

Multidrug Resistant Tuberculosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Penularan TB pada umumnya melalui udara (*airborne*) yang mengandung droplet yang berasal dari penderita dengan TB paru aktif, menginfeksi paru-paru, serta dapat menyebar ke organ tubuh lain. *World Health Organization* (WHO) menggolongkan negara dengan beban tinggi untuk TB berdasarkan 3 indikator yaitu TB, TB/HIV, dan TB-MDR. Terdapat 30 negara yang masuk dalam daftar tersebut dan satu negara dapat dikelompokkan dalam salah satu daftar tersebut, atau keduanya, bahkan bisa masuk dalam ketiganya. Indonesia termasuk dalam daftar negara dengan beban tinggi untuk ketiga golongan TB tersebut. Berdasarkan angka terbaru WHO (2017), insidensi TB di Indonesia berada dalam urutan ke-3 di dunia dengan jumlah penderita TB sebanyak 842.000.

Beban TB dipersulit dengan penatalaksanaan yang tidak tepat dan ketidakpatuhan minum obat sehingga berpotensi menumbuhkan *strain* Mtb yang resistan obat (TB RO). Pada hakekatnya, TB RO adalah *man made phenomenon*. *Multidrug Resistant Tuberculosis* (TB MDR) adalah *strain* Mtb yang resistan terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain. Masalah TB MDR menjadi semakin kompleks karena dapat berkembang menjadi TB XDR (*Extensively Drug Resistant Tuberculosis*), yaitu TB MDR disertai resistansi terhadap semua jenis fluoroquinolon dan paling sedikit satu dari tiga jenis obat suntikan lini kedua (kanamisin, kapreomisin, dan amikasin).

Di Indonesia pada tahun 2017, diperkirakan insidensi TB RO sebesar 23.000 kasus atau sekitar 8,8 kasus per 100.000 populasi dan diperkirakan sebanyak 12.000 kasus TB RO pada pasien yang terdiagnosis TB paru. Persentase TB RO dari pasien TB paru adalah 2,4% dari pasien TB kasus baru dan 13% dari pasien TB paru yang pernah diobati. Hanya sekitar 5.070 kasus TB RO yang terkonfirmasi diagnosis berdasarkan laboratorium dan 3.042 yang memulai terapi pengobatan TB RO. Fakta lain memperlihatkan bahwa angka kesuksesan terapi TB RO pada tahun 2017 di Indonesia hanya mencapai 47%.

Kesuksesan terapi TB RO dihitung dari jumlah pasien dengan klasifikasi sembuh atau mendapat pengobatan lengkap. Kesuksesan terapi pasien TB RO ini tergantung faktor pasien termasuk tingkat beratnya penyakit, pola resistansi, komorbiditas, dan akses ke pelayanan kesehatan misalnya paduan dengan obat-obatan efektif yang mencukupi, kualitas obat yang baik, manajemen efek samping, dan dukungan lainnya terhadap pasien.

Faktor yang mempengaruhi hasil luaran terapi TB RO antara lain lama terapi, efek samping, serta tingginya biaya yang harus dikeluarkan pasien termasuk pengeluaran biaya tidak langsung seperti hilangnya penghasilan. Metaanalisis terbaru juga menunjukkan semakin bertambahnya jumlah pasien masuk ke dalam program, maka angka putus obat semakin meningkat, menggambarkan sulit dan kompleksnya tatalaksana TB RO yang efektif sampai dengan saat ini. Pasien putus obat memiliki risiko lebih tinggi terjadi kematian dan kesakitan dan dapat berkontribusi terhadap penyebaran lebih luas TB RO di komunitas. Sekitar 1 dari 5 pasien yang memulai terapi TB RO mengalami putus obat dan mayoritas pasien mengalami efek samping signifikan dan terkadang mengancam jiwa. Paduan terapi yang direkomendasikan dan sampai saat ini masih digunakan di Indonesia berdurasi minimal 20 bulan dengan efek samping obat yang tinggi. Terapi TB RO ini kompleks, mahal dengan menggunakan obat-obatan lini kedua, dan berhubungan dengan efek samping yang signifikan.

Sebuah studi di Bangladesh pada 2010 menunjukkan paduan jangka pendek berdurasi 9 bulan dapat mencapai angka kesembuhan hingga 88%. Beberapa negara di Afrika Barat juga mencoba mengimplementasikan regimen yang sama dengan hasil yang sama. Penelitian di Bangladesh dengan regimen jangka pendek juga menunjukkan angka bebas kekambuhan sebesar 85,5% pada 476 pasien dalam 2 tahun *follow-up*. Suatu penelitian terkontrol terandomisasi yaitu *Standard Treatment Regimen*

of *Anti Tuberculosis Drug* (STREAM) pada tahun 2019, yang membandingkan terapi TB RO regimen jangka pendek dengan jangka panjang, berhasil memperlihatkan bahwa luaran paduan durasi jangka pendek tidak lebih buruk (non inferior) bila dibandingkan dengan regimen jangka panjang.

Kejadian efek samping dilaporkan lebih rendah bila dibandingkan dengan terapi TB RO jangka panjang. Durasi total terapi begitu juga durasi terapi injeksi yang lebih pendek menyebabkan kemungkinan terjadinya efek samping lebih sedikit, sehingga pasien lebih memungkinkan untuk menyelesaikan terapi. Hanya saja, pasien dengan resistansi fluorokuinolon memiliki angka bebas kekambuhan yang lebih rendah yaitu 73,2% dan diantara kelompok tersebut, pasien yang gagal terapi memiliki angka kejadian resistansi yang meningkat. Paduan ini selain berdurasi lebih pendek, juga lebih murah dari segi pembiayaan dan lebih dapat ditoleransi oleh pasien sehingga diharapkan dapat meningkatkan jumlah pasien TB RO yang diterapi dan memperbaiki kepatuhan pasien bila diberikan kepada pasien yang tepat.

Beberapa prediktor untuk *unfavourable outcome* (hasil terapi yang tidak diharapkan) pada terapi TB RO paduan jangka pendek antara lain pemanjangan gelombang QTc >500 ms, kenaikan kadar SGOT-SGPT >5x normal, klirens kreatinin <30 cc/menit, dan penyakit TB berat (kavitas multipel, kerusakan parenkim paru yang luas).

Data terakhir memperlihatkan bahwa efektivitas obat injeksi lini kedua pada pengobatan TB RO tidak sebaik yang diperkirakan sebelumnya. Kebutuhan akan adanya terapi baru telah menjadi relevan untuk memerangi epidemi TB yang resistan terhadap obat di dunia. Munculnya antibiotik baru seperti bedaquiline merupakan pilihan terapeutik dalam pengobatan TB yang terhalang oleh kemampuan terbatas dan toksisitas signifikan dari obat lini kedua.

WHO telah merekomendasikan penggunaan obat temuan baru bedaquiline pada kasus TB resistan obat dengan indikasi bila terdapat resistansi terhadap obat lini kedua, pasien tidak memenuhi syarat untuk diberikan paduan standar, atau tidak terdapat pilihan terapi lain selain paduan bedaquiline. Bedaquiline berhubungan dengan akselerasi konversi kultur sputum pada pasien TB resistan obat, ketika ditambahkan pada paduan konvensional selama 8 minggu pengobatan.

Bedaquiline efektif dalam pengobatan TB resistan obat dengan 79,7% pasien yang mengalami konversi kultur sputum pada 6 bulan. Tingkat penyembuhan dan keberhasilan pada akhir masa pengobatan (18-24 bulan) adalah 63,8% dan 69,1%. Kelangsungan hidup pasien TB resistan obat pada suatu penelitian di Afrika Selatan menunjukkan bahwa pasien TB resistan obat yang menerima bedaquiline lebih mungkin untuk bertahan hidup dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima bedaquiline. Efek ini hadir di seluruh kategori profil resistansi dan riwayat penyakit TB sebelumnya.

Keberhasilan akan terapi bedaquiline juga didapatkan pada suatu studi yang dilakukan di 8 negara oleh Diacon dkk. Bedaquiline mengurangi waktu rata-rata untuk konversi kultur dibandingkan dengan plasebo, yaitu dari 125 hari hingga 83 hari dan meningkatkan jumlah konversi kultur sputum pada 24 minggu dan 120 minggu. Angka kesembuhan pasien TB resistan obat didapatkan setelah pengobatan 120 minggu adalah 58% pada kelompok bedaquiline dan 32% pada kelompok plasebo.

Guideline WHO 2019 telah menempatkan bedaquiline sebagai obat utama dalam paduan tatalaksana TB RO bersama dengan fluoroquinolone dan linezolid. Paduan OAT TB RO berdasar *guideline* terbaru WHO ini tersusun dari semua obat oral dan tidak lagi menggunakan obat injeksi. Kita dapat berharap bahwa dengan paduan semua oral ini akan terjadi perbaikan penerimaan para pasien karena berkurangnya rasa tidak nyaman yang timbul akibat obat injeksi. Namun demikian, lama pengobatan yang tidak menjadi lebih pendek juga berpotensi untuk mengurangi penerimaan pasien pada paduan obat yang diberikan.

Saat ini sedang berkembang wacana memperpendek lagi masa pengobatan serta makin mengurangi jenis obat yang digunakan berdasarkan pada suatu penelitian yang menggunakan paduan berbasis bedaquiline yang dipadukan dengan linezolid dan pretomanid (BPaL) yang diberikan selama enam bulan dan memperlihatkan efektivitas yang baik. Paduan ini masih menunggu evaluasi dan persetujuan dari FDA (*Food and Drug Administration*) dan tentu saja organisasi kesehatan dunia sebelum dapat

digunakan secara luas. Meski pengobatan TB RO berkembang dengan pesat, namun tetap tatalaksana penyakit TB yang terbaik untuk saat ini adalah dengan mencegah penularan dengan menerapkan prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) TB dan mengimplementasikan program *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS) agar pengobatan dapat terlaksana dengan baik dan benar sehingga mencegah berkembangnya TB resistan obat

Arto Yuwono Soeroto