

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK-UNPAD – RSHS
Research Center for Care
and Control of Infectious Diseases, Universitas Padjadjaran
Indonesian Society for Tropical and Infectious Diseases



RC3ID
Research Center for Care and
Control of Infectious Disease
Universitas Padjadjaran



The Importance of latent TB treatment and the role of IGRA test

Bachti Alisjahbana

Webinar Pengurus Pusat PDS PatKlin dan UBC
26 Agustus 2023

Epidemiologi TB



Eropa & Amerika 1800 - 1900

TB berkontribusi pada 25% penyebab kematiandi Eropa & Amerika



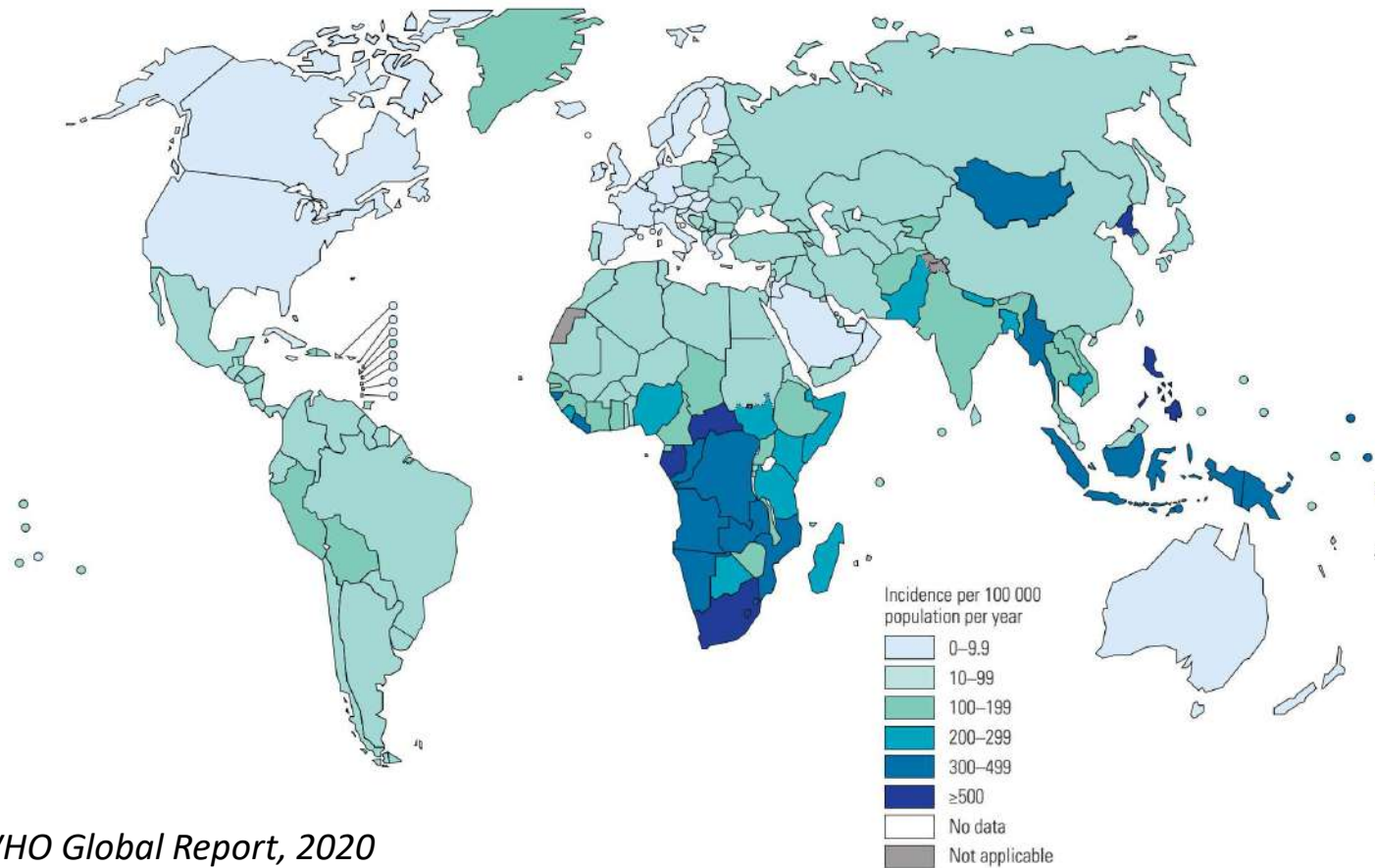
La Miseria,
Oleh Cristóbal Rojas (1886)



Sanatorium, udara segar dan matahari

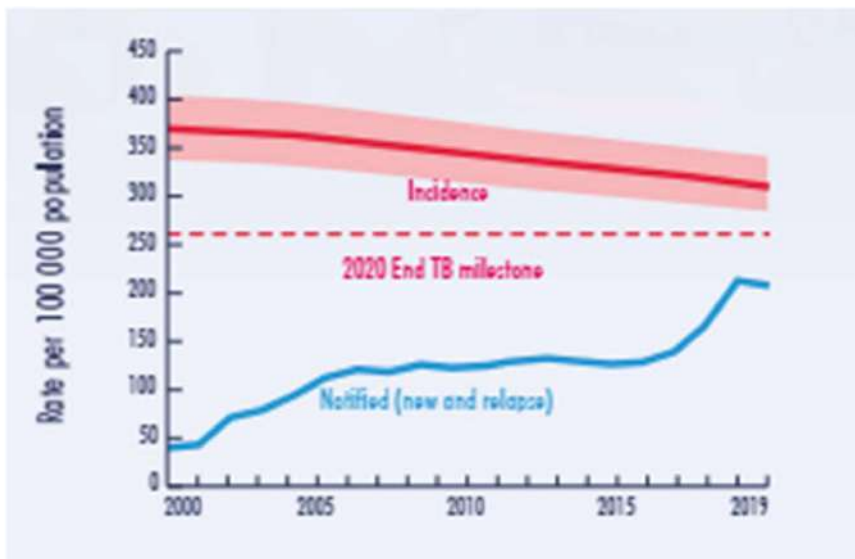
https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_tuberculosis

Insidensi TB di negara-negara di dunia. /100.000

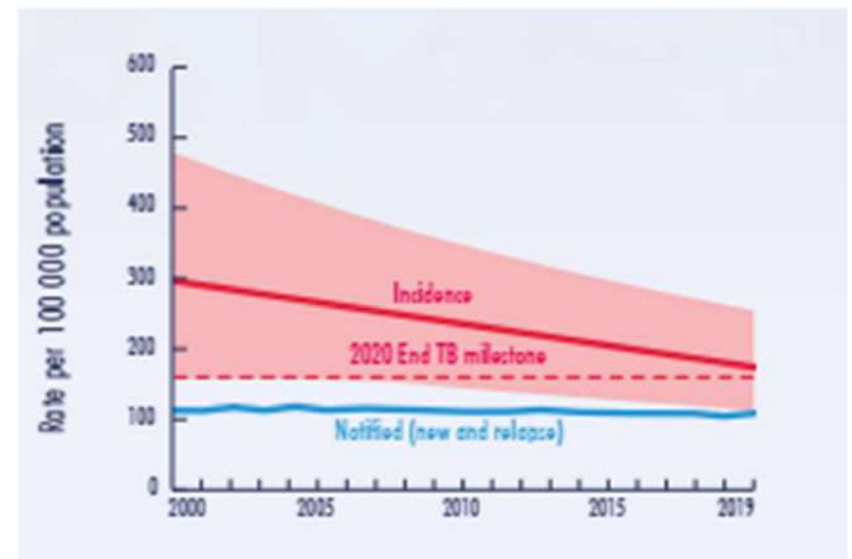


TB WHO Global Report, 2020

Penurunan insidens yang lambat di Indonesia



Indonesia



Viet Nam

Perjalanan infeksi dan sakit TB



6

kerja dalam tim Dr Bachti di RSUP Dr. Hasan Sadikin.
sien TB di Bandung.
diperiksa rontgen dada
aa.
lingkungan tempat tinggal mereka;
ggal yang kurang baik,
dara di rumah tergolong buruk,
serobot.

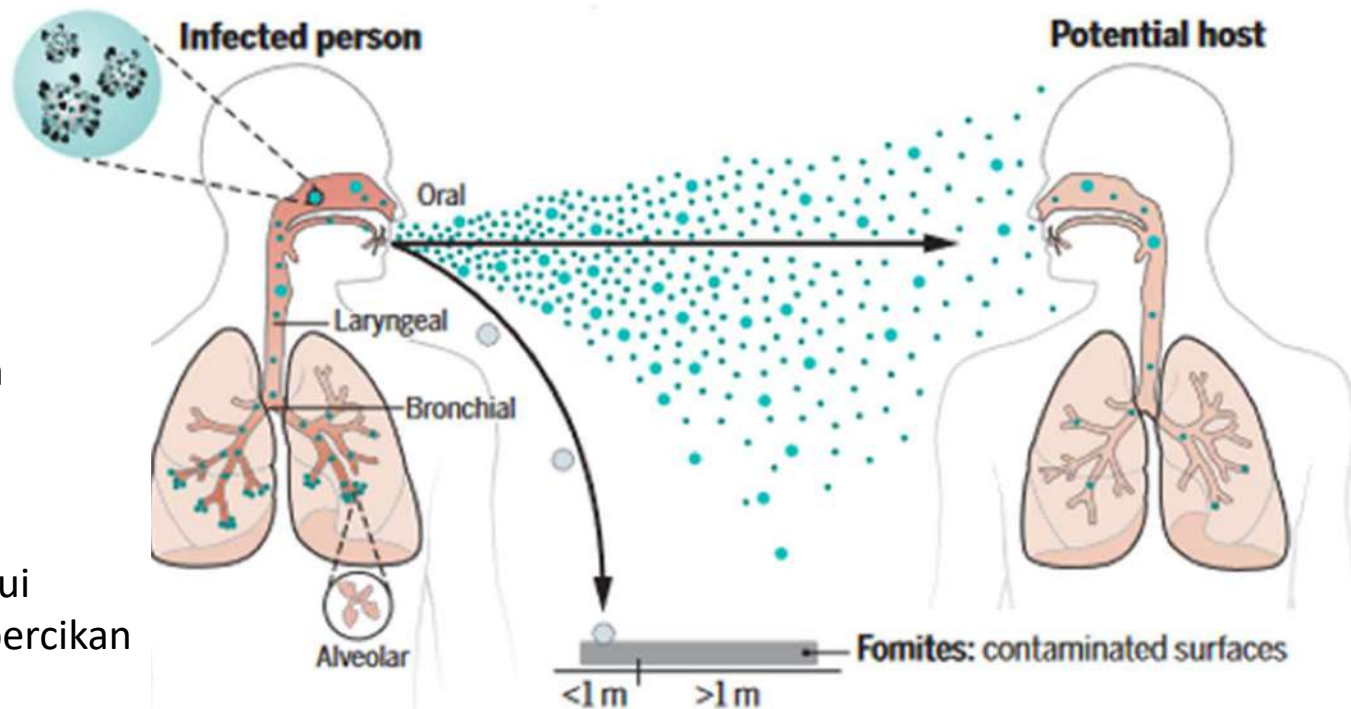
Ms Nury Fitriia Dewi (in black hijab) is a nurse working for Dr Bachti in Dr. Hasan Sadikin Hospital in Bandung. She is paying a home visit to a patient with TB. The patient was diagnosed when an X-ray on her kidneys indicated TB. The patient's husband sells fruit at the local health centre; this is his main source of income. Poor living condition do not help. The air circulation is bad, which risks making the patient's condition worse. Copyright: Nury Fitriia Dewi

Penularan TB

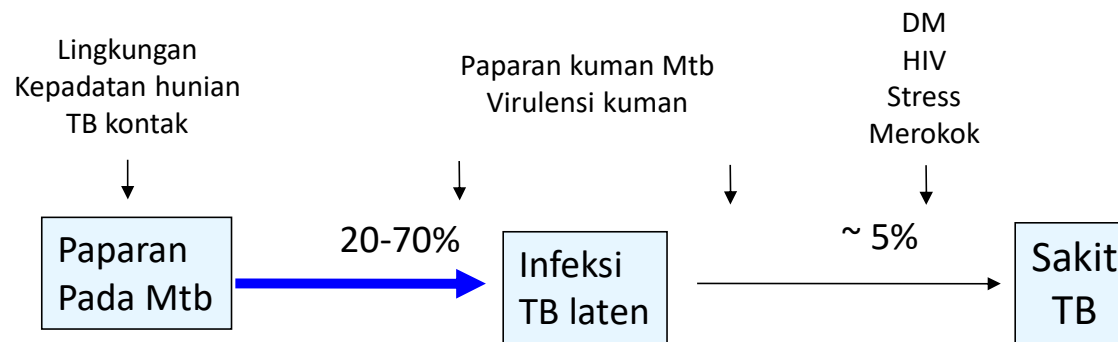
Penyakit infeksi menular

Disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*

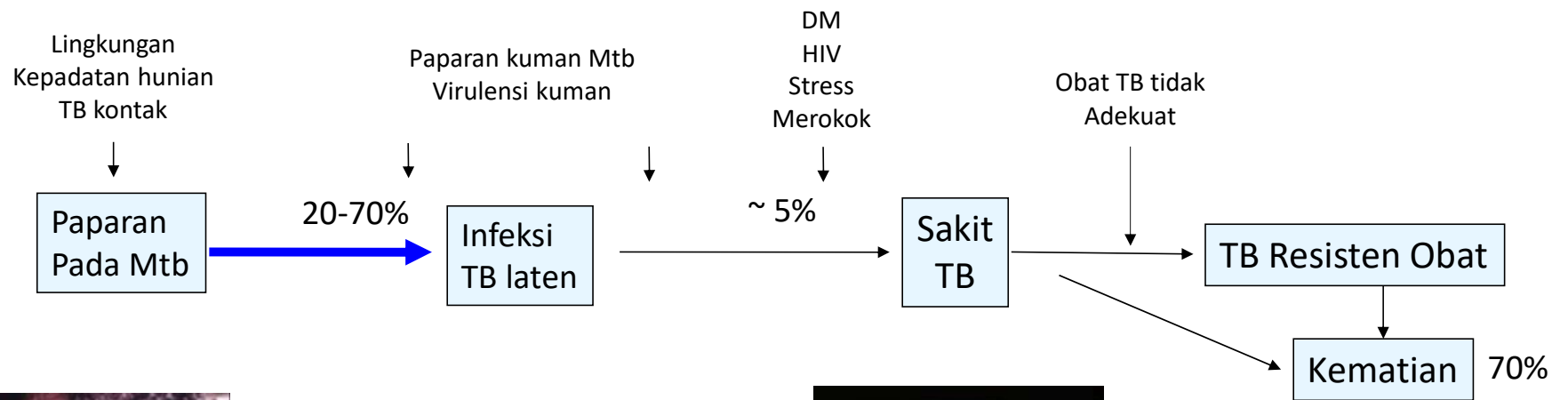
Penularan melalui droplet nuclei (percikan dahak yang mengandung *mycobacterium tuberculosis*)



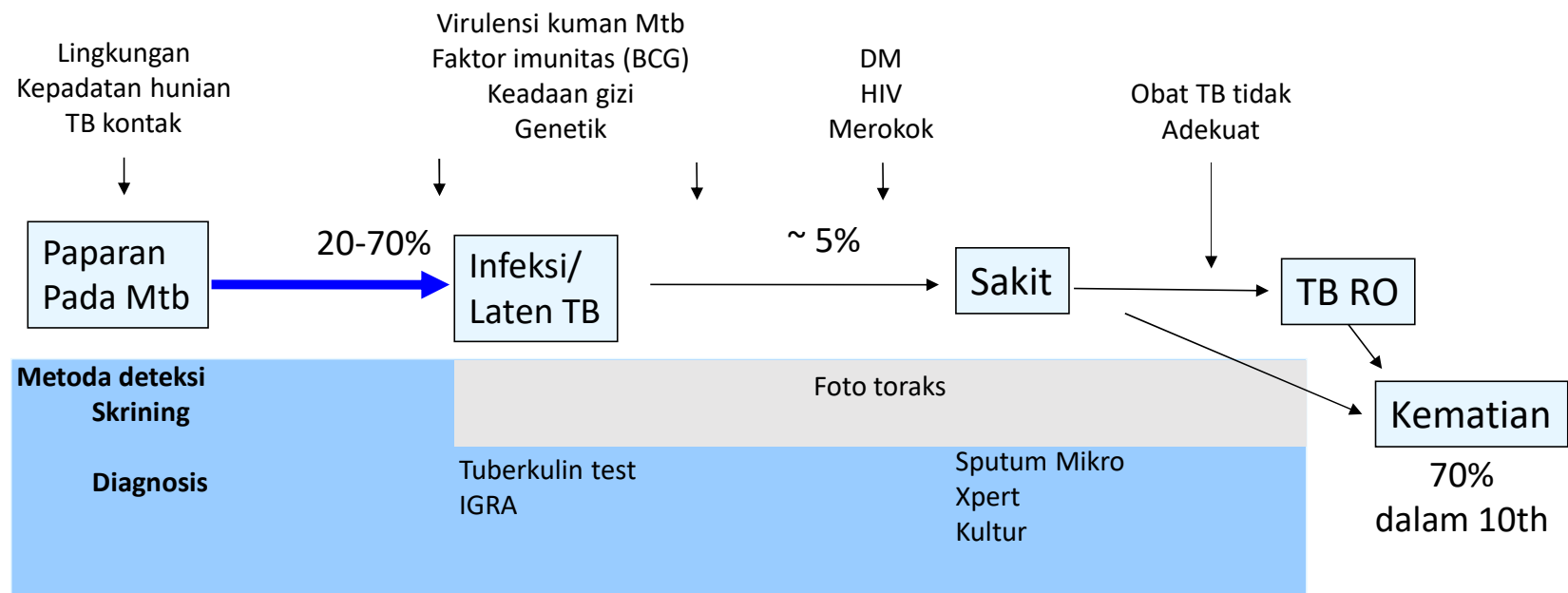
Paparan, Infeksi dan Sakit TB



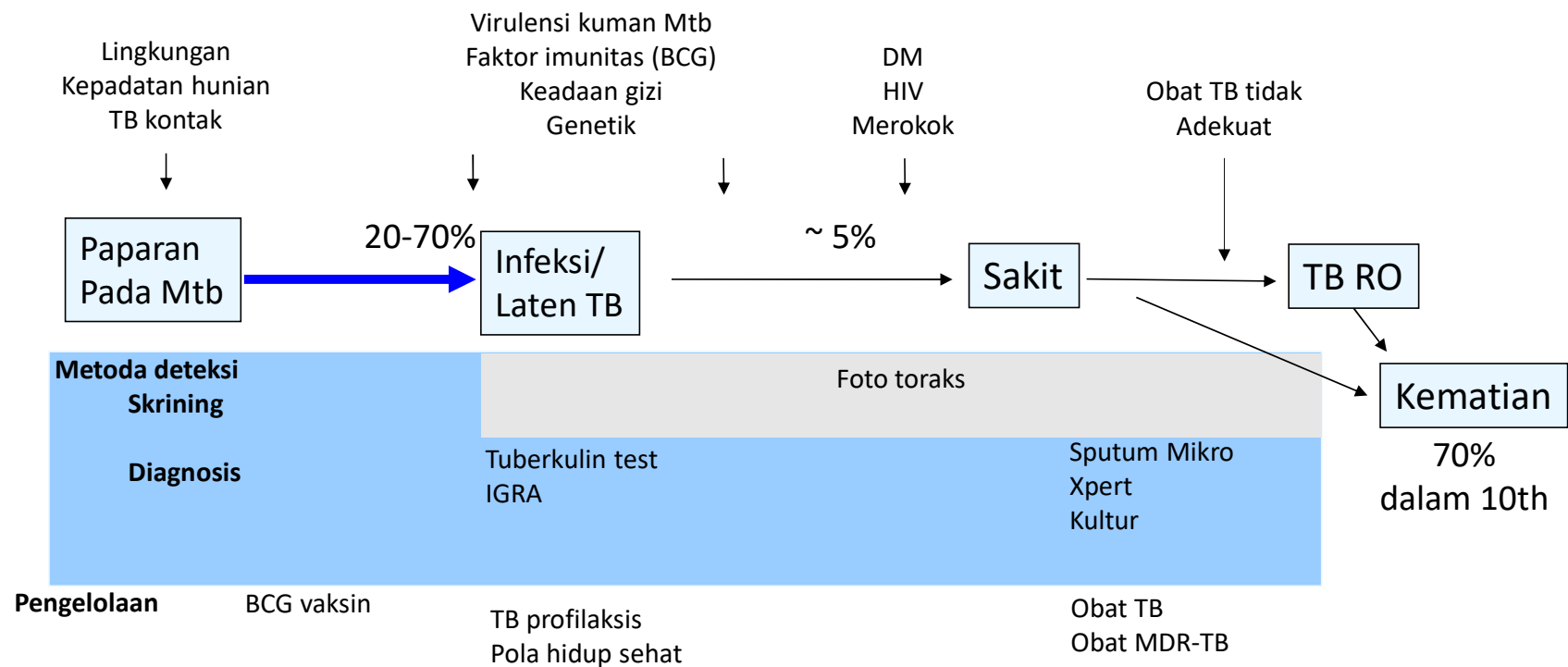
Paparan, Infeksi dan Sakit TB



Dari paparan sampai sakit

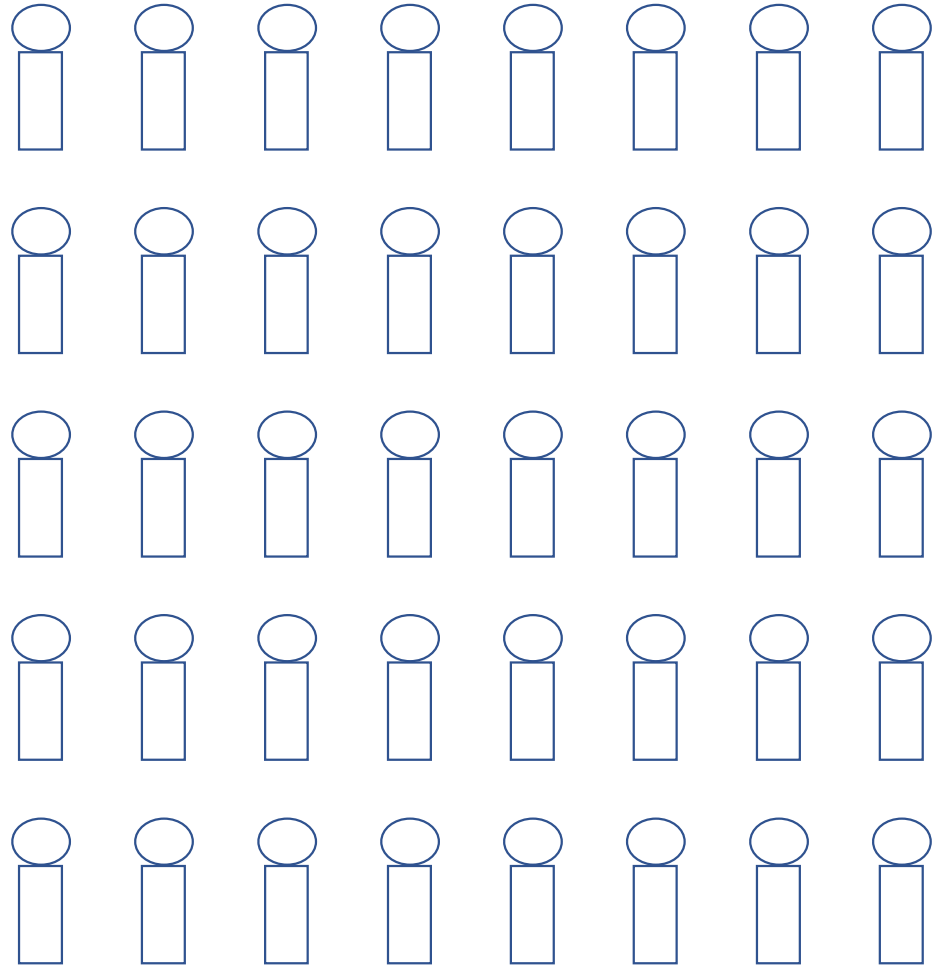


Dari paparan sampai sakit



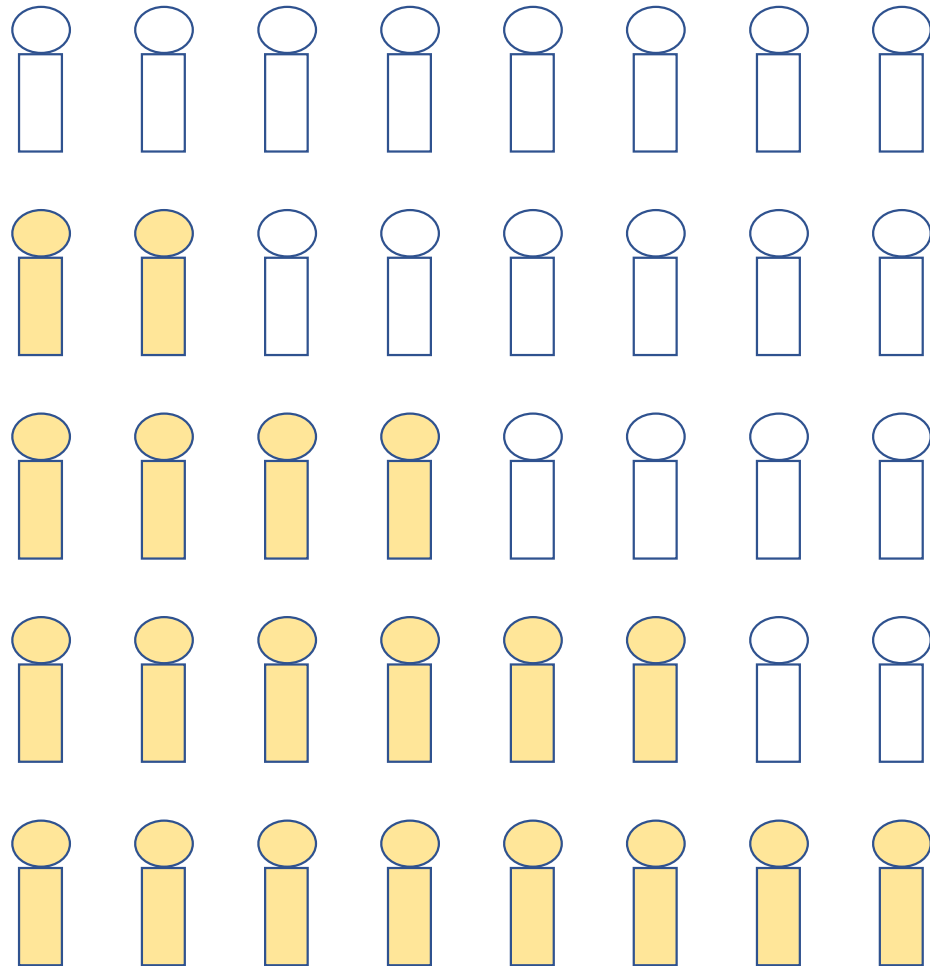
Mengapa penting
utk mengobati
laten TB

Satu Kelompok
Orang dalam
komunitas



Mengapa penting utk mengobati laten TB

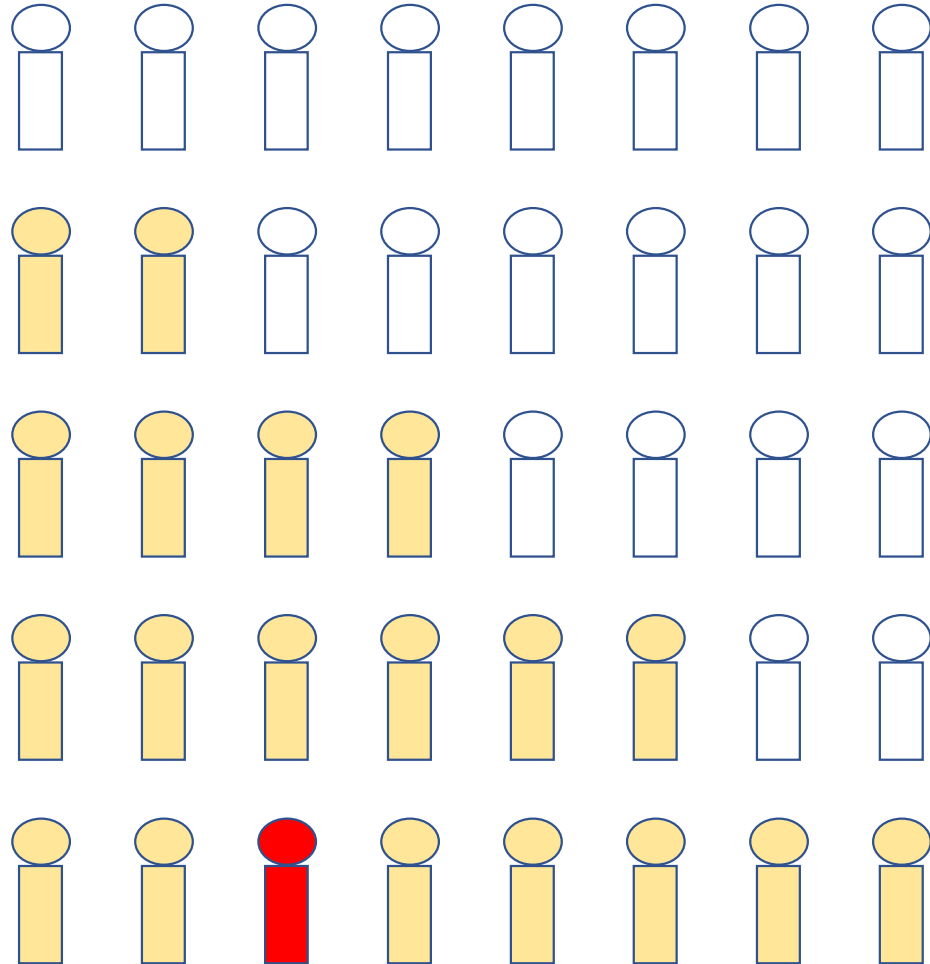
Satu Kelompok
50%
Positif



Mengapa penting utk mengobati laten TB

Satu Kelompok
50%
Positif Laten TB

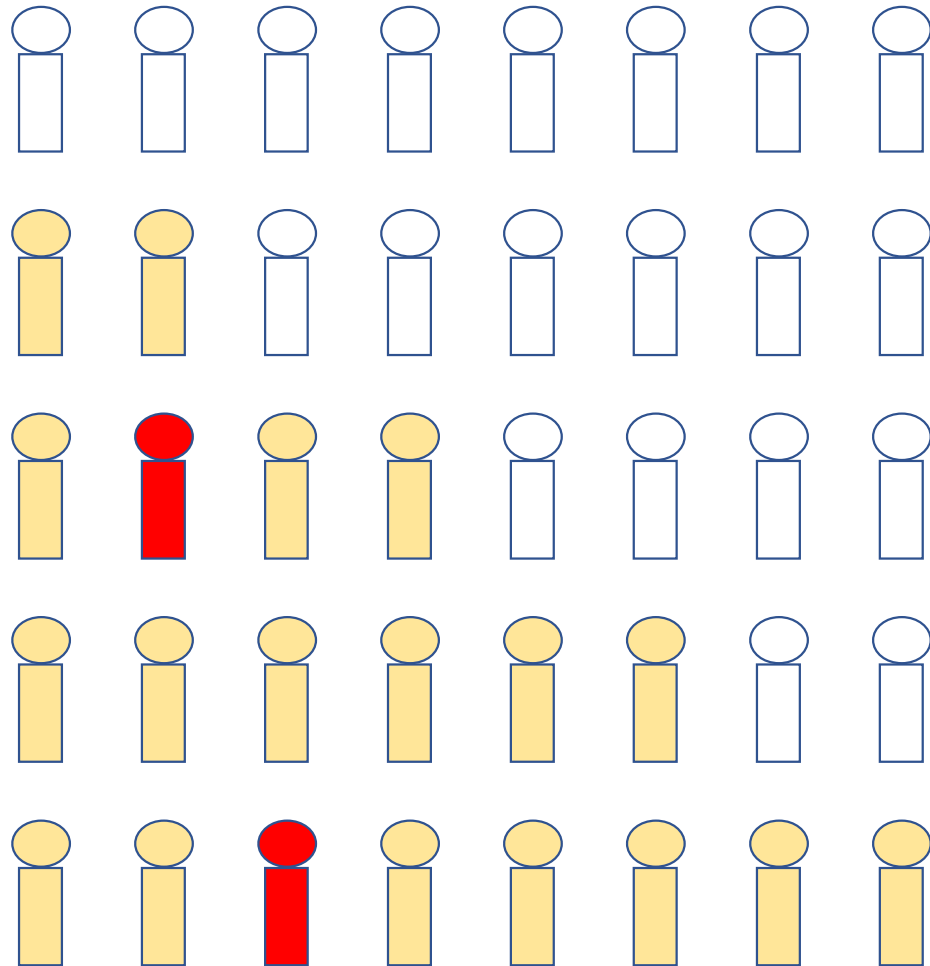
Pasien TB aktif
Diantara laten TB



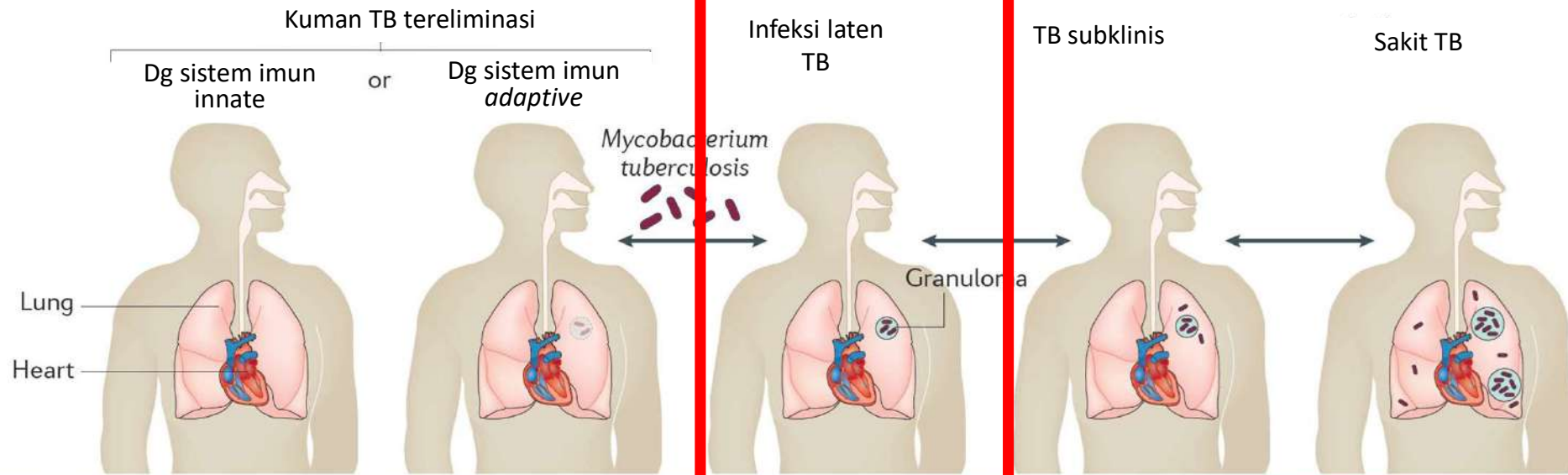
Mengapa penting utk mengobati laten TB

Satu Kelompok
50%
Positif Laten TB

Pasien TB aktif
Diantara laten TB



Spektrum infeksi dan sakit TB



TST	negatif	Positif	Positif	Positif	Biasanya positif
IGRA	negatif	Positif	Positif	Positif	Biasanya positif
Culture	negatif	negatif	negatif	Kadang positif	Positif
Sputum smear	negatif	negatif	negatif	Biasanya negatif	Positif/negatif
Infectious	tidak	tidak	tidak	Kadang-kadang	Ya
Symptoms	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Ringa - berat
Preferred treatment	Tidak ada	Tidak ada	Terapi pencegahan	OAT	OAT

Who has highest risk developing TB disease

Risk Factor	Relative Risk
Persons living with HIV/AIDS	50-170 ²
Transplant recipients	20-74 ²
Silicosis	30 ²
Chronic renal failure/hemodialysis	10-25.3 ²
Recent TB infection (within prior 2 years)	15 ³
Carcinoma of the head and neck	16 ³
Radiographic evidence of prior healed TB	6-19 ³
TNF-alpha blockers	1.7-9.0 ³
Glucocorticoid treatment	4.9 ³
Infants and children < 5 years of age	2.2-5 ³
Diabetes mellitus	2-3.6 ³
Low body weight	2-3 ³
Cigarette smoker (1 pack/day)	2-3 ³
Gastrectomy	2-5 ²
Jejunioileal bypass	27-63 ²
Alcohol abuse	2.0-5.9 ⁴

- immunosuppressed person are at increased risk of developing active TB
- Minor increase in risk:
 - Low body weight
 - Smoking
- Major increase in risk
 - HIV
 - Transplant recipients
 - Chronic renal failure
- Treating LTBI in these groups helps reduce incidence of active TB disease

Prevalence of latent TB in high-risk population

Population	TB laten (%)	TB (%)
Prison **	74.9	2.3
Adult household contacts*	68.6*	1.2
Health care worker***	63.0	1.9
Chronic Kidney Disease *****	40.8	-
Diabetes*	38.9*	4.9
HIV*****	29.2*	14.0

Vs.

Populasi:
0.6%

*LTBI determined
using IGRA

*Koesoemadinata et al Trans R Soc Trop Med Hyg 2017; 00: 1–9

**Waworuntu et al, unpublished report

*** Apriani et al, unpublished report

**** Mejerlink et al Journal of the International AIDS Society 2015, 18:19317

***** Bandiara et al, Journal of TB and other Mtb diseases 2022

Kejadian Penyakit TBC pada Penderita HIV

Meningkatnya risiko berkembangnya TBC laten menjadi TBC aktif pada populasi rentan

ODHA

- ODHA **37 kali** lebih mungkin untuk berkembang menjadi TBC aktif setelah infeksi
- TBC aktif merupakan penyebab kematian utama pada ODHA



ODHA di RSHS

- Pengguna Narkoba Suntik sakit TB selama dalam follow up 17.5% (177/1009)
- ODHA lain (bukan pengguna Narkoba Suntik) 10.1% (90/891)



Pasien PGK - HD rentan sakit TBC

- Arab Saudi (256 PGK HD) → 7% TB (fr usia, ♂)
- Taiwan (427 PGK HD) → 21,3% (fr usia, riwayat TB, merokok)
- Brazil → 418 PGK HD → 10,3%
- Minas Gerais → 28,5%
- Turki → 37,5%

Indonesia

- Manado : PGK diranap → koinfeksi TB paru 2,34%
- TB laten pada PGK HD → ???

PGK- HD → resiko tinggi reaktivasi TB : 10-25 x

Terjadi gangguan pada

- ✓ abnormalitas fungsional neutrophil
- ✓ penurunan **cell-mediated immunity**
- ✓ penurunan fungsi sel T dan B
- ✓ gangguan fungsi monosit dan sel dendritik turunan monosit



Diagnosis TB laten → gold standar (-)

- ✓ **Interferon Gamma Release Assays (IGRA)**
- ✓ **Tuberkulin Subcutan Test (TST)**

Insidens TB pada
Pasien SLE
4x lipat
dibandingkan
Pada komunitas
biasa

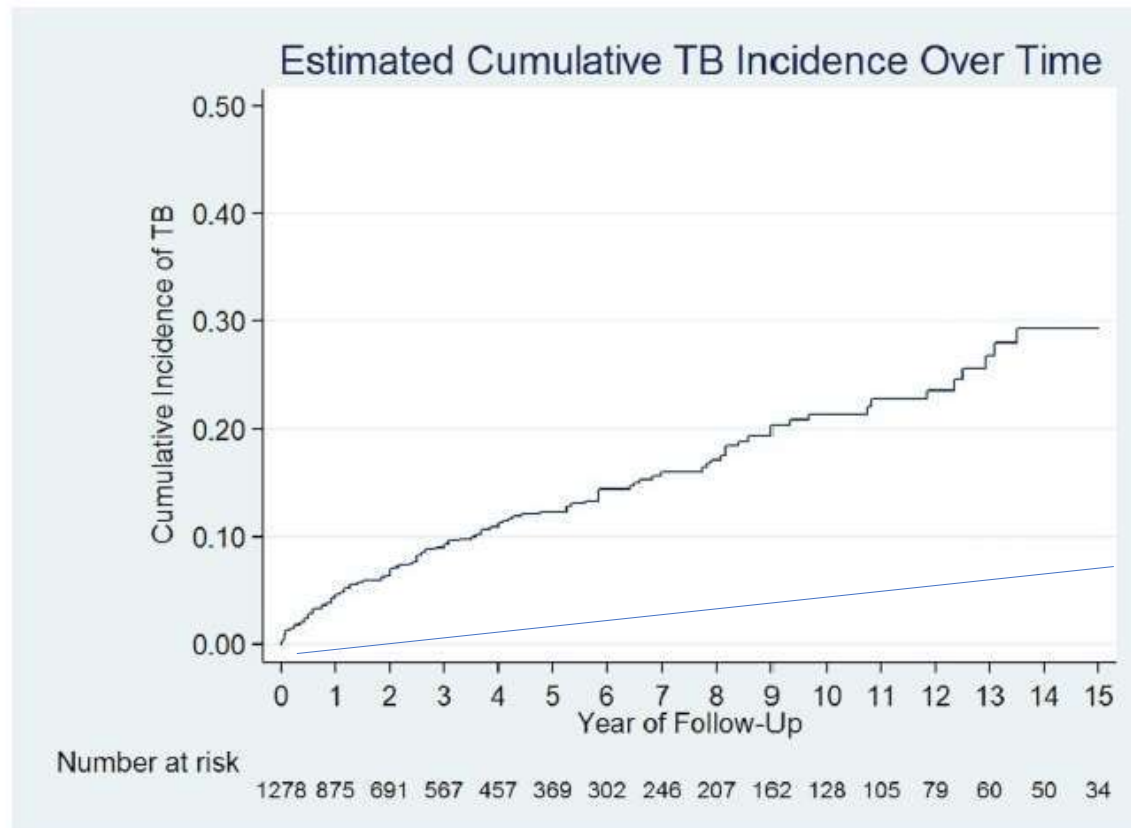
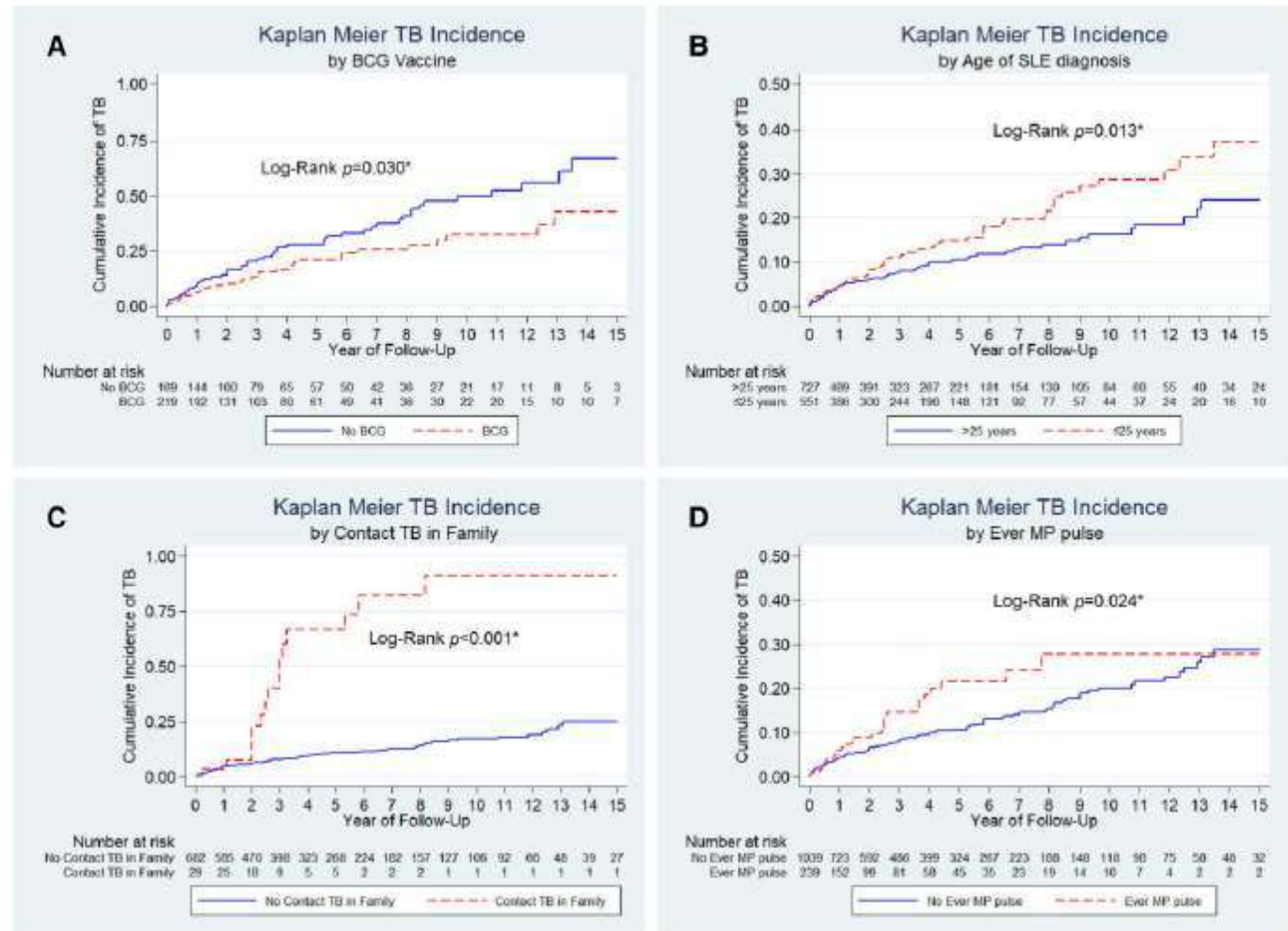


Figure 1. The Kaplan-Meier of estimated cumulative tuberculosis (TB) incidence over time among patients with systemic lupus erythematosus.

Faktor Resiko Sakit TBC Yang terbesar adalah adanya TBC di Keluarga

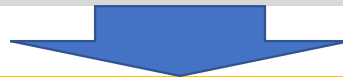
Adjusted HR:

- Age < 25: 1.54
- Household TB contact: 7.2
- steroid pulse therapy: 1.6



KELOMPOK BERISIKO TINGGI SAKIT TBC SETELAH TERINFEKSI

1. Orang dengan **HIV/AIDS** (ODHIV)
2. **Kontak serumah** dg pasien TBC paru terkonfirmasi bakteriologis
 - a. Anak usia di bawah 5 tahun
 - b. Dewasa, remaja dan anak usia di atas 5 tahun
3. Kelompok risiko lainnya dengan HIV negatif
 - a. Pasien **immunokompromais lainnya** (keganasan, hemodialisis, mendapat kortikosteroid jangka panjang, persiapan transplantasi organ, dll).
 - b. Warga Binaan Pemasyarakatan petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer, pengguna narkoba suntik.



SASARAN PEMBERIAN TERAPI PENCEGAHAN

Terapi Pencegahan menyebabkan Resistan???

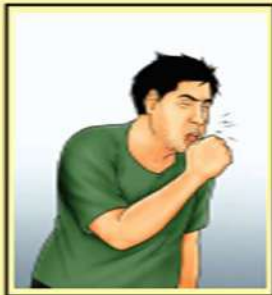
- ❑ Obat-obatan untuk terapi pencegahan tidak menyebabkan *Acquired Resistance*
- ❑ Ekplanasi : *Acquired Resistance* tidak terjadi pada pemberian 1 atau 2 macam OAT karena hanya ada sejumlah kecil MTb saja pada tubuh penderita ILTB

Diagnosis dan pemeriksaan TB pada Dewasa

Photo by Pearl Gan



GEJALA TB?



Batuk berdahak terus menerus
selama 2 minggu atau lebih



Demam



Batuk dengan dahak
yang bercampur darah



Nyeri dada



Berkeringat tanpa sebab
di malam hari



Nafsu makan menurun



Berat badan menurun

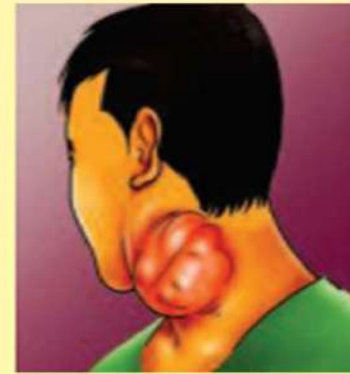
APAKAH IBU/BAPAK SUDAH MENGETI TENTANG GEJALA TB?

3

Manifestasi klinik TB



Penyakit TB disebabkan oleh KUMAN TB dan terutama menyerang paru-paru

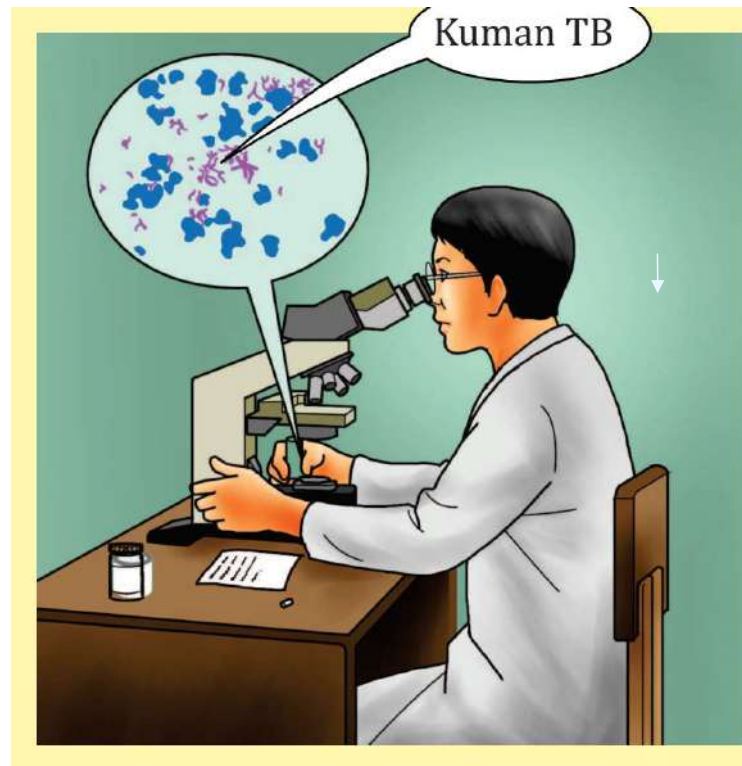


TB pada kelenjar getah bening

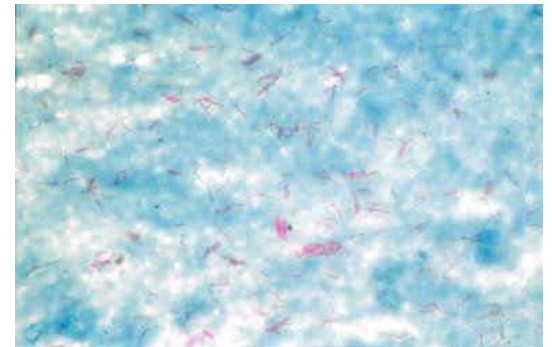


TB menyerang otak, penderita tidak sadar

Pemeriksaan dahak mikroskopis



Pewarnaan
Ziehl Neelsen



Perbandingan TCM, mikroskopis BTA, dan kultur

99%

Spesifisitas

95%

Sensitifitas*

*TCM sebagai tes
inisiasi untuk deteksi
RIF RES, dibandingkan
DST

MGIT



>10 cfu/ml

Limit of Detection (LOD)

TCM
Assay Xpert MTB/RIF

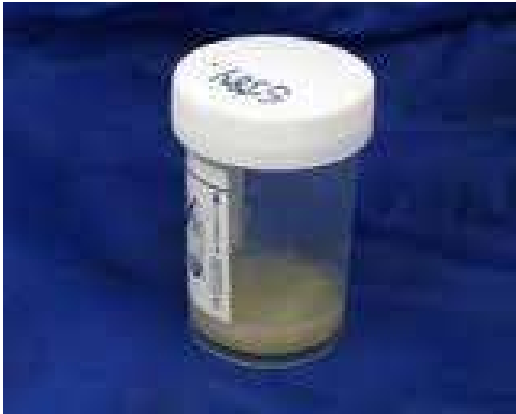


100 cfu/ml

Mikroskopis BTA



5,000 cfu/ml



- Jumlah dahak yang dikumpulkan: 2 dahak
 - Sewaktu-Sewaktu,
 - Sewaktu – Pagi maupun Pagi – Sewaktu,

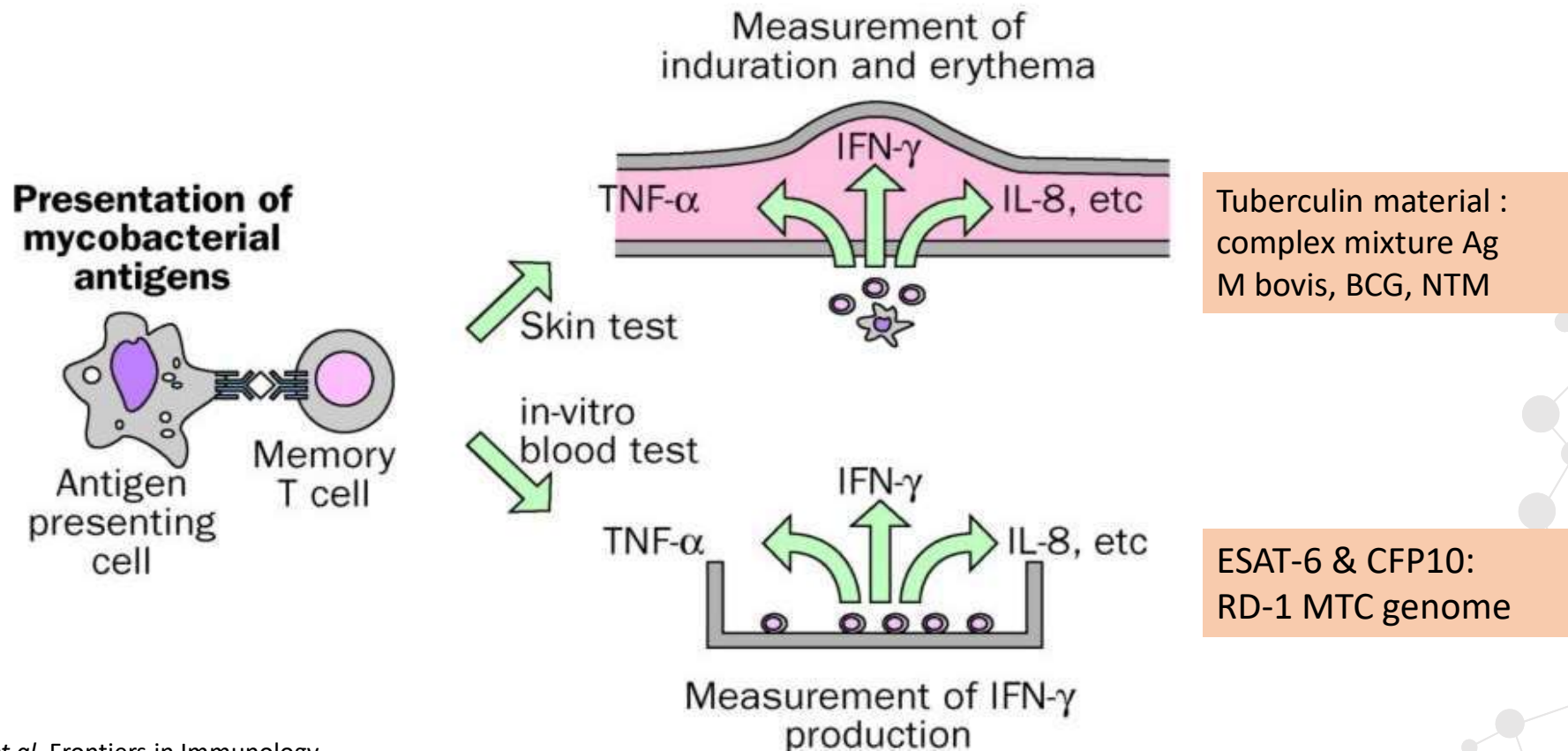
dengan jarak 1 jam dari pengambilan dahak pertama ke pengambilan dahak kedua.

- Standar kualitas dahak:
 - Dahak dengan volume 3-5 ml
 - Mukopurulen.

Pemeriksaan Laten TB



Principle of IGRA and TST



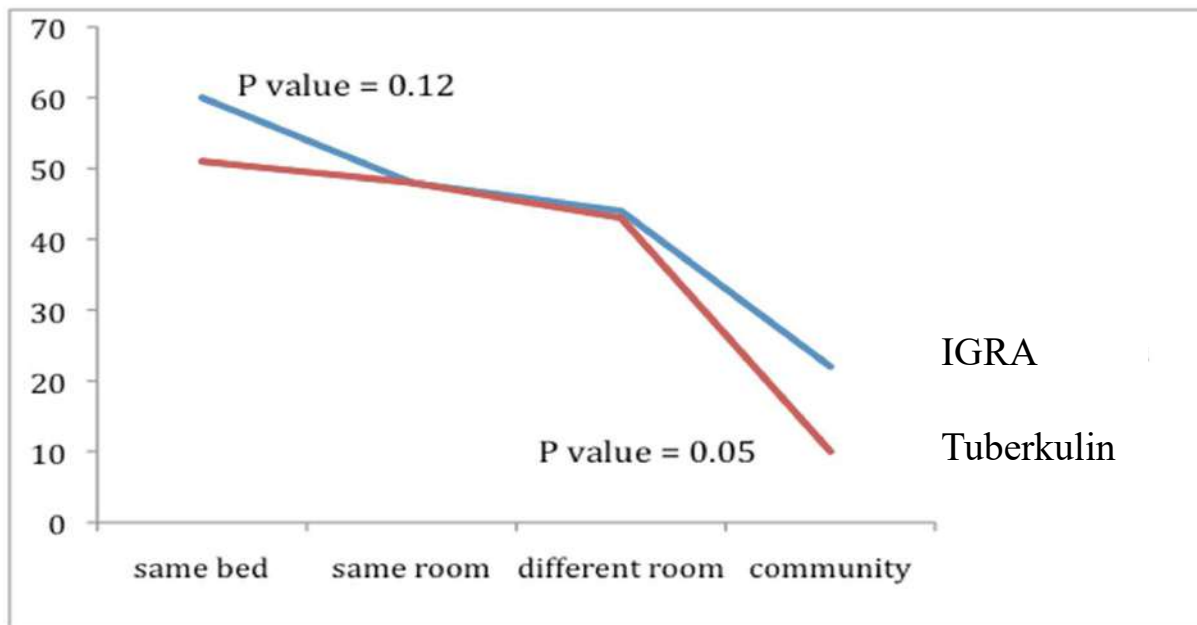
Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)

Two commercially available IGRAs:

- Enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay (T-SPOT®.TB)
ESAT-6, CFP – 10
Count spots which are related to the number of cells releasing Gamma Interferon
- whole-blood ELISA (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube)
ESAT-6, CFP – 10,
Measure IFN- Gamma ELISA



Diagnosis TB Laten



Rutherford et al, INT J TUBERC LUNG DIS, 2012



Test performance comparison for LTBI

Test	Sensitivity*	Specificity*
QFT-GIT	70-84%	96% (BCG Vac) 99% (non-BCG)
T-SPOT.TB	88-90%	86-93%
TST	70-77%	59% (BCG Vac incl.) 97% (BCG Vac excl.)

*Compared to active TB

Miller, M. J Clin Micro 49:2086-92

Contoh kasus

- Tn Ez, 25 tahun.
- Tn Ez kontak serumah dengan adiknya yang merupakan pasien TB MDR yang rutin berobat ke RSUP maju mundur.
- Subjek tinggal serumah dengan adiknya sejak 5 tahun terakhir,
- keluhan batuk, demam, penurunan berat badan, keringat malam **disangkal**.

Pasien dilakukan foto toraks dan didapatkan hasil sebagai berikut. Apa tindakan selanjutnya yang saudara lakukan pada pasien?



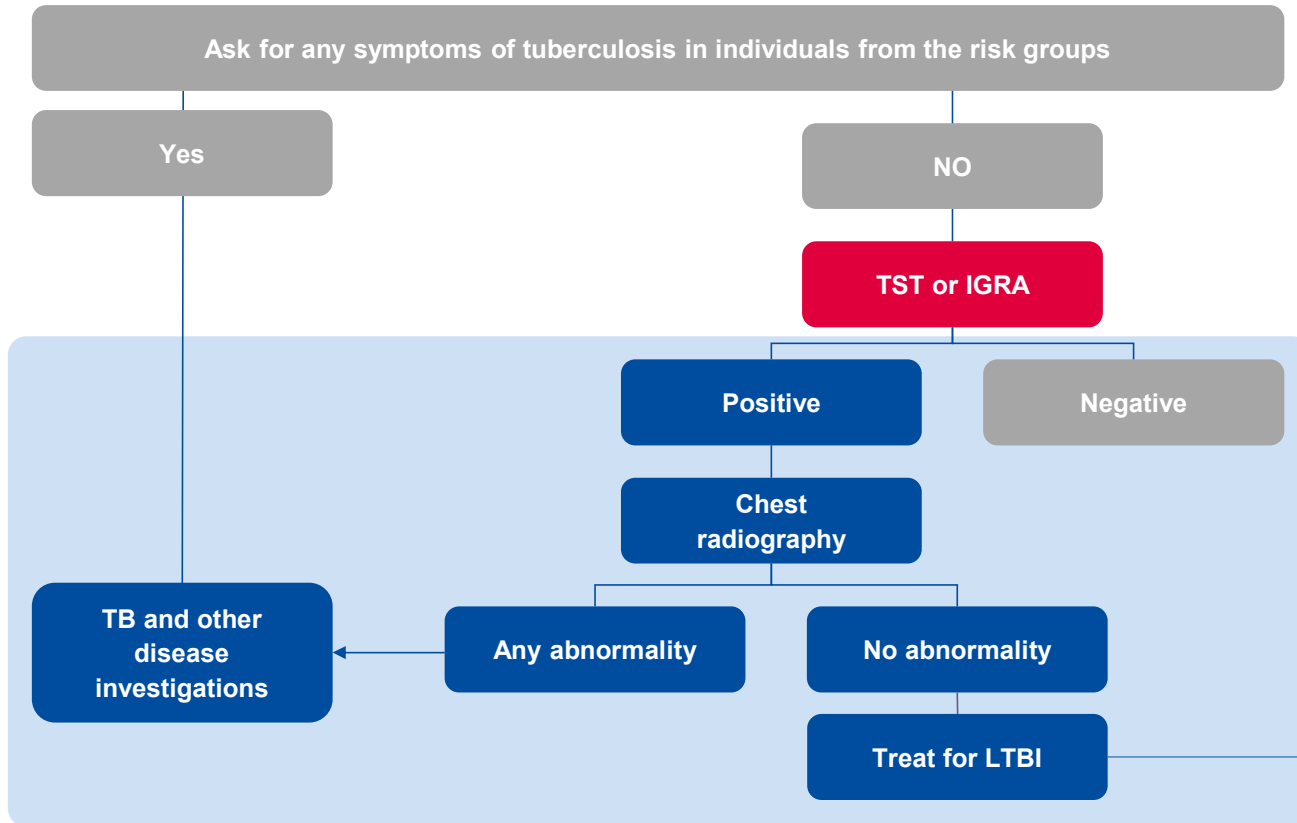
Kasus 2

- Dilakukan pemeriksaan IGRA pada pasien dengan hasil POSITIF
- Apa diagnosis pasien dan pengobatan apa yang akan diberikan ?

Diagnosis : ILTB

Dilakukan pemberian TPT dengan levofloxacin & ethambutol

WHO TB screening algorithm for household contacts and other risk groups: why test accuracy matters¹



Patient education:

- Disease process –why treatment
- Importance of completing treatment
- Side effects and what to do when they happen

Laboratory testing:

- Determining who needs baseline testing (liver function, blood count, etc)
- Repeat testing when indicated

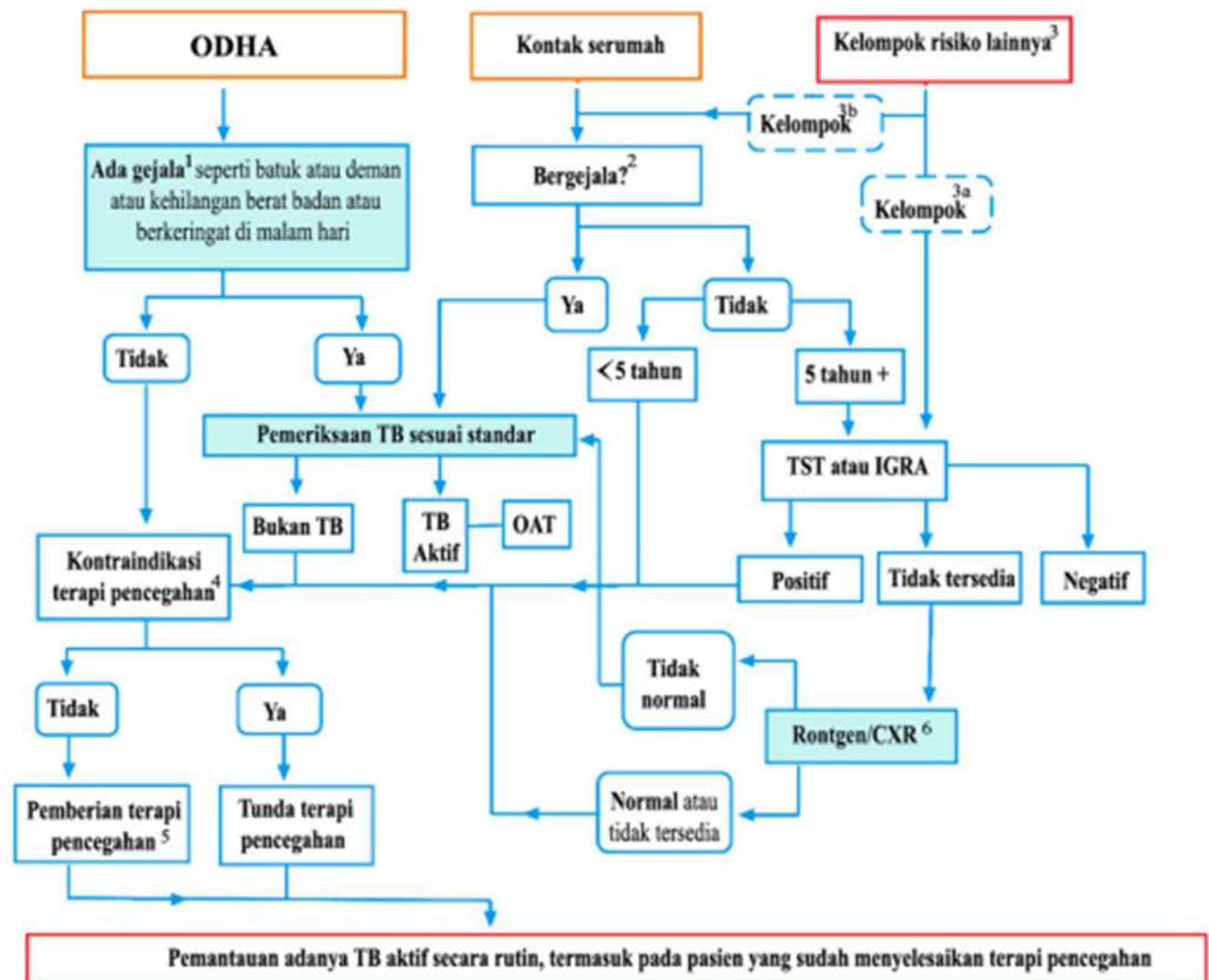
Clinical monitoring:

Monthly visits to provider to assess:

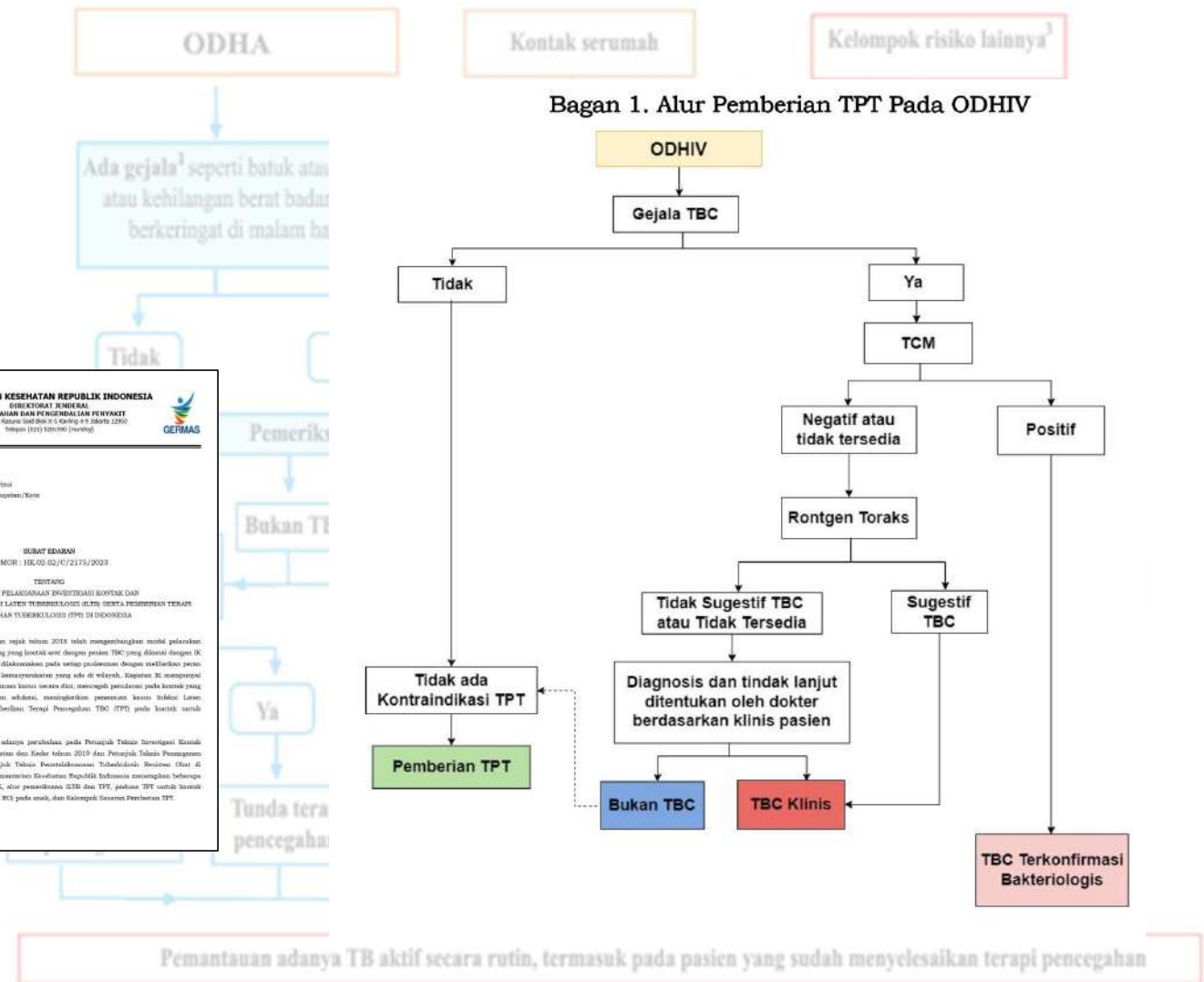
- Signs of hepatitis
- Adverse drug reactions or interactions
- Adherence

1. World Health Organization (2020) WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment.

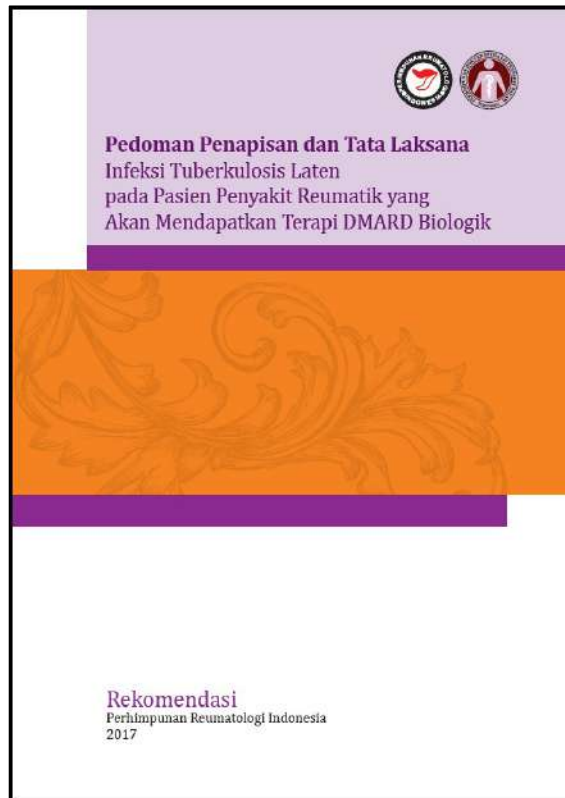
Pengelolaan Laten TB Sesuai Pedoman Nasional



Pengelolaan Laten TB Sesuai Pedoman Nasional

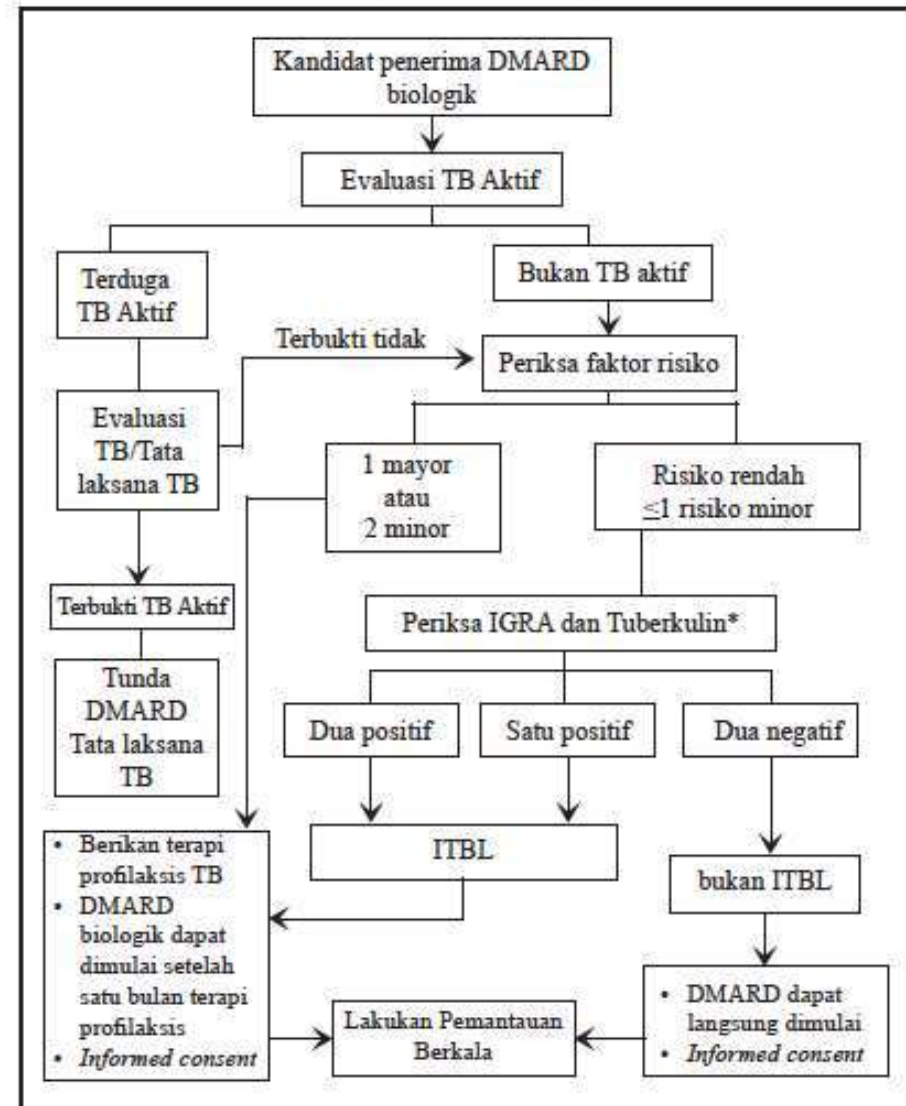


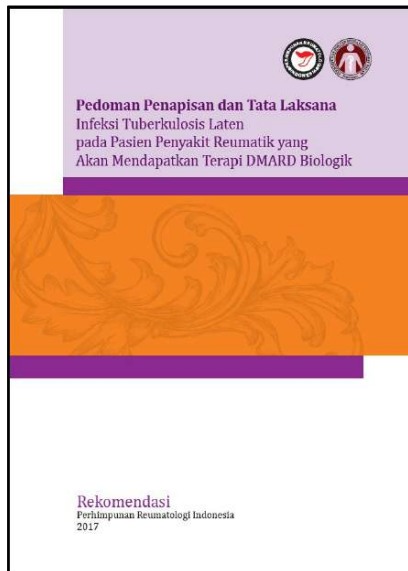
Perhimpunan Reumatologi Indonesia



www.reumatologi.or.id

Gambar 3. Algoritma Penapisan ITBL





Tabel 1. Faktor Risiko Reaktivasi ITBL^{9,10,12,21-24}

FAKTOR RISIKO MAYOR	FAKTOR RISIKO MINOR
• Kontak erat dengan pasien TB aktif* • Riwayat infeksi TB dalam 2 tahun terakhir • Penyakit ginjal kronik stadium 4/5 • Rontgen toraks yang tidak normal: - o Infiltrat fibronodular pada lobus atas, - o Gambaran khas bekas TB • Pernah mendapatkan bDMARD sebelumnya • HIV/AIDS • Resipien transplantasi organ • Riwayat pengguna obat leflunomide dalam 1 tahun • Silikosis	• Riwayat keluarga TB • Riwayat penyakit TB > 2 tahun • Merokok • Penyalahgunaan alkohol • Penyalahgunaan narkoba • Malnutrisi, BB rendah (IMT ≤ 20) • Arthritis psoriasis/ psoriasis • Diabetes mellitus • RA • AS • Tunawisma, narapidana • Penggunaan obat: - o kortikosteroid ** - o MTX^r - o siklosporin - o azatioprin

Siapa saja yang harus dapat TPT

		Test IGRA/TST	TPT
Individu rentan TB			
	Pasien HIV,		ya
	menggunakan obat imunosupresif	ya	Bila pos / beresiko
Paparan TB yang tinggi			
	Anak < 5 tahun		ya
	Kontak serumah lain	ya	Bila pos
	Lembaga pemasyarakatan	ya	Bila pos
	Nakes / asrama		

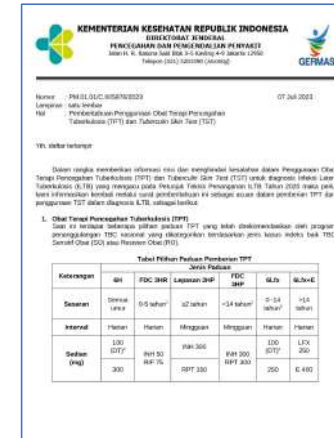
Regimen pengobatan TB laten

Kelompok immunokompromais

- Menjalani pengobatan kanker,
- Mendapatkan perawatan dialisis,
- Kortikosteroid jangka panjang,
- Menggunakan obat anti TNFa
- Transplantasi organ, dll)

Kelompok paparan tinggi

- Kontak serumah pasien TB
- Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP),
- petugas kesehatan,
- sekolah berasrama,
- barak militer,
- pengguna narkoba suntik.



Tabel Pilihan Paduan Pemberian TPT

Keterangan	Jenis Paduan					
	6H	FDC 3HR	Lepasan 3HP	FDC 3HP	6Lfx	6Lfx+E
Sasaran	Semua umur	0-5 tahun ¹	≥2 tahun	>14 tahun ²	0 -14 tahun ³	>14 tahun
Interval	Harian	Harian	Mingguan	Mingguan	Harian	Harian
Sedian (mg)	100 (DT) ⁴	INH 50 RIF 75	INH 300	INH 300 RPT 300	100 (DT) ⁴	LFX 250
	300		RPT 150		250	E 400

Paduan 3HP (INH – Rifapentin)

FIXED-DOSE COMBINATION TABLETS



RIFAPENTINE + ISONIAZID

Packaging: Blister packs of 12 tablets.
One box = 36 tablets

Patient course:

1 Month: 12 Tablets

Full Course: 36 Tablets (1xbox)



Simpulan



kerja dalam tim Dr Bachti di RSUP Dr. Hasan Sadikin.
sien TB di Bandung.
diperiksa rontgen dada
aa.
lingkungan tempat tinggal mereka;
ggal yang kurang baik,
dara di rumah tergolong buruk,
serobot.

Ms Nury Fitri Dew (in black hijab) is a nurse working for Dr Bachti in Dr. Hasan Sadikin Hospital in Bandung. She is paying a home visit to a patient with TB. The patient was diagnosed when an X-ray on her kidneys indicated TB. The patient's husband sells fruit at the local health centre; this is his main source of income. Poor living condition do not help. The air circulation is bad, which risks making the patient's condition worse. Copyright: Nury Fitri Dew

Simpulan

- Penularan TB tinggi di Indonesia
 - Kelompok tertentu lebih rentan sakit TB (HIV, Anak < 5 tahun, penderita Autoimun, diabetes)
 - Tentukan adanya resiko sakit TB di keluarga/lingkungan
 - Faktor resiko tidak ada → IGRA menentukan ada laten TB
 - Adanya salah satu
 - Faktor resiko sakit TB tinggi and/or
 - Test IGRA positif
- Terapi Profilaksis TB (TPT)



Terima kasih