

Cycloserine  
250mg

# PENATALAKSANAAN TB MDR DAN STRATEGI DOTS PLUS

*Arifin Nawas*

*Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi  
FKUI-RSUP Persahabatan Jakarta*



# Stop TB Strategy to reach the 2015 MDGs



## **1 PURSUE HIGH-QUALITY DOTS EXPANSION AND ENHANCEMENT**

- a. Political commitment with increased and sustained financing
- b. Case detection through quality-assured bacteriology
- c. Standardized treatment with supervision and patient support
- d. An effective drug supply and management system
- e. Monitoring and evaluation system, and impact measurement

## **2 ADDRESS TB/HIV, MDR-TB AND OTHER CHALLENGES**

- Implement collaborative TB/HIV activities
- Prevent and control multidrug-resistant TB
- Address prisoners, refugees and other high-risk groups and special situations

## **3 CONTRIBUTE TO HEALTH SYSTEM STRENGTHENING**

- Actively participate in efforts to improve system-wide policy, human resources, financing, management, service delivery, and information systems
- Share innovations that strengthen systems, including the Practical Approach to Lung Health (PAL)
- Adapt innovations from other fields

## **4 ENGAGE ALL CARE PROVIDERS**

- Public-Public, and Public-Private Mix (PPM) approaches
- International Standards for TB Care (ISTC)

## **5 EMPOWER PEOPLE WITH TB, AND COMMUNITIES**

- Advocacy, communication and social mobilization
- Community participation in TB care
- Patients' Charter for Tuberculosis Care

## **6 ENABLE AND PROMOTE RESEARCH**

- Programme-based operational research
- Research to develop new diagnostics, drugs and vaccines

# Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis



World Health  
Organization

Buku pedoman  
WHO untuk  
Penanggulangan  
TBMDR

# Faktor klinis yang menyebabkan resistensi obat

- Terlambatnya diagnosis dan isolasi.
- Penggunaan paduan obat yang tidak tepat.
  - pengobatan awal yang tidak adekwat
  - pengobatan yang tidak lengkap
  - modifikasi obat yang tidak tepat.
  - penambahan satu obat pada kegagalan pengobatan
  - penggunaan kemoprofilaksis yang tidak tepat
- Kurang patuh dan pengobatan tidak lengkap
- Gagal mengisolasi penderita MDR TB
- **Pelaksanaan DOTS yang kurang baik**
- Kurangnya pengetahuan tentang TB
- **Obat kurang berkualitas**



INTERNATIONAL STANDARDS FOR

# Tuberculosis Care

DIAGNOSIS

TREATMENT

PUBLIC HEALTH



## **Standard 15: Penatalaksanaan TB Resisten Obat**

- Pasien tuberkulosis yang disebabkan kuman resisten obat (khususnya MDR) seharusnya diobati dengan paduan obat khusus yang mengandung obat anti tuberkulosis lini kedua.
- Paling tidak harus digunakan empat obat yg masih efektif dan pengobatan harus diberikan paling sedikit 18 bulan.
- Cara-cara yang berpihak kepada pasien disyaratkan untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.
- Konsultasi dengan penyelenggara pelayanan yang berpengalaman dalam pengobatan pasien dengan MDR-TB harus dilakukan.

# Prinsip Penatalaksanaan MDR/XDR

- Memulai pengobatan MDR-TB dengan pengawasan yang ketat dengan penyuluhan, pemantauan dan mengobati toksisitas obat.
- Sesuaikan pemantauan efek samping dengan obat yang digunakan.
- Pertimbangkan masalah kontrol infeksi
- Cari konsultasi dengan pakar segera setelah resistensi obat diketahui.

# Prinsip Penatalaksanaan MDR/XDR

- Gunakan DOT dengan cara yang **berpihak kepada pasien** selama masa pengobatan.
- Catat obat yang diberikan, hasil bakteriologis, gambar foto toraks, dan kejadian efek samping obat.
- Optimalkan penatalaksanaan penyakit yang mendasari dan status nutrisi.



## Tambahan Pertimbangan Pengobatan

- Gunakan DOT utk semua dosis
- Gunakan pemberian harian, tidak intermitten
- Lama pengobatan minimum 18-24 bulan
- Bila mungkin, teruskan obat suntik paling tidak 6 bulan setelah konversi biakan
- Teruskan paling tidak tiga obat oral guna lama pengobatan yang sempurna

# Merancang Pengobatan MDR/XDR

## Prinsip Umum dari WHO

- Penggunaan paling tidak 4 obat-obatan sangat mungkin akan efektif.
- Jangan menggunakan obat yang mempunyai resistensi silang (*cross-resistance*).
- Singkirkan obat yg tidak aman untuk pasien.
- Gunakan obat dari grup 1-5 dgn urutan yg berdasarkan kekuatannya.
- Harus siap mencegah, memantau dan menanggulangi efek samping obat yg dipilih.

# First and Second (and third) Line Drugs

First-line	Second-line		Third-line
<b>Isoniazid</b>	<b>Injectable</b>		
<b>Rifampin</b>	<b>Streptomycin</b>	<b>Quinolone</b>	
<b>Ethambutol</b>	<b>Kanamycin</b>	<b>Ofloxacin</b>	<b>Other 2<sup>nd</sup>-line</b>
<b>Pyrazinamide</b>	<b>Amikacin</b>	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Ethionamide</b>
	<b>Capreomycin</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Cycloserine</b>
		<b>Moxifloxacin</b>	<b>PAS</b>
			<b>Other agents</b>
			AMX/CLV
			Clofazimine
			Clarithromycin

# Kategori OAT: WHO

- **Grup 1 - OAT lini pertama:** isoniasid, rifampisin, etambutol, pirasinamid
- **Grup 2 - Obat suntik:** streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin, (viomisin)
- **Grup 3 - Fluoroquinolon:** ciprofloxasin, ofloxasin, levofloxasin, moxifloxasin, (gatifloxasin)
- **Grup 4 - Obat bakteriostatis oral:** etionamid, cicloserin, para-aminosalicylic acid (prothionamid, thioacetazon, terisadon)
- **Grup 5 - Obat belum terbukti:** clofasamin, amoxicillin/klavulanat, claritromisin, linezolid

Obat dalam kurung = kesediaannya terbatas







# Memulai Pengobatan: WHO

- Pastikan tersedianya layanan jasa laboratorium utk hematologi, biokimia dan audiometri.
- Dapatkan data dasar klinis dan laboratorium sebelum memulai pengobatan.
- Memulai pengobatan secara bertahap jika menggunakan obat yg mengakibatkan intoleransi gastrointestinal
- Menjamin ketersediaan obat-obatan lain yg diperlukan utk menanggulangi efek samping.

# Hirarkhi obat untuk Penatalaksanaan MDR TB dengan DOTS plus

1st line drugs: (HR)ZE

Most efficacious and best tolerated

Injectable: S, Km, Cm, Am

Bactericidal

Fluoroquinolone: Cfx, Ofx, Mfx,  
Lfx, Gfx.

Highly  
bactericidal

Less efficacious and  
poorly tolerated

Other 2nd line drugs: Cs, PAS, Pto/Eto, Trd

Weak anti-TB action

Unclear drugs: Cla, CoA, Clofa

# Prinsip mendisain regimen DOTS plus

---

## First-line drugs

- INH
- RIF
- PZA
- EMB

- Bila memungkinkan digunakande first-line drugs, karena efek dan toleransinya baik.
- Gunakan dosis maksimal

# Prinsip mendisain regimen DOTS plus

---

## First line

- INH
  - RIF
  - PZA
  - EMB
- Injectable Agents**
- SM
  - KM
  - AM
  - CM

- Aminglikosida dan kapreomisin adalah bakterisidal yang sebaiknya digunakan
- Dosis maksimal
- Disuntik selama fase awal



# Prinsip mendisain regimen DOTS plus

---

## First-line drugs

•INH **Injectable Agents**

•RIF •SM **Fluoroquinolone**

•PZA •KM •Cipro

•EMB •AMK •Oflox

•Levo

•CM •Moxi

•Gati

- Fluoroquinolones (FQ) bakterisidal kuat *second-line drugs*.
- Digunakan bila strainnya masih sensitif dengan FQ.
- *Cross-resistance* sangat bervariasi diantara FQ.

# Prinsip mendisain regimen DOTS plus

---

## First-line

•INH

**Injectable**

•RIF

•SM

**Fluoroquinolone**

•PZA

•KM

•Cipro

**2<sup>nd</sup>-line Bacteriostatic agents**

•EMB

•AMK

•Oflox

•PAS

•CM

•Levo

•CS

•Moxi

•ETO/PTO

•Gati

•(THZ)

- Dosis maksimal masih ditoleransi

# Prinsip mendisain regimen DOTS plus

---

OAT yang efeknya belum jelas pada invitro aktifitas terbukti tapi invivo aktifitas kecil.

## 1<sup>st</sup>-line Bactericidal

•INH

## Injectable agents

•RIF

•SM

## Flouroquinolones

•PZA

•KM

•Cipro

## 2<sup>nd</sup>-line Bacteriostatic agents

•EMB

•AMK

•Oflox

•PAS

## Agents of unclear efficacy

•CM

•Levo

•CS

•AMX/CLV

•Moxi

•ETO/PTO

•Clofazimine

•Gati

•(THZ)

•Clarithromycin

•Linezolid

# DOSIS OAT MDR

OAT	Berat Badan			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg
Pirazinamid (Tablet, 500 mg)	30-40 mg/kg/hari	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
Etambutol (Tablet, 400 mg)	25 mg/kg/hari	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Kanamisin (Vial, 1000 mg)	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kapreomisin (Vial, 1000 mg)	15-20mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Levofloksasin (Kaplet, 250 mg)	750 mg per hari	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Sikloserin (Kapsul, 250 mg)	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Etionamid (Tablet, 250 mg)	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
PAS (Granula, 4 gr)	150 mg/kg/hari	8 g	8 g	8 g

**MDR-TB Management Framework Component 3:**  
Appropriate treatment strategies that utilize SLDs  
under proper management conditions



**You just have to take  
the pills and that's it!**



# Strategi Pengobatan MDR/XDR : WHO

## Tiga pendekatan pengobatan:

- Paduan standard
- Paduan empirik
- Paduan disesuaikan masing-masing pasien  
(Ideal, tapi tergantung sumber daya & sarana)

## Pilihan berdasarkan:

- Ketersediaan OAT lini kedua (*second-line*)
- Pola resistensi setempat dan riwayat penggunaan OAT lini kedua
- Uji kepekaan obat lini pertama dan kedua

# PEMANTAUAN PENGOBATAN

- Gejala klinis
- Konversi dahak dan biakan
- Pemeriksaan tiap bulan (tahap awal) dan tiap 2 bulan (tahap lanjutan)

## Jadwal Pemantauan Pengobatan TB MDR

Pemantauan	Frekuensi yang dianjurkan														
	Bulan pengobatan														
	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22
<b>Evaluasi Utama</b>															
Pemeriksaan dahak dan biakan dahak	√	Setiap bulan sampai konversi, bila sudah konversi setiap 2 bulan													
<b>Evaluasi Penunjang</b>															
Evaluasi klinis (termasuk BB)	Setiap bulan sampai pengobatan selesai atau lengkap														
Pengawasan oleh PMO															
Uji kepekaan obat*	√														
Foto toraks	√						√			√				√	
Kreatinin serum**	√	√	√	√	√	√	√								
Kalium serum**	√	√	√	√	√	√	√								
Thyroid stimulating hormon ( )***	√						√			√				√	
Enzim hepar (SGOT, SGPT)#	√	Evaluasi secara periodik													
Tes kehamilan	√														
Hb dan Leukosit∞	√	Berdasarkan indikasi													

# Efek samping tersering

Keluhan saluran cerna	<b>Ethionamide</b> <b>Cycloserine</b> <b>PAS</b> <b>Fluoroquinolones</b> <b>Clofazimine</b> <b>Rifabutin</b>
Hepatotoksik (gejala awal anoreksia dan malaise, nyeri abdomen, muntah, ikterik)	<b>INH</b> <b>Rifampicin/rifabutin</b> <b>Ethionamide</b> <b>PZA</b> <b>PAS</b> <b>Fluoroquinolones</b>

# Efek samping tersering

<b>Hipotiroidism</b>	<b>Ethionamide, PAS</b>
<b>Kehilangan pendengaran,toksisitas vestibular</b>	<b>Aminoglycosides, Capreomycin</b>
<b>Perubahan tingkah laku</b>	<b>Cycloserine, Ethionamide, Isoniazid, Fluoroquinolones</b>
<b>Gangguan penglihatan</b>	<b>Ethambutol, Rifabutin, Isoniazid, Linezolid</b>
<b>Ggal ginjal Hipokalemia, Hipomagnesemia</b>	<b>Aminoglycosides, Capreomycin</b>

# Efek samping tersering

<b>Neuropati perifer</b>	<b>INH</b> <b>Ethionamide</b> <b>Cycloserine</b> <b>Linezolid</b> <b>Ethambutol</b>
<b>Bercak kemerahan(<i>Rash</i>)</b>	<b>Semua obat</b>
<b>Sakit kepala</b>	<b>Fluoroquinolones</b> <b>Isoniazid</b> <b>Cycloserine</b> <b>Ethionamide</b> <b>Ethambutol</b>
<b>Kejang</b>	<b>Cycloserine</b>

# PENGOBATAN PADA KEADAAN KHUSUS

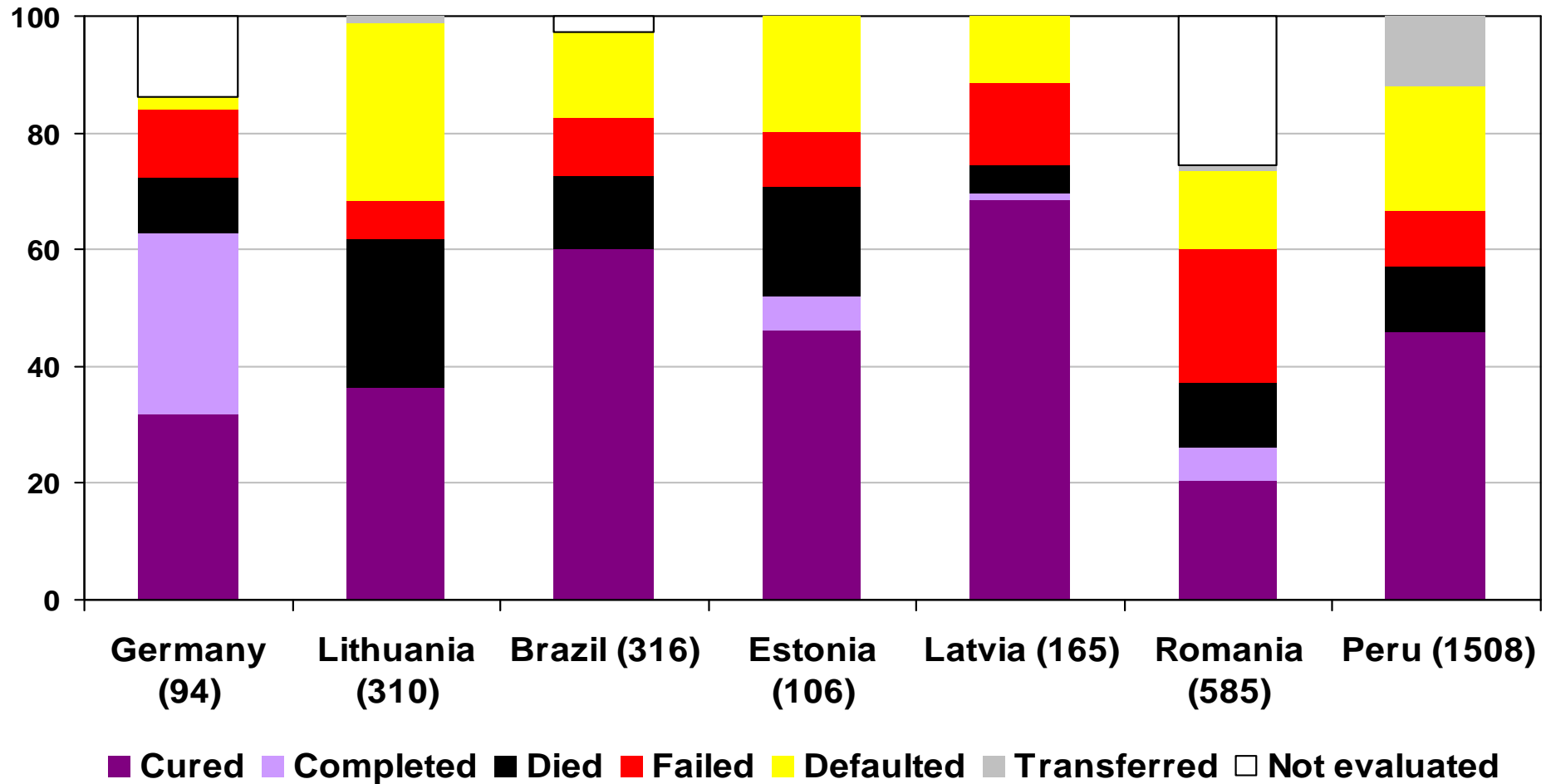
- Ibu hamil
- Menyusui dan kontrasepsi hormon
- Diabetes mellitus
- Gangguan ginjal
- Gangguan hati



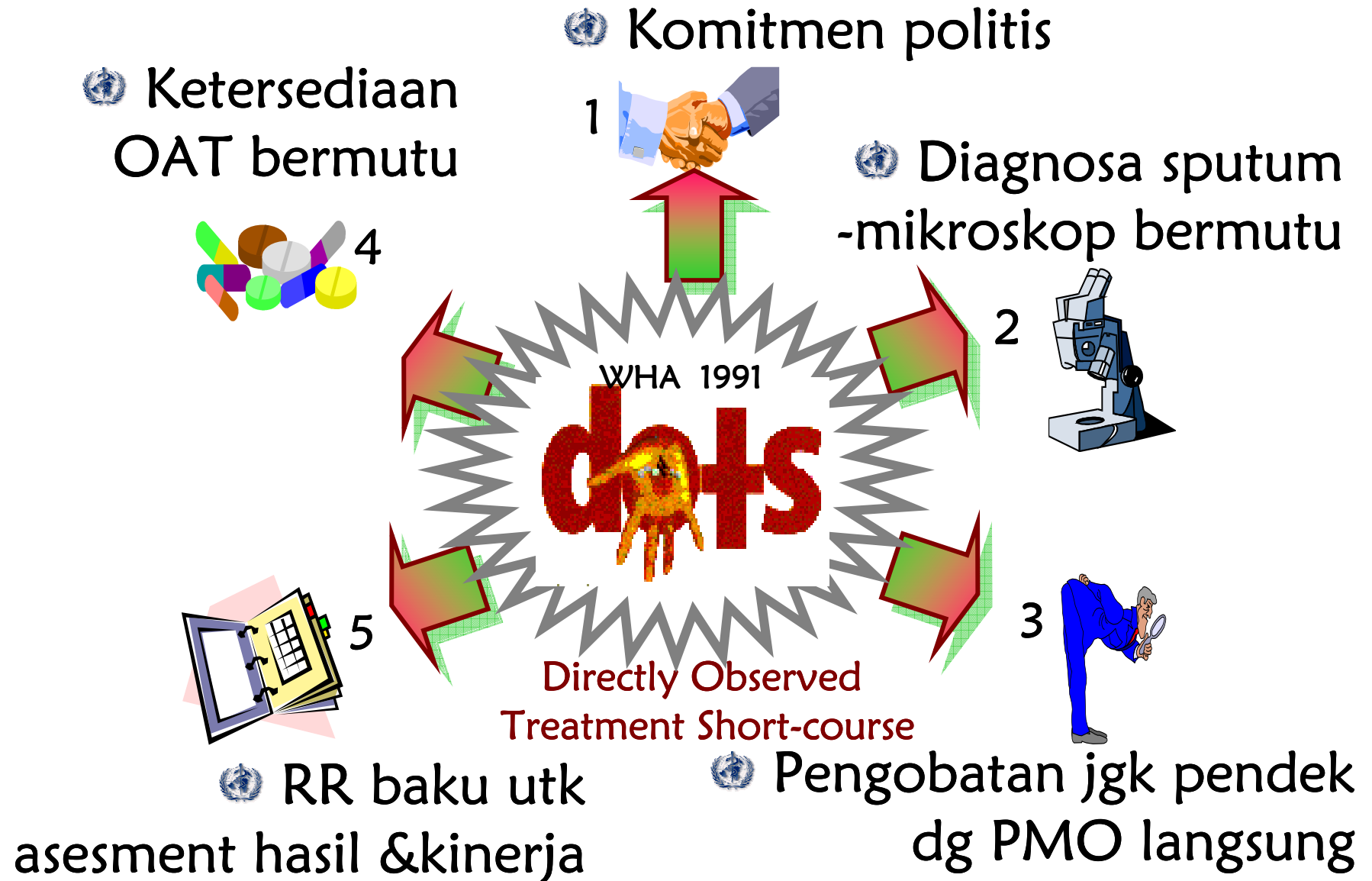
# HASIL PENGOBATAN

- Sembuh
- Pengobatan lengkap
- Gagal
- Lalai (default)
- Meninggal

# MDR-TB treatment outcomes in seven countries, 2003 cohort



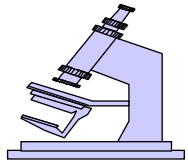
# the 5 elements of **do+s**



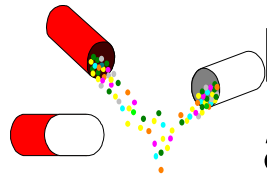
# Komponen DOTS plus



- Komitmen Politik terhadap masalah MDR/XDR
- Diagnosis akurat, dengan pemeriksaan **biakan** dan **uji kepekaan** pada laboratorium yang sudah teruji kualitasnya



- Pengobatan dengan **OAT lini kedua** dengan manajemen yang baik



- Terjaminnya **suplai OAT MDR** yang berkualitas (suplai cukup, masa pakai pendek, adanya refrigerator)



- Sistem **pencatatan dan pelaporan** yang standar

# **MASALAH PADA PENGOBATAN TB MDR**

- Diagnosis TB MDR → **Pengobatan**
- Tujuan pengobatan:
  - ↳ **Mengobati dan mencegah penularan TB-MDR**
- Pengobatan **rumit, kompleks**
- **EfePENGOBATAN PADA k samping ++**
- *Extensive drug resistant (XDR)* → ☠
- Pengawas Menelan Obat (**PMO/DOT**)
- Komunikasi, Informasi dan Edukasi (**KIE**)
- **Pilot project** = uji pendahuluan  
RS Persahabatan & 3 PKM Jakarta Timur

# STRATEGI PENGOBATAN TB MDR DI INDONESIA

- *Standardized regimen* (paduan standar)
- OAT → 5 kelompok (berdasarkan potensi dan efikasi)
- Paduan regimen uji pendahuluan

**Km - E - Eto - Lfx - Z - C / E - Eto - Lfx - Z - Cs**

- Tahapan pengobatan TB MDR  
→ 2 tahap: **tahap awal** dan **lanjutan**

# Perlu diperhatikan

- Resisten quinolon → PAS; Kanamisin → Kapreomisin
- Dosis berdasarkan BB
- Obat injeksi → minimal 6 bulan atau 4 bulan setelah konversi
- Lama pengobatan minimal 18 bulan
- Injeksi 5 x/minggu, oral setiap hari
- Dosis tunggal



- Konversi = hasil pemeriksaan dahak dan biakan 2 x jarak 30 hari → negatif
- Tahap awal: rawat inap dan jalan
- Tahap lanjutan
- RS rujukan , UPK 2 ,UPK 1

# PERSIAPAN PENGOBATAN TB-MDR

- **Kriteria inklusi**

<b>KRITERIA</b>	<b>KETERANGAN</b>
Kasus TB MDR	Kasus TB MDR dipastikan berdasarkan hasil uji kepekaan oleh Laboratorium yang tersertifikasi
Masyarakat yang tinggal dalam wilayah uji pendahuluan	Dibuktikan dengan KTP dari otoritas dimana pasien berdomisili dan dicek kebenarannya oleh UPK (RS dan Puskesmas)
Ada PMO	PMO merupakan syarat mutlak yang harus ada sebelum mulai pengobatan
Menyetujui ikut dalam program dengan mengisi dan menandatangani <i>inform consent</i>	Pasien dan PMO menandatangani persetujuan tertulis setelah mendapat penjelasan yang cukup dari Tim Ahli Klinis TB MDR
Berumur lebih dari 15 tahun	Diketahui dari Kartu Keluarga atau KTP

- **Kriteria eksklusi**

<b>KRITERIA</b>	<b>KETERANGAN</b>
Penyakit penyerta yang berat (ginjal, hati, epilepsi dan psikosis)	Kondisi berat karena penyakit utama atas dasar riwayat dan pemeriksaan laboratorium
Pengguna napza	Anamnesis, Pemeriksaan Fisik
Pasien HIV	Anamnesis, Hasil Laboratorium HIV sudah terlampir
Kelainan fungsi hati	Kenaikan SGOT/SGPT >3 kali nilai normal
Kelainan fungsi ginjal	kadar kreatinin >2.2 mg/desiliter
Pendatang/migran	Hasil penilaian petugas menyimpulkan bahwa pasien adalah penduduk tidak tetap

# PEMERIKSAAN PENUNJANG

- Dilakukan setelah hasil kepekaan ada
- Sebelum pengobatan dimulai
- Pemantauan efek samping obat
- Indikasi → pasien yang akan diobati TB MDR
- Data klinis, BB
- Foto toraks
- Kreatinin serum
- Kalium serum
- Thyroid stimulating hormon (TSH)
- Enzim hepar (SGOT, SGPT)
- HB, leukosit

# TIM AHLI KLINIS (TAK)

- Menetapkan diagnosis,
- Menetapkan pasien masuk atau tidak ke dalam pengobatan uji pendahuluan
- Menetapkan paduan dan dosis OAT lini kedua yang digunakan,
- Menetapkan pasien siap untuk rawat jalan,
- Menetapkan pasien dapat masuk ke tahap lanjutan,
- Bekerjasama dengan tim terapeutik untuk menangani efek samping berat dll
- Menetapkan hasil akhir pengobatan.

# PENGAWAS MENELAN OBAT (PMO)

- Dikenal, dipercaya dan disetujui, , disegani dan dihormati oleh pasien.
  - Tinggal dekat dengan pasien.
  - Bersedia membantu pasien dengan sukarela.
  - Bersedia dilatih dan atau mendapat penyuluhan bersama dengan pasien
- Petugas kesehatan, kader kesehatan, anggota PPTI, anggota PKK

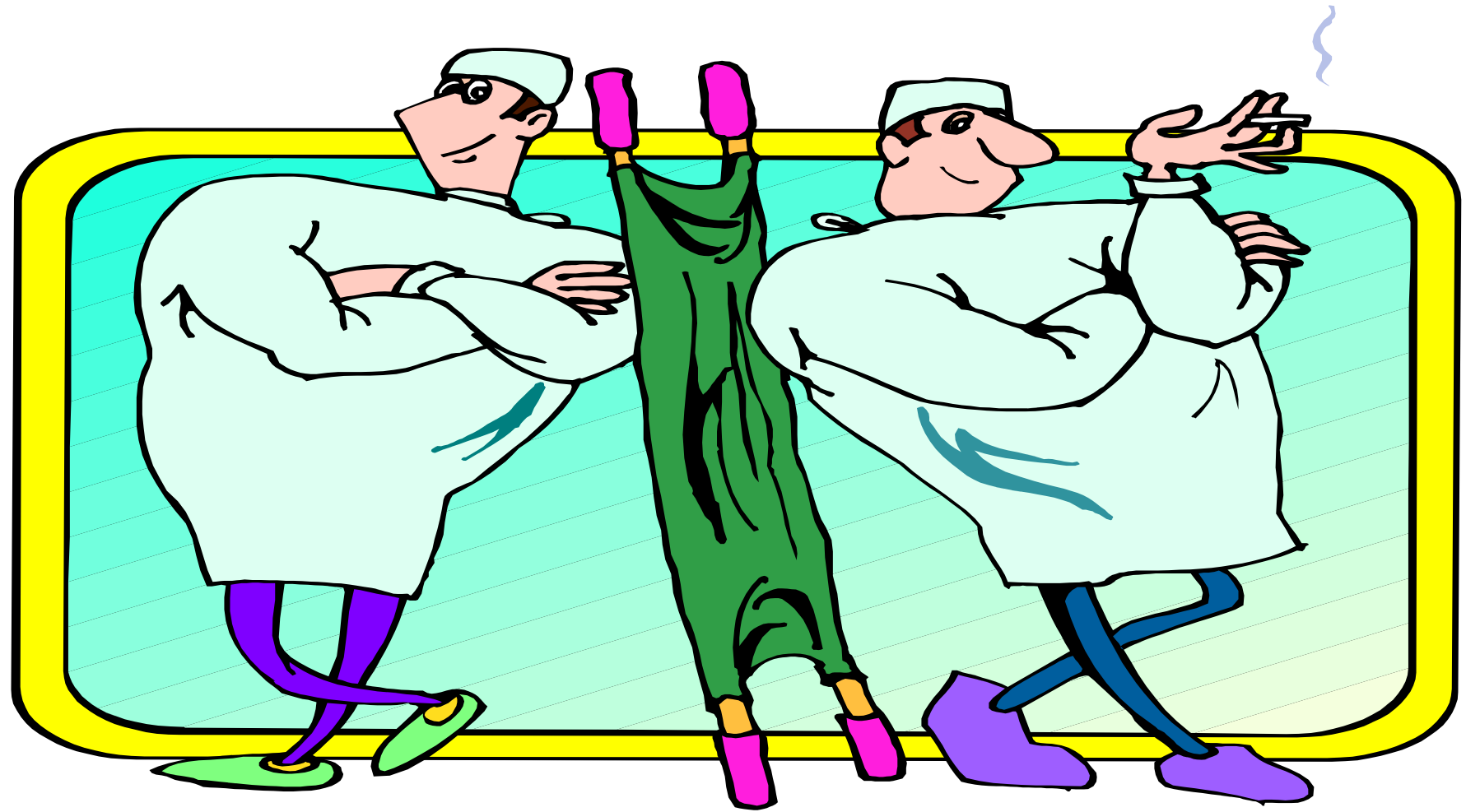
# EFEK SAMPING

- Efek samping >>
- Diagnosis segera → tatalaksana
- Pemantauan ketat
- Ringan - berat
- Ringan → UPK
- Berat → RS rujukan TB MDR



# HASIL PENGOBATAN

- Sembuh
- Pengobatan lengkap
- Gagal
- Lalai (default)
- Meninggal



***TERIMA KASIH ATAS  
PERHATIANNYA***