang terus berlanjut seharusnya memberi informasi ini dalam waktu dekat.
- Untuk mencegah risiko memberikan isoniazid pada orang dengan TB aktif, peraturan yang paling sederhana adalah: hanya memberinya pada pasien yang sehat. Apabila mereka batuk, demam, baru

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

kehilangan berat badan, waspada terhadap pengembangan TB aktif. Apabila pasien tersebut mungkin mempunyai TB tetapi kita tidak yakin, tunggu dan selidiki.

- IPT berpotensi untuk mempertahankan Odha yang tidak membutuhkan ART dalam pengobatan, dan mungkin mendorong diagnosis HIV lebih dini apabila orang tahu bahwa sesuatu tersedia untuk mencegah seseorang terhadap infeksi oportunistik yang paling umum pada Odha.
- Tetapi, IPT harus dipantau setiap bulan, dan program sedang mencari cara yang kreatif untuk mempertahankan pasien yang memakai IPT agar kembali ke pertugas layanan kesehatan untuk pemantauan dan persediaan baru.
- IPT juga dapat melindungi keluarga, rumah tangga dan komunitas Odha, dengan mengurangi risiko yang akan disebarkan oleh TB, khususnya pada Odha lain.
- Ada pertanyaan siapa yang seharusnya menjalankan program IPT, dan cara terbaik untuk mengumpulkan data hasil pasien, tetapi jelas bahwa masyarakat, pendamping utama dan perawat dapat berperan dalam IPT.

Bagian 1: kemandirian dan keamanan IPT

“IPT berhasil; aman; dan berhasil dengan atau tanpa ART,” menurut Core Group TB/HIV Working Group Stop TB Partnership, menghimbau untuk memastikan bahwa IPT adalah bagian dan paket perawatan pencegahan yang secara rutin diberikan pada Odha.

Walaupun menawarkan IPT pada Odha dengan TB aktif sudah dikesampingkan secara aman menjadi kebijakan WHO sejak 1998, pernyataan Core Group mewakili gelombang pertama terhadap upaya baru dunia TB dan HIV untuk membuat negara menerapkan IPT dalam program HIV mereka.

Namun pertanyaan tentang cara terbaik untuk meningkatkan IPT dari proyek percobaan ke tingkat nasional masih belum terjawab.

Sebelum mereka melakukan sebuah lompatan besar, banyak program HIV dan TB sedang menunggu untuk belajar dari pengalaman program IPT di Botswana yang, pada 2001, menjadi pertama dan sejauh ini satu-satunya negara yang mulai memberi IPT pada Odha dewasa sebagai tindakan kesehatan masyarakat.

Tetapi dalam Simposium Stop TB, sebagai lanjutan World Lung Health Conference ke-38 di Cape Town, Afrika Selatan, sebuah laporan tentang program IPT di negara tersebut dalam beberapa tahun pertama sepertinya berhasil.

“Sejak awal penerapan program, kami sudah melakukan skrining terhadap lebih dari 71.000 Odha, dan sudah memulai 67.413 dengan IPT,” dikatakan Oaitse Motsamai, direktur Program IPT di Botswana. Tetapi, di antara mereka yang diberi IPT, hanya 37% yang saat ini sedang memakai atau sudah menyelesaikan IPT paket enam bulan, sedangkan hampir 63% terdaftar sebagai “tidak tuntas.”

Dengan kata lain, 42.513 orang yang diberi persediaan isoniazid mungkin tidak pernah menuntaskannya.

“Kami tahu mengapa 24% tidak menuntaskannya, tetapi 76% sisanya tidak mempunyai alasan,” dia mengatakan. “Hal ini berarti bahwa kita mengetahui hasil dari kurang lebih 51% klien kami yang terdaftar dalam program ini. Maka pertanyaannya adalah di mana 49% lainnya?”

Tentu saja, cerita dari Botswana jauh lebih rumit, sebagaimana yang akan kami jelaskan di bawah ini. Tetapi secara sekilas, hal ini mungkin bukan sejenis laporan yang mendorong negara lain untuk memulai program IPT di negaranya.

“Saya sedang mencoba agar Afrika Selatan memulai IPT, bagaimana saya dapat meyakinkan mereka – petugas layanan kesehatan, dokter – apabila saya menyatakan 63% tidak menuntaskan IPT?” dikatakan oleh Lorna Nshuti, penasihat TB/HIV dari International Center for AIDS Care and Treatment Programs (ICAP) di Eastern Cape, Afrika Selatan.

Namun program IPT di Botswana sebaiknya jangan dianggap gagal dulu – paling tidak program ini disusun dan diluncurkan sebagai program yang terpisah hanya beberapa saat sebelum pemberian ART secara besar-besaran di Botswana menjadi perhatian utama yang luar biasa terhadap kesehatan masyarakat – dan baru-baru ini Botswana dan BOTUSA (kerja sama CDC/Botswana) sudah mengambil

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

langkah untuk memperkuat program tersebut secara bermakna. Dan, adalah penting untuk mencatat bahwa beberapa tempat di negara ini memiliki keberhasilan yang mengagumkan.

Bahkan, uji coba penelitian besar yang sedang berlangsung di Botswana, yang meneliti masa pemakaian IPT yang paling lama, mempunyai 94% tingkat penyelesaian, berdasarkan laporan lain yang disampaikan dalam World Lung Health Conference ke-38.

Tetapi kenyataan yang tetap adalah bahwa IPT berpotensi mengurangi dampak TB pada Odha – dan menyelamatkan banyak jiwa – sehingga penting agar kita belajar sebanyak mungkin dari pengalaman di Botswana.

Oleh karena itu, setelah memperhatikan bukti yang mendukung pernyataan ini Core Group TB/HIV Working Group Stop TB Partnership, HATIP menyelidiki apa yang berhasil dengan baik, dan apa yang mungkin berhasil lebih baik dalam program IPT di Botswana – serta juga pelajaran apa yang diperoleh tentang IPT pada World Lung Health Conference ke-38.

IPT berhasil

Ini adalah bagian yang mudah.

Tetapi sejauh mana keberhasilan ini tergantung pada risiko TB aktif, masa pengobatan, kepatuhan dan faktor lain.

Lebih dari 45 tahun penelitian klinis menunjukkan bahwa memakai isoniazid 5mg/kg (biasanya 300mg) setiap hari mengurangi risiko penyakit aktif pada orang dengan TB laten. Dalam salah satu penelitian yang sangat penting terhadap 28.000 orang, dampak pencegahan terbukti setelah 12 minggu pertama memakai pengobatan dengan 31% penurunan kejadian penyakit aktif, tetapi dampak ini meningkat menjadi 69% setelah 24 minggu memakai IPT, dan menjadi lebih dari 93% pada minggu ke-52 pada pasien yang patuh/selesai (berdasarkan analisis pengobatan). Laporan ini diterbitkan pada 1982 oleh International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis (IUATCP).

Sebagian karena analisis mangkir berarti gagal (*intent-to-treat*) menunjukkan perbedaan yang lebih sedikit antara 6 dan 12 bulan penggunaan IPT, dan karena analisis risiko banding manfaat memperhitungkan gabungan risiko terhadap toksistas hati, penelitian ini menyimpulkan bahwa penggunaan IPT selama enam bulan adalah lebih baik, dan jangka waktu ini adalah yang disarankan dalam pedoman WHO 1998.

Tetapi beberapa negara mencapai kesimpulan yang berbeda.

“Pejabat kesehatan masyarakat AS meneliti kembali data gabungan tentang IPT dan menentukan bahwa rasio risiko banding manfaat yang terbaik untuk masa penggunaan yang terbaik adalah sembilan bulan (dan itu adalah untuk rangkaian terdampak rendah misalnya AS),” dikatakan oleh Dr. Charles Wells mantan ketua International Research and Programs Branch dari Divisi Penuntasan TB dengan CDC. “Pada akhirnya, pedoman CDC/American Thoracic Society (ATS) diubah dan di AS sekarang dilakukan selama sembilan bulan. Hal ini berdasarkan alasan bahwa apabila analisis di AS tepat sasaran, maka enam bulan adalah sangat rendah untuk rangkaian yang berdampak tinggi.”

Kenyataannya adalah, masa penggunaan yang paling optimal untuk IPT belum pernah benar-benar ditetapkan untuk Odha, yang berisiko mengembangkan penyakit aktif secara luar biasa besarnya dalam masa hidup mereka. Di negara yang terdampak tinggi terhadap kedua penyakit, hampir sepertiga hingga separuh Odha koinfeksi TB. Risiko pengembangan TB setiap tahun pada yang HIV-positif adalah 5-10% dibandingkan dengan risiko seumur hidup yang hanya 10% pada orang yang HIV-negatif dengan TB laten.

Tetapi mungkin sulit untuk mengenali infeksi TB laten pada Odha, karena tes TB di kulit (*tuberculin skin test/TST*) (atau *purified protein derivative/PPD*) untuk penyakit TB laten mungkin sulit untuk ditafsirkan. Penyakit HIV yang semakin lanjut menyebabkan beberapa orang menjadi anergi dengan PPD (tanpa reaksi yang bermakna) sehingga beberapa pakar menyarankan untuk memakai sayatan yang lebih rendah (reaksi ≥ 5 mm daripada ≥ 10 mm) sebagai hasil yang positif. Tetapi paling sedikit sebuah penelitian oleh Cobelens dkk menemukan bahwa hal ini membuat tes tersebut sangat kurang spesifik untuk TB –

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

khususnya di daerah yang jarang diberi vaksinasi BCG dan reaksi silang pada pajanan terhadap mikobakteri non-TB sering terjadi (misalnya di Afrika sub-Sahara) – dan tidak begitu lebih sensitif.

Oleh karena itu penafsiran PPD tidak sempurna, dan di banyak rangkaian sumber daya terbatas, dipandang dari sudut operasional melakukan PPD dapat menjadi tantangan. Sebuah masalah adalah bahwa orang tidak akan kembali ke klinik sekadar untuk mengukur tanggapan PPD. “Siapa pun yang harus memenuhi kriteria PPD pada saat masuk jelas tidak akan berhasil dalam layanan ini – ini adalah kriteria yang menggelikan, skrining harus dilakukan pada awal minggu dan baru dibaca kemudian, serta hanya menambah sedikit terhadap kemanjuran,” Dr. Francois Venter, dari Reproductive Health and HIV Research Unit di Johannesburg, Afrika Selatan, mengatakan pada kami terkait usulan di Afrika Selatan.

Oleh karena itu, apabila risiko pajanan terhadap TB dianggap sangat tinggi, banyak program contohnya di Botswana, tidak menganggap PPD berguna. Serupa juga di rangkaian dengan infeksi TB tinggi (>30%), pedoman WHO yang sekarang adalah bahwa PPD tidak penting – terapi pencegahan disediakan untuk semua Odha yang memenuhi kriteria (WHO/UNAIDS 1998).

Sebagian karena mereka melibatkan orang dengan dan/atau tanpa TB laten, uji coba klinis pada Odha melaporkan berbagai tingkat keberhasilan memakai IPT. Tetapi berdasarkan metaanalisis Cochrane terhadap penelitian ini yang diterbitkan pada 2004, IPT mengurangi risiko pengembangan penyakit TB aktif pada Odha dan PPD-positif sebanyak kurang lebih 64% (yang luar biasa sesuai dengan apa yang ditemukan oleh IUATCP) dan risiko kematian sebanyak 26% (Woldehanna dan Volmink).

Analisis ini tidak menemukan IPT bermanfaat pada orang tidak PPD-positif – walaupun risiko pajanan terhadap TB adalah tinggi. Tetapi, apabila data dari semua peserta (peserta dengan atau tanpa TB laten) dikumpulkan, secara bermakna IPT tetap mengurangi risiko TB aktif sebanyak 33%.

Sejak analisis Cochrane, sebuah penelitian lain meneliti tentang penggunaan IPT di klinik HIV di lokasi pertambangan di Afrika Selatan. Para peneliti mendaftarkan 1.655 laki-laki HIV-positif; 679 di antaranya yang memiliki tanda TB aktif memulai terapi isoniazid. PPD tidak dilakukan secara rutin karena kebanyakan karyawan dianggap memiliki infeksi TB laten.

Setelah masa pemantauan rata-rata 22 bulan, secara keseluruhan klinik tersebut melihat 32% penurunan jumlah kasus TB aktif (untuk seluruh populasi, baik yang memakai IPT maupun tidak). Dalam analisis multivariat, apabila laki-laki dengan riwayat TB (yang tidak memenuhi kriteria untuk IPT dalam program ini) dikecualikan, pengobatan IPT mengakibatkan 46% penurunan kejadian TB aktif. Tetapi “walau kami melakukan intervensi, tingkat kejadian TB dalam fase pascaklinis tetap tinggi yaitu 9 per 100 orang-tahun,” penulis menulis. Mereka memberi berbagai kemungkinan alasan untuk hal ini, satu adalah bahwa “mungkin kepatuhan lebih rendah dibandingkan dalam uji coba klinis, yang dapat menghasilkan dampak penurunan” (lihat [Modest reductions in new cases of TB seen in South African isoniazid trial](#), Grant). Tetapi masalah kepatuhan akan dibahas lebih lanjut dalam artikel ini.

IPT berhasil dengan ART

Laporan lain yang baru-baru ini diterbitkan memberi kesan bahwa IPT juga dapat dipakai dengan ART. Laporan ini adalah penilaian rekam medis secara retrospektif yang membandingkan tingkat TB pada 11.026 Odha yang menerima perawatan 1) tanpa ART atau IPT, 2) dengan ART saja, 3) dengan IPT saja, dan 4) dengan ART plus IPT di 29 klinik umum di Rio de Janeiro, Brasil antara September 2003 dan September 2005 (Golub). Dari seluruh kohort, 1.096 pasien (kurang lebih 10%) memulai IPT dan 834 (76,1%) menyelesaikan enam bulan. Sebagian besar (walau tidak semua) dari yang memulai IPT memiliki hasil PPD-positif.

Untuk semua kohort, kejadian TB aktif adalah 2,28 kasus/100 orang-tahun [*confidence interval* (CI) 95% 2,06-2,52] – 20 kali lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum di Brasil. Kejadian ini adalah yang tertinggi dengan 4,01/100 orang-tahun, di antara mereka yang tidak memakai ART atau IPT, pada yang memakai ART saja 1,90/100 orang-tahun (CI 95%, 1,66-2,17), dan pada yang memakai IPT saja 1,27/100 orang-tahun (CI 95%, 0,41-2,95). Kejadian di antara pasien yang memakai ART dan IPT adalah 0,80/100 orang-tahun (CI 95%, 0,38-1,47).

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

Dalam analisis multivariat, setelah disesuaikan untuk usia, diagnosis TB sebelumnya dan jumlah CD4 pada awal, ART saja adalah secara independen terkait dengan 59% penurunan kejadian TB, $p < 0,001$), sementara dampak IPT saja sudah tidak bermakna lagi (*hazard* relatif yang disesuaikan 0,57; $p = 0,34$). Kemampuan untuk mengukur dampak IPT secara tepat mungkin dibatasi oleh proporsi kecil orang yang memakai IPT – dan cara dokter meresepkan IPT di Brasil (lebih banyak tentang hal ini di bawah). Tetapi, penggunaan IPT dan ART secara bersamaan mengurangi kejadian secara bermakna sebanyak 76% ($p < 0,001$). Manfaat yang serupa diamati pada orang dengan jumlah CD4 di bawah dan di atas 350.

Sebagai penilaian rekam medis secara retrospektif, penelitian ini terbatas dalam beberapa hal. Misalnya, penulis menulis: “Kami tidak tahu mengapa beberapa pasien melakukan PPD dan mengapa beberapa pasien memulai IPT atau ART sementara yang lainnya tidak.”

Harus dicatat, kurang lebih 40% orang PPD-positif tidak diberi IPT. Hanya 13 kasus TB yang didiagnosis di antara 815 pasien dengan PPD-positif yang memulai IPT (1,6%) banding 63 dari 548 pasien yang tidak memulai pengobatan (11,5%; $p < 0,01$). Tetapi tidak jelas apakah kedua kelompok ini boleh dibandingkan karena mungkin dokter memakai PPD sebagai bagian dari proses untuk mendiagnosis TB pada orang yang mungkin memiliki tanda atau gejala TB.

Penelitian dari Brasil juga melibatkan orang yang pernah didiagnosis TB (17% dari jumlah pasien) yang berisiko tinggi terhadap TB yang kambuh atau reaktivasi. Pedoman saat ini tidak menyarankan untuk memberikan IPT pada Odha yang pernah diobati untuk TB. Tetapi, tiga penelitian kecil menyediakan temuan yang cukup konsisten yang dapat bermanfaat juga untuk populasi ini, (lihat: [Should isoniazid preventive therapy follow TB treatment in HIV/TB coinfection?](#) Churchyard 2003).

Tetapi hal ini menjadi satu masalah lain – adalah cukup mudah bagi Odha menjadi terpajan kembali di wilayah dengan beban TB tinggi. Oleh karena itu, manfaat IPT mungkin tidak akan bertahan sedemikian lama. Penelitian klinis melaporkan hasil yang bertentangan setelah enam bulan memakai IPT – satu penelitian di Zambia memberi kesan bahwa dampak perlindungan tersebut dapat bertahan hingga tiga tahun (Quigley 2001), tetapi sebuah penelitian dari Uganda menemukan dampak yang hanya bertahan selama satu tahun (Johnson 2001).

Maka sekali lagi, mungkin IPT perlu diberikan pada Odha untuk jangka yang lebih lama – uji coba IPT yang saat ini menjadi bagian dari penelitian BOTUSA.

IPT adalah aman

Isoniazid, serupa dengan obat lain, memiliki efek samping. Isoniazid menyebabkan mual yang dapat dikurangi bila dipakai dengan makanan (kecuali apabila tidak parah dan dikaitkan dengan gejala hepatitis lain; lihat di bawah), ruam, demam, dampak ringan terhadap susunan saraf pusat dan neuropati perifer, risiko yang dapat dikurangi dengan memakai vitamin B6. Tetapi, kondisi ini memprihatinkan terutama pada Odha yang memakai ART, khususnya yang memakai d4T atau ddI yang juga menyebabkan neuropati perifer. Sebagai tambahan, keamanan isoniazid pada triwulan pertama kehamilan belum ditetapkan secara pasti.

Tetapi sebagian besar kekhawatiran ditujukan pada hepatitis. Selama 1970-an, laporan tentang kerusakan hati berat terungkap pada beberapa pasien. Dalam penelitian IUATCP, hepatitis muncul pada 0,5% orang yang memakai isoniazid banding 0,1% orang yang memakai plasebo, dengan dua pertiga kejadian berat terjadi pada 24 minggu pertama pengobatan. Tiga kasus berakibat kematian (0,14 per 1.000 orang yang memakai isoniazid). Masing-masing dari ketiga orang ini tetap memakai isoniazid setelah diketahui mempunyai masalah hati, dan penulis penelitian menyimpulkan bahwa risiko hepatitis dan kematian mungkin dapat dihindari “dengan pengetahuan yang tersedia saat ini.”

Dua puluh lima tahun kemudian, risikonya dicirikan secara jauh lebih baik. Banyak laporan awal tentang hepatitis termasuk temuan peningkatan enzim hati, terutama transaminase, yang tidak bergejala dan cenderung pulih secara langsung. Kejadian berat lebih mungkin terjadi pada pasien yang lebih tua, orang dengan kondisi yang sudah ada sebelumnya, dan orang yang minum alkohol secara berlebihan (walaupun definisinya sangat beragam).

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

Dengan penatalaksanaan yang baik, kebanyakan kejadian serius dapat dihindari. Tetapi, ada perbedaan pendapat tentang bagaimana seharusnya memantau obat tersebut. Di AS, pedoman CDC/ATS menyarankan untuk melakukan tes fungsi hati pada awal pada Odha dengan riwayat penyakit hati, “orang yang minum alkohol secara rutin,” dan kehamilan, dengan pemantauan berlanjut apabila hasil tes enzim hati tidak normal. Tetapi, pedoman ini juga menyatakan bahwa beberapa pakar juga menyarankan untuk menghentikan penggunaan obat dan bahwa mereka menganggap peningkatan lebih dari lima kali batas atas nilai normal (BANN) sebagai alasan untuk menghentikan penggunaan obat (atau tiga kali BANN apabila bergejala).

Tetapi penelitian di rangkaian klinik kesehatan dasar di Seattle, Washington, AS tidak melakukan pemantauan laboratorium, hanya melaporkan 11 kasus hepatitis selama lebih dari tujuh tahun dalam kohort 11.141 orang yang memakai isoniazid – dan hanya satu kasus yang harus dirawat inap (Nolan). Klinik ini mempertahankan kejadian yang rendah dengan mengandalkan pemilihan pasien secara hati-hati (menghindari IPT pada pasien yang lebih tua kecuali apabila risiko terhadap TB dianggap tinggi), pendidikan pasien dan pemantauan klinis. Pendidikan pasien terdiri dari membimbing pasien untuk langsung menghentikan isoniazid dan melaporkannya ke klinik apabila muncul gejala hepatitis (pengembangan awal terhadap kehilangan berat badan, mual, muntah-muntah, dan sakit kuning).

Walaupun dilakukan di Seattle, hal ini tampak seperti model pemantauan yang dapat dipakai di rangkaian terbatas sumber daya – walaupun frekuensi pemantauan klinis mungkin terbatas di klinik yang sudah berjalan melampaui kapasitas. Oleh karena itu di rangkaian terbatas sumber daya, organisasi masyarakat yang bekerja di bidang melek pengobatan dan dukungan terhadap kepatuhan harus dilibatkan sejak hari pertama peluncuran IPT.

Penelitian keamanan pada World Lung Health Conference ke-38

Pada World Lung Health Conference ke-38, penelitian melaporkan temuan pada Odha sesuai dengan kepastakaan yang ada selama ini, yang menunjukkan bahwa pada umumnya IPT dapat diterima dengan baik, bahwa sebagian besar hepatitis justru dikaitkan dengan peningkatan transaminase tanpa gejala, tetapi juga pada sedikitnya satu kasus yang kurang menguntungkan, tidak menghentikan pengobatan secara langsung ketika gejala hepatitis muncul yang dapat mengakibatkan kematian.

Berbagai laporan datang dari proyek penelitian yang berhubungan dengan Konsorsium untuk Menanggapi Epidemi AIDS/TB secara Efektif (CREATE). Bill and Melinda Gates Foundation mendukung konsorsium para peneliti internasional dan mengadvokasi untuk menentukan strategi kesehatan masyarakat yang efektif untuk melawan TB dan HIV. Direktur proyek CREATE, Dr. Lois Eldred, mempresentasikan data penelitian retrospektif yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan dalam tingkat toksisitas hati pada pasien yang memakai IPT plus ART dan ART saja di klinik Johns Hopkins Moore, dan tingkat toksisitas hati yang rendah pada pasien yang memakai ART plus IPT dalam penelitian retrospektif yang dijelaskan sebelumnya tentang ART dan IPT di Rio (bagian dari proyek THRio di Brasil).

Penelitian dikontrol kasus di klinik Johns Hopkins Moore menghubungkan 70 kasus yang memakai isoniazid dan ART secara bersamaan terhadap 95 kasus kontrol (berdasarkan tanggal) yang memulai ART saja. Toksisitas hati didefinisikan sebagai perubahan AST/ALT (SGOT/SGPT) sejak awal hingga tanggal terakhir memakai isoniazid, dan data mengecualikan tes enzim hati 60 hari sebelum atau sesudah dosis IPT yang terakhir dilaporkan. Toksisitas hati adalah grade 0-1 apabila ALT atau AST meningkat hingga tiga kali lipat tingkat awal; grade 2, 3-5 kali tingkat awal; dan grade 3-4, lebih dari lima kali dari awal.

Jumlah CD4 pada awal adalah lebih rendah secara bermakna pada kasus yang memakai IPT/ART (rata-rata 116 banding 252; $p=0,01$); mereka mempunyai viral load rata-rata yang lebih tinggi ($p<0,01$), AST yang lebih tinggi pada awal ($p=0,04$) walaupun tidak ada perbedaan pada ALT, dan lebih mungkin koinfeksi dengan HCV (98% banding 66%, $p<0,001$ – walaupun hasil tes tidak tersedia pada sepertiga kasus).

Walaupun faktor ini mungkin mempengaruhi kelompok IPT/ART terhadap toksisitas hati yang lebih tinggi, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok: 5 dari 70 (7,1%) mengalami kejadian grade 2 (dan empat dari lima adalah koinfeksi HCV) banding 4 dari 95 (4,2%) pada yang hanya memakai

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

ART ($p=0,41$); sementara 2 dari 70 (2,9%) mengalami kejadian 3-4 pada yang memakai IPT/ART banding 4 dari 95 (4,2%) pada yang hanya memakai ART ($p=0,65$).

Sementara itu, dalam penelitian THRio, 291 pasien diberi ART dan isoniazid, 163 menyelesaikan enam bulan pengobatan pada 30 September 2007. Hanya satu di antaranya yang mengembangkan hepatitis (grade 3). Secara keseluruhan, memakai ART dengan IPT tidak dikaitkan dengan hepatotoksitas.

Sebuah proyek penelitian CAPS lain, penelitian TB di Thibela ('mencegah TB' di Sotho), dilaksanakan di pertambangan emas di Afrika Selatan, menawarkan data keamanan yang lebih prospektif (serta juga banyak keahlian operasional) dalam sejumlah poster yang dipresentasikan di konferensi. Penelitian TB di Thibela mengelompokkan secara acak (15 lokasi tambang emas dan karyawannya) dan bukan perorangan untuk dilakukan skrining TB untuk seluruh komunitas plus IPT selama sembilan bulan dibandingkan dengan kegiatan program pengendalian TB secara rutin. Pada saat pendaftaran telah selesai, penelitian ini dapat melibatkan kurang lebih 70.000 penambang, yang separuhnya ada di tempat intervensi dan memenuhi kriteria untuk skrining TB dan IPT.

Sebuah poster oleh Mngadi dkk menjelaskan data tentang dampak buruk terakhir dari keempat kelompok intervensi yang sudah memulai pendaftaran peserta (dengan 11.293 terdaftar, 9.626 yang sudah memulai IPT sejak September 2007). 98% peserta adalah laki-laki berusia rata-rata 40 tahun. Mereka mempunyai jadwal kunjungan setiap bulan, dan perlu melakukan kunjungan yang tidak dijadwalkan bila perlu. Pada saat pendaftaran dan setiap kunjungan ke klinik, peserta dididik tentang efek samping dan didorong untuk melaporkannya secara tepat. Kejadian efek samping dilaporkan oleh peserta atau diukur dengan skrining gejala pada setiap kunjungan. Tes laboratorium secara rutin untuk mengkonfirmasi efek samping secara logistik dianggap tidak mungkin.

Pada 14 bulan sejak penelitian memulai pendaftaran, hanya 76 efek samping yang dicatat. Kebanyakan adalah grade ringan atau sedang: 43 reaksi hiperpeka, 29 kasus neuropati perifer, dan empat kasus hepatitis walaupun salah satu kasus adalah berat.

Kebanyakan peserta menerima perawatan HIV, maka hanya kasus hepatitis saja yang dianggap 'terkait secara pasti' dengan IPT, sementara kebanyakan kejadian efek samping hanya dianggap sebagai 'mungkin terkait.' Walaupun jangka waktu rata-rata untuk sebagian besar kejadian yang dilaporkan adalah 27 hari sejak mulai IPT, hal ini berkisar antara satu hingga 212 hari. Tetapi, jangka waktu rata-rata untuk hepatitis adalah 35,5 hari (kisaran 19-99).

"Hal ini mengkonfirmasi bentuk keamanan IPT, sejauh ini," penulis poster menyimpulkan.

Tentu saja, tidak ada kelompok pembandingan dalam analisis ini, tetapi tingkat kejadian tampaknya agak rendah. Salah satu alasannya mungkin adalah, sebagaimana di klinik di Seattle, AS, para peneliti percaya terhadap pemilihan pasien secara hati-hati – dengan kata lain, sebagaimana dilaporkan dalam poster oleh Popane dkk, "memakai kriteria kelayakan memastikan keamanan IPT." Poster ini menggambarkan kriteria tersebut, yang mungkin bermanfaat untuk program lain yang mempertimbangkan penerapan IPT dalam skala besar.

Kriteria ketidaklayakan yang permanen dalam penelitian TB di Thibela termasuk:

- IPT tidak tepat
 - Sedang memakai pengobatan TB atau IPT
- Peningkatan risiko efek samping
 - Memakai alkohol >28 unit/minggu (laki-laki) dan > 21 unit/minggu (perempuan)
 - Riwayat penyakit hati kronis
 - Riwayat epilepsi atau psikosis
 - Neuropati perifer grade 2 atau lebih tinggi
 - Ruam kemungkinan karena hiperpeka
- Lain-lain
 - Kemungkinan hamil atau < 3 bulan setelah melahirkan, obat kontraindikasi, memakai obat dalam penelitian atau berat badan < 40 kg
- Kriteria ketidaklayakan sementara termasuk:
 - Terdapat TB (yang kemudian harus melakukan proses diagnosis secara menyeluruh)

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

- Dicurigai hepatitis
- Perempuan yang saat skrining tidak memakai pil KB tetapi berniat memakai pil KB
- Dicurigai ruam hiperpeka

Sejauh ini, secara keseluruhan program kurang lebih 5,3% dari lebih dari 11.500 relawan dianggap tidak memenuhi kriteria secara permanen, kebanyakan karena penggunaan alkohol secara berlebihan, sementara kurang lebih 10% tidak memenuhi kriteria secara sementara, kebanyakan karena terduga TB. Tetapi, apabila setelah pemeriksaan peserta ini ditemukan tidak mempunyai TB aktif, atau masalah lain yang sudah diketahui, mereka akan diberi IPT.

Penelitian BOTUSA tentang IPT juga mengecualikan yang terduga TB dan orang dengan riwayat hepatitis, perempuan hamil, dll. – tetapi penelitian ini juga memiliki kapasitas yang tepat untuk memantau tes fungsi hati terhadap segala tanda-tanda hepatitis. Sebuah poster di konferensi mempresentasikan analisis keamanan yang hanya mengamati hepatitis terkait IPT dalam uji coba tersebut. (Nyirenda). Sebagai bagian dari penelitian ini, semua peserta menerima 300mg atau 200mg isoniazid per hari secara *open-label* (tergantung pada berat badan) plus 25mg vitamin B6 selama enam bulan. Orang akan dikecualikan dari analisis keamanan ini apabila enzim hati mereka tidak normal pada awal. Hepatitis didefinisikan sebagai peningkatan satu grade atau lebih pada enzim hati atau bilirubin.

Penelitian ini mendaftarkan 1.998 peserta; 1.768 yang melakukan kunjungan pemantauan paling sedikit lima dari enam kali kunjungan bulanan untuk mengambil obat, dilibatkan dalam analisis keamanan ini. Berbeda dengan TB di Thibela, kebanyakan adalah perempuan (74%), usia rata-rata adalah 33 tahun (kisaran 19-70), dan jumlah CD4 rata-rata, 303. 28% memiliki jumlah CD4 di bawah 200, dan 27% memakai ART. 13% dilaporkan minum alkohol.

Terjadinya 54 kasus hepatitis (3% dari kohort). Sesuai dengan kepustakaan tentang IPT, sebagian besar dari peningkatan enzim hati bergejala sementara yang muncul dalam beberapa bulan pertama dan pulih dengan sendirinya. Hanya 19 adalah berat (> grade 2), 1,1% dari keseluruhan kohort.

Sayang sekali, ada satu kematian terkait hepatitis pada perempuan tanpa faktor risiko lain yang mudah ditentukan: tidak ada koinfeksi hepatitis B, dan dia tidak melaporkan konsumsi alkohol dan juga tidak memakai ART. Penulis menulis, “Setelah mengembangkan ikterus, dia tidak menghentikan IPT dan dengan sangat disayangkan karena diberi asetaminofen” [yang dapat memicu hepatitis].

Dalam analisis yang mengamati faktor risiko pada semua pasien terhadap pengembangan hepatitis berat, para peneliti tidak menemukan hubungan antara koinfeksi hepatitis B dan hepatitis terhadap IPT, tetapi mencatat empat kali lipat peningkatan risiko hepatitis pada pasien dengan jumlah CD4 kurang dari 200 atau yang memakai ART. mereka menyimpulkan bahwa “enzim hati harus dipantau secara lebih cermat pada orang yang memakai IPT dan ART.”

Tetapi, sebagaimana dicatat dalam penelitian TB di Thibela, secara logistik hal ini tidak dimungkinkan di kebanyakan rangkaian, dan tidak jelas bahwa hal ini akan lebih mengurangi risiko efek samping dibandingkan dengan memantau gejala. Hal ini tidak akan mencegah kematian dalam penelitian ini.

Dia juga tidak akan mengecualikannya dengan memakai kriteria kelayakan yang dipakai dalam penelitian TB di Thibela, menggarisbawahi bahwa beberapa toksisitas hati karena IPT mungkin tidak dapat dihindari, dan adalah sangat penting untuk mendidik pasien agar langsung menghentikan pengobatan dan mencari pertolongan medis apabila mengalami gejala hepatitis.

Sebagaimana sudah dikatakan, adalah penting untuk mengingat bahwa risiko kesakitan dan kematian pada Odha adalah lebih tinggi pada mereka yang tidak memakai IPT, maka risiko ini seharusnya tidak dijadikan hambatan untuk peluncuran program IPT. Orang dengan hepatitis, atau asidosis laktik atau reaksi yang tidak diharapkan dan meninggal juga saat memakai ART. Tetapi manfaat intervensi IPT ini terhadap komunitas Odha secara keseluruhan adalah terlalu besar untuk ditawarkan.

Sebagai catatan sehubungan dengan pemantauan enzim hati, dalam bagian penelitian *double-blind* yang sedang berlangsung yang meneliti penggunaan IPT yang berkelanjutan (36 bulan banding 6 bulan), Data Safety and Monitoring Board (DSMB) menyarankan melakukan tambahan penilaian enzim hati pada seluruh pasien yang masih memakai pengobatan (aktif atau plasebo).

HATIP 96-1: Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH

“Hasilnya meyakinkan dan tidak memberi kesan adanya bukti peningkatan risiko dalam populasi ini,” dikatakan oleh Dr. Andrew Nunn dari Medical Research Council yang berkedudukan sebagai DSMB dalam penelitian ini. Penilaian terakhir mengenai keamanan relatif pada tiga tahun dibandingkan dengan hanya enam bulan memakai IPT, serta risiko dan manfaat relatif terhadap populasi ini harus menunggu hingga kesimpulan uji coba pada 2009.

Artikel asli: [Isoniazid preventive therapy for TB in people with HIV: barriers to national implementation](#)