KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA
(Ministry Of Health Malaysia)
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
(Pharmaceutical Services Division)
Lot 36, Jalan Universiti,
46350 Petaling Jaya,
Selangor,
MALAYSIA

Tel: 03-7841 3200 / 03-7841 3320 / 03-8000 8000
Faks : 03-79682222
http://www.pharmacy.gov.my

Ruj. Tuan :

Ruj. Kami : KKM.600-34/3/11 JLd.2 (72)

Tarikh : 19 Mei 2017

Timbalan Pengarah Kesihatan Negeri (Farmasi) .....
Ketua Pegawai Farmasi Hospital Kuala Lumpur

Tuan/Puan,

EDARAN "PANDUAN PENGURUSAN PESAKIT YANG DIRAWAT DENGAN ANTI TB UNTUK PEGAWAI FARMASI" DAN PENETAPAN SASARAN KAUNSELING TB

Saya dengan hormatnya merujuk kepada perkara di atas.

2. Bagi membantu Pegawai Farmasi menjalankan sesi kaunseling ubat-ubatan untuk pesakit TB, bersama-sama ini diedarkan ***Panduan Pengurusan Pesakit Yang Dirawat Dengan Anti TB Untuk Pegawai Farmasi*** telah disediakan. Buku panduan ini boleh dimuat turun melalui laman sesawang www.pharmacy.gov.my.

4. Bagi meningkatkan jumlah pesakit TB yang dikaunsel, Bahagian ini menetapkan 50% pesakit TB perlu dikaunsel oleh Pegawai Farmasi sekurang-kurangnya sekali bagi tahun 2017. Sasaran ini termasuk pesakit yang baru memulakan rawatan ataupun sedang menerima rawatan dengan Anti TB. Pencapaian sasaran akan dipantau dari masa ke semasa.

5. Diharapkan panduan ini dapat memudahkan Pegawai Farmasi memberikan kaunseling yang lengkap kepada pesakit yang menerima rawatan Anti TB. Sekiranya terdapat sebarang pertanyaan lanjut berkaitan perkara ini, sila rujuk kepada Encik Fahmi bin Hassan (jfahmi_h@moh.gov.my) di talian 03-78413328.

Sekian, terima kasih.

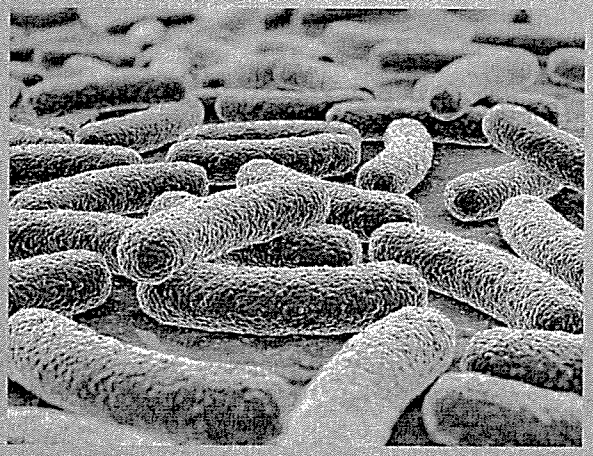
'BERKHIDMAT UNTUK NEGARA'

Saya yang menurut perintah,

(ROSMINAH BINTI MOHD DIN) RPh.1013
Timbalan Pengarah
b.p Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
NA/fh

PANDUAN PENGURUSAN PESAKIT YANG DIRAWAT DENGAN ANTI TB

UNTUK PEGAWAI FARMASI



BAHAGIAN PERKHIDMATAN FARMASI
KEMENTERIAN KESIHATAN MALAYSIA

PENASIHAT

Puan Rosminah Binti Mohd. Din
B/P Pengarah Amalan dan Perkembangan Farmasi
Bahagian Perkhidmatan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia

Puan Noraini Binti Mohamad
Timbalan Pengarah
Cawangan Penjagaan Farmaseutikal
Kementerian Kesihatan Malaysia

Ahli *Task Force* Penyediaan Garis Panduan *Handbook* Kaunseling Pesakit TB untuk Pegawai Farmasi

En. Mohammad Nazri Bin Md Dazali
Ketua Penolong Pengarah Kanan
Cawangan Penjagaan Farmaseutikal
Bahagian Perkhidmatan Farmasi, KKM

En. Asmarul Akram Bin Abdullah Zawawi
Pegawai Farmasi Kesihatan
Pejabat Kesihatan Daerah Petaling

Pn. Eezmalina Sazza Binti Shaharuzzaman
Ketua Penolong Pengarah Kanan
Cawangan Penjagaan Farmaseutikal
Bahagian Perkhidmatan Farmasi, KKM

Pn. Shakirin Binti Shaik Rahmat
Ketua Penolong Pengarah
Cawangan Penjagaan Farmaseutikal
Bahagian Perkhidmatan Farmasi, KKM

Pn. Kong Lai San
Pegawai Farmasi
Hospital Tuanku Ampuan Najihah

Pn. Najwa Binti Ahmad Hamdi
Ketua Penolong Pengarah Kanan
Sektor Bekalan Farmasi
Bahagian Perkembangan Kesihatan Awam, KKM

Pn. Suhada Binti Ahad
Pegawai Farmasi
Hospital Melaka

En. Fahmi Bin Hassan
Ketua Penolong Pengarah
Cawangan Penjagaan Farmaseutikal
Bahagian Perkhidmatan Farmasi, KKM

Pn. Preethi a/p Raghavan
Pegawai Farmasi
Hospital Sungai Buloh

Pn. Khoo Ming Yi
Pegawai Farmasi
Institut Perubatan Respiratori

External Reviewer

Professor Dato' Dr Hj Abdul Razak Mutttalif
Pakar Perunding Respiratori
Institut Perubatan Respiratori

Dr Fauzi Azizan Bin Abdul Aziz
Pekar Perunding Perubatan
Hospital Tuanku Ampuan Najiha

Isi Kandungan

Pengenalan

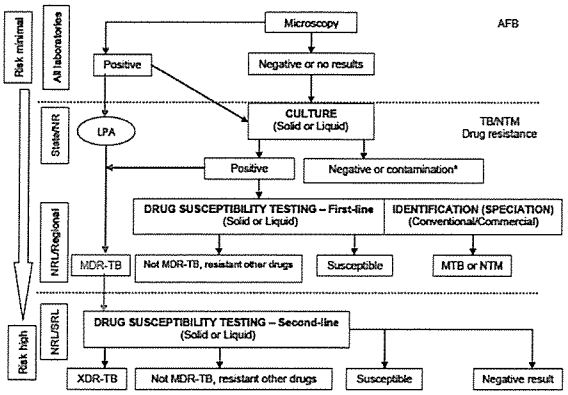
Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan satu penyakit yang disebabkan oleh kuman '*Mycobacterium tuberculosis*' yang pada kebiasaannya menyerang paru-paru. Ia merupakan penyakit berjangkit tertua di dunia yang disebarkan melalui titisan pernafasan. Pertubuhan Kesihatan Dunia (WHO) telah menganggarkan sejumlah 9 juta kes baru TB di seluruh dunia dan 1.5 juta kematian disebabkan oleh penyakit ini pada tahun 2014[1]. Pada tahun tersebut juga dianggarkan kes baru penyakit TB di kalangan kanak-kanak adalah 550,000 kes dan jumlah kematian kanak-kanak adalah 80,000 kes. Di Malaysia, kes TB yang dilaporkan pada tahun 2014 adalah sejumlah 24,711 kes iaitu peningkatan sebanyak 2.7% berbanding 24,071 kes yang dilaporkan pada tahun sebelumnya (2013).

Apabila seseorang menghidap penyakit TB yang aktif, tanda-tanda seperti batuk, demam, berpeluh pada waktu malam, penurunan berat badan dan sebagainya pada kebiasaannya tidak dianggap sebagai masalah yang serius. Oleh sebab itu, kebanyakan pesakit akan menangguhkan rawatan dan akan menyebarkan bakteria tersebut secara tidak sedar. Pesakit TB boleh menyebarkan jangkitan kepada 10 ke 15 orang lain yang rapat dengan mereka dalam masa setahun. Tanpa rawatan yang sesuai, 2/3 daripada pesakit TB akan mati akibat dari penyakit tersebut.

Sejak tahun 2000, dianggarkan lebih 43 juta nyawa dapat diselamatkan hasil dari diagnosis dan rawatan yang tepat dan berkesan. Penyakit TB aktif yang sensitif kepada rawatan dirawat dengan rawatan standard selama 6 bulan menggunakan 4 jenis ubat anti-TB. Kebanyakan penyakit TB dapat dirawat dengan ubat-ubatan sekiranya aturan pengambilan yang betul dipatuhi.

Isu komplian pesakit dalam mematuhi rawatan pesakit TB merupakan satu isu yang tidak boleh dipandang ringan. Kegagalan rawatan akibat dari ketidakpatuhan terhadap rawatan bakal meningkatkan risiko *Multidrug-resistant TB* (MDR TB) yang bakal menyukarkan proses penyembuhan dan meningkatkan komplikasi penyakit. Oleh yang demikian, pegawai farmasi dilihat berupaya untuk menyumbang bagi mengelakkan isu ketidakpatuhan terhadap rawatan berlaku. Setiap pesakit

[1] WHO Tuberculosis Fact Sheet 2016. Retreived from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/



*Repeat if clinically indicated

Adopted from: World Health Organization. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. Geneva: WHO; 2010

Rawatan anti-TB Untuk Pesakit Baru

Pada waktu ini, regimen rawatan selama 6 bulan yang terdiri dari 2 bulan rawatan intensif dengan EHRZ secara harian diikuti dengan 4 bulan rawatan dengan HR secara harian atau 3 kali seminggu[3]. Dos ubat-ubatan tersebut adalah seperti yang tersenarai di dalam jadual di bawah (Ubat-ubat anti-TB *First-line*).

Ubat-ubat anti-TB *First-line*

Ubat	Dos harian		Dos 3 kali seminggu	
	Mg/kg	Maksimum (mg)	Mg/kg	Maksimum (mg)
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	2000	35 (30-40)	3000
Ethambutol (E)	15 (15-20)	1600	30 (25-35)	2400

Pyridoxine 10-50mg setiap hari perlu diberikan sekiranya pesakit dirawat dengan Isoniazid.

Sila rujuk lampiran 2 bagi mendapatkan maklumat terperinci bagi ubat-ubat tersebut dan juga ubat anti-TB *Second-line*.

[3] Malaysia Clinical Practice Guidelines: Management of Tuberculosis (2012)

Rawatan anti-TB Untuk Pesakit yang Pernah Dirawat

Pesakit yang pernah dirawat merujuk kepada pesakit yang menerima rawatan lebih dari 1 bulan dan masih mempunyai palitan kahak (*sputum smear*) yang masih positif (kegagalan rawatan, *relapse*, atau keciciran). Pesakit ini perlu dirujuk semula kepada pegawai perubatan bagi tujuan ujian kerintangan ubat anti-TB dilakukan dan regimen berikutnya dapat dibuat mengikut keperluan individu pesakit.

Secara amnya, WHO menyarankan rawatan dengan 2HRZES/1HRZE/5HRE sekiranya data untuk negara tersebut menunjukkan kadar kerintangan yang rendah atau sederhana, ataupun sekiranya negara tersebut tiada data tentang kadar kerintangan[4].

Sekiranya rawatan terganggu dan terputus, saranan bagi memulakan rawatan semula adalah seperti berikut:

1. Terputus di fasa intensif
   a. Terputus > 14 hari – mulakan rawatan dari awal
   b. Terputus <14 hari – sambung rawatan dari dos yang terakhir

Dalam kedua-dua kes, rawatan perlu diberikan sehingga habis tempoh yang dirancang sewaktu memulakan rawatan

2. Terputus di fasa penyenggaraan (*maintenance*)
   a. Sekiranya rawatan terputus setelah 80% dari regimen lengkap, rawatan boleh dihentikan sekiranya palitan kahak AFB adalah negatif. Sekiranya masih positif, rawatan perlu diteruskan sehingga tamat.
   b. Sekiranya rawatan terputus sebelum 80% dari regimen lengkap, dan tempoh waktu terputus adalah **lebih dari 2 bulan**, rawatan perlu dimulakan semula dari awal.

[4] Management of MDR TB; A Field Guide, WHO (2008)

   c. Sekiranya rawatan terputus sebelum 80% dari regimen lengkap, dan tempoh waktu terputus adalah **kurang dari 2 bulan**, sambung rawatan mengikut regimen pada waktu rawatan terhenti.

Directly Observed Therapy, Short Course (DOTS)

Semenjak tahun 1950, walaupun penemuan dan penambahbaikan ubat anti-TB semakin maju, penyakit TB masih belum dapat dihapuskan. Oleh itu, *World Health Organization (WHO)* telah memperkenalkan *Directly Observed Therapy, Short Course (DOTS)* pada tahun 1995[5]. Berikut merupakan 5 elemen penting di dalam strategi DOTS agar perlaksanaannya berjaya[6]:

1. Komitmen kerajaan menubuhkan Program Pengawalan Penyakit Tuberculosis Peringkat Kebangsaan.
2. Pengesahan kes *(case detection)* yang disyaki mempunyai penyakit TB melalui ujian palitan kahak mikroskopi (*sputum smear microscopy*) yang dijalankan oleh perkhidmatan kesihatan kerajaan.
3. Mempunyai satu rawatan TB jangka pendek selama enam (6) bulan yang diseragamkan dan pesakit dipantau oleh seorang penyelia terlatih untuk memastikan pesakit mengambil setiap dos ubat.
4. Memastikan bekalan ubat anti-TB yang berkualiti sentiasa tersedia dan tidak terputus.
5. Mempunyai sebuah sistem pelaporan dan pemonitoran untuk menilai hasil rawatan yang telah diberikan kepada setiap pesakit melalui dokumentasi yang lengkap dan teratur.

Kebaikan DOTS adalah[2]:

1. DOTS boleh menghasilkan kadar penyembuhan *(cure rates)* sebanyak 95%, walaupun di negara miskin.
2. Strategi ini boleh diintegrasikan ke dalam penjagaan kesihatan primer yang sedia ada untuk mendapatkan liputan yang meluas.
3. Pengesahan kes *(case detection)* melalui palitan kahak adalah murah, senang dan boleh dipercayai.
4. Pekerja penjagaan kesihatan yang terlatih dan ahli sukarelawan komuniti terlatih boleh membantu dalam menyelia rawatan.

[5] Malaysia Clinical Practice Guidelines: Management of Tuberculosis (2012)
[6] Malaysia Clinical Practice Guidelines: Management of Tuberculosis (2002)

5. DOTS tidak memerlukan kemasukan ke wad di hospital *(ward admission)* atau pengasingan *(isolation);* pesakit boleh tinggal bersama keluarga dan kembali bekerja dalam masa beberapa hari.
6. DOTS dapat membantu mencegah kerintangan ubat *(drug resistance)* yang sering membawa maut dan ianya 100 kali ganda lebih mahal untuk dirawat dibandingkan kes TB *drug susceptible*[7].
7. Sistem pemantauan dan pelaporan DOTS untuk setiap pesakit akan dipantau sepanjang rawatan pesakit untuk memastikan pesakit mengambil ubat dengan betul supaya dapat sembuh.
8. DOTS boleh dijadikan pelaburan ekonomi yang selamat *(sound economy investment)* bagi mana-mana pihak kerajaan. Setiap tahun pesakit hidup dengan sihat akibat DOTS, kos adalah serendah US $11.

Malaysia juga mengamalkan DOTS untuk rawatan pesakit TB dan amalan DOTS ini telah dilaporkan sebanyak 97%[8]. Pesakit TB akan mengambil ubat anti-TB di bawah pengawasan petugas kesihatan yang terlatih sepanjang tempoh rawatan, iaitu 6 hingga 8 bulan dan setiap dos ubat yang diambil oleh pesakit di bawah pengawasan akan direkod pada buku TB pesakit. Rawatan harian untuk 2 bulan pertama diikuti 2 kali seminggu selama 4 hingga 6 bulan[9]. Rawatan secara DOTS ini juga perlu dilakukan secara *patient-centered* iaitu berunding dengan pesakit dengan mengambil kira perwatakan dan pilihan pesakit.

Jika DOTS tidak dapat dilakukan di fasiliti kesihatan, lawatan ke rumah pesakit setiap hari dan sokongan daripada ahli keluarga dapat meningkatkan kadar penyembuhan (*cure rate)* dan mengurangkan kadar kegagalan rawatan (*treatment failure rate)*[10]. Sekiranya rawatan TB ini diikuti sepenuhnya, pesakit dapat sembuh daripada penyakit TB.

[7] World Heatih Organization. Stob TB Crisis in the Western Pacific Region from risk to Opportunity (1999)
[8] Sistem Maklumat Tibi Kementerian Kesihatan Malaysia. Fakta-fakta Utama Program Kawalan Tibi (2011)
[9] http://www.myhealth.gov.my/tuberkulosis-tb/
[10] Abdul Rahman JA, Ker HB, Yusof MAM< Hanafi NS, Wong JL on behalf of Development Group Clinical Practise Guidelines Management of Tuberculosis (3rd Edition). Tuberculosis in adults. Malays Farm Physician. 2014;9(3):34-7

Pengendalian Kesan Sampingan

(Kesan sampingan ubat yang spesifik boleh dirujuk di Lampiran 2)

Loya atau muntah berturutan

- Hampir semua ubat anti-TB boleh menyebabkan kesan loya dan muntah. Ia adalah kesan sampingan yang biasa bagi semua jenis ubat anti-TB.
- Loya atau muntah berterusan kebiasaannya disebabkan oleh ethionamide atau PAS (Para-Aminosalicylic Acid atau Sodium Aminosalicylate). Ethionamide mempunyai kesan toksik secara langsung terhadap lapisan perut dan kesan loya akan berlaku serta-merta setelah ubat dimakan. Kesan sampingan PAS kebiasaannya berlaku agak lambat.
- Kesan loya dan muntah yang disebabkan oleh ethionamide dan PAS ini bergantung kepada dos ubat-ubatan tersebut. Pengurangan dos akan mengurangkan kesan loya dan muntah kepada pesakit. Walaubagaimanapun, pengurangan dos akan meningkatkan risiko kegagalan rawatan berlaku. Dos ethionamide perlu ditetapkan berdasarkan berat pesakit. Membahagikan dos kepada beberapa kali (*splitting*) boleh membantu mengurangkan kesan sampingan. Nasihat dari pegawai perubatan diperlukan untuk sebarang perubahan dos ubat.
- Sekiranya pesakit turut mengambil ubat stavudine dan mengalami kesesakan nafas, periksa pesakit kerana kemungkinan pesakit mengalami kesan *lactic acidosis.*
- Penjagaan sokongan seperti berikut perlu diberikan kepada pesakit yang mengalami loya dan muntah:-
    - Galakkan pesakit tersebut untuk meneruskan rawatan. Loya dan muntah kebiasaannya hanya berlaku dengan teruk pada permulaan rawatan sahaja.
    - Bahagikan pengambilan ubat supaya pesakit tidak perlu mengambil semua ubat pada masa yang sama. Isoniazid dan rifampicin boleh diambil pada waktu pagi dan ethambutol serta pyrazinamide boleh diambil pada waktu petang atau malam. Nasihat dari pegawai perubatan diperlukan untuk sebarang perubahan dos ubat.
    - Galakkan pesakit untuk makan makanan yang lembut seperti bubur sebelum mengambil ubat-ubatan tersebut.
    - Tingkatkan pengambilan air oleh pesakit bagi mengelakkan dehidrasi berlaku. Galakkan pesakit untuk minum minuman sedikit demi sedikit dengan kerap.

    - Metoclopromide (10 mg setiap lapan jam, atau 30-60 minit sebelum makan) boleh membantu mengurangkan kesan loya dan muntah.
    - Pesakit juga boleh mengambil ubat di waktu malam sebelum tidur bagi mengurangkan simptom kesan sampingan.

*Kesan loya dan muntah terjadi pada 50-75% pesakit yang mengalami gangguan fungsi hati. Semak keputusan ujian fungsi hati sekiranya perlu.

Cirit-birit berterusan

- Cirit-birit berterusan dalam jangkamasa yang lama mungkin disebabkan oleh PAS.
- Jika pesakit tersebut adalah pesakit HIV positif, kemungkinan ia disebabkan oleh jangkitan kronik tidak boleh diabaikan. Rawatan secara empirik boleh diberikan jika perlu.
- Penjagaan sokongan berikut perlu diberikan kepada pesakit yang mengalami cirit-birit berterusan:
    - Tingkatkan pengambilan air oleh pesakit bagi mengelakkan dehidrasi berlaku. Garam rehidrasi oral boleh diberikan jika terdapat kes cirit birit dengan kuantiti yang banyak.
    - Berikan nasihat tentang penjagaan bahagian rektal pesakit. Jenis makanan yang perlu diambil oleh pesakit juga boleh dicadangkan.
    - Rujuk kepada doktor sekiranya cirit birit berlanjutan dan jika terdapat simptom dehidrasi.

Peripheral Neuropathy

- Kebanyakan ubat TB dan ubat HIV boleh menyebabkan kerosakan saraf dan menyebabkan rasa terbakar atau kebas pada anggota badan seperti tangan dan kaki. Kesan tersebut berkemungkinan menjadi kekal dan berterusan walaupun ubat tersebut telah diberhentikan.
- Ia lebih kerap terjadi kepada pesakit yang mengambil ubat isoniazide dan levofloxacin (quinolone).
- Jika pesakit sedang mengambil stavudine, yang merupakan penyebab utama neuropati, tukarkan ubat tersebut kepada zidovudine.
- Jika cycloserine/terizidone disyaki sebagai penyebab neuropati, bincangkan risiko dan kebaikan mengurangkan dos atau menghentikan ubat-ubat ini dengan doktor yang merawat.

- Penjagaan sokongan seperti berikut perlu diberikan kepada pesakit yang mengalami *peripheral neuropaty:-*
    - Pastikan pesakit tersebut diberikan rawatan dengan tablet pyridoxine.

Kemurungan, kebimbangan atau psikosis

- Terdapat banyak sebab yang menyebabkan kebimbangan dan kemurungan berlaku kepada pesakit TB, termasuk masalah sosio-ekonomi.
- Jika pesakit adalah pesakit HIV yang dirawat dengan efavirenz, pertimbangkan untuk menukar rawatan kepada nevirapine.
- Kemurungan, kebimbangan atau psikosis yang teruk boleh disebabkan oleh terizidone atau cycloserine. Tanda-tanda serangan termasuk:
    - Serangan panik
    - Halusinasi
    - Paranoia
    - Koma
- Kesan psikosis biasanya akan bertambah baik apabila dos cycloserine dikurangkan. Hentikan cycloserine dengan serta-merta jika pesakit cuba untuk membahayakan diri sendiri atau orang sekeliling.
- Pengurangan dos cycloserine boleh meningkatakan risiko kegagalan rawatan. Perbincangan dengan dengan pakar perlu dilakukan.

Hipokalemia

Hipokalemia iaitu kekurangan garam potassium dalam badan boleh disebabkan oleh muntah, cirit-birit, ubat atau sebab yang lain.

- Tanda-tanda hipokalemia termasuk letih, kejang, kebas, *paresthesias,* lemah kaki, jantung berdebar-debar, rasa ingin tidur dan keliru. Hipokalemia biasa berlaku di kalangan pesakit yang tenat.
- Kandungan potassium perlu diperiksa secara berkala apabila memulakan sesuatu regimen.
- Berikan pesakit suplemen potassium dan magnesium secara oral sekiranya hipokalemia berlaku. Untuk kes yang teruk, penggantian secara intervena mungkin diperlukan.

Reaksi Hipersensitiviti

- Kegatalan atau ruam yang ringan boleh dirawat menggunakan rawatan antihistamine.
- Ruam di seluruh badan dengan *mucosal involvement* atau disertai dengan demam melebihi 3 hari memerlukan pemeriksaan doktor pada kadar segera.
- Ruam *petechial* mungkin disebabkan oleh *thrombocytopenia* di kalangan pesakit yang dirawat menggunakan rifampicin.

Hepatotoksiti[11]

- Hepatotoksiti adalah salah satu kesan sampingan yang biasa terjadi di kalangan pesakit yang menerima rawatan anti-TB.
- Risiko hepatotoksiti bergantung kepada beberapa faktor seperti umur, jantina (wanita lebih berisiko), tahap nutrisi, pengambilan alkohol dan penyakit-penyakit lain.
- Bagi mengurangkan risiko, status pengambilan alkohol, nutrisi, fungsi hati dan pengambilan dadah pesakit perlu diketahui sebelum rawatan diberikan.
- 50 – 75% pesakit yang mengalami hepatotoksiti akan mengalami loya dan muntah.
- 10% pesakit mengalami demam dan 5% pesakit akan mengalami ruam di badan. Jaundis hanya akan dapat dikesan apabila hepatotoksiti menjadi teruk.
- Pesakit perlu dinasihatkan untuk berjumpa doktor sekiranya mengalami simptom-simptom tersebut.

[11] Vidyasagar Ramappa and Guruprasad P. Aithal. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. J Clin Exp Hepatol. 2013 Mar; 3(1): 37–49.

MDR-TB

Insiden dan prevelan MDR dan *Extensively drug-resistant* TB (XDR-TB) semakin meningkat di seluruh dunia termasuk di Malaysia. Peningkatan kes MDR TB meningkat dari 0.3% pada tahun 2005 ke 1.3% pada tahun 2011 di Malaysia[13]. Kes MDR TB akan menyebabkan risiko kematian (*mortality*) akibat daripada kes jangkitan meningkat.

Berikut adalah beberapa definisi terminologi yang berkaitan dengan MDR-TB:-

1. *Monodrug resistance* – kerintangan terhadap satu ubat rawatan anti-TB *first-line.*
2. *Polydrug resistance* – kerintangan terhadap 2 atau lebih ubat anti-TB *first-line,* selain isoniazid dan rifampicin.
3. *Multidrug resistance* – kerintangan terhadap sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampicin.
4. *Extensively drug resistance* (XDR) – MDR TB dengan kerintangan terhadap sekurang-kurangnya satu ubat injeksi second line rawatan tb dan mana-mana fluoroquinolone.
5. *Extremely/Total drug resistance* – kerintangan terhadap semua ubat *first line* dan *second line.*
6. Rifampicin resistance (RR) - kerintangan terhadap rifampicin (yang dikenalpasti melalui cara *phenotypic* atau *genotypic*) dengan atau tanpa kerintangan terhadap ubat anti-TB yang lain. Jenis kerintangan ini termasuklah segala jenis *mono-resistance, poly-resistance,* MDR atau XDR.

Pesakit MDR-TB akan memerlukan rawatan regimen rawatan yang lebih rumit berbanding rawatan biasa. Bilangan ubat MDR-TB *second-line* adalah lebih banyak daripada ubat anti-TB *first-line,* dan perlu diambil untuk jangkamasa yang lebih lama, iaitu sekurang-kurangnya 20 bulan. Pesakit juga berisiko mengalami lebih banyak kesan sampingan daripada ubat ini berbanding ubat TB biasa.

Contoh rawatan standard MDR TB yang dicadangkan adalah:

- Mengandungi 4 jenis ubat TB *second line* yang berkemungkinan tinggi untuk berkesan pada fasa intensif
- Rejim patut mengandungi
    - Fluoroquinolone
    - Agen Parenteral (aminoglycosides)
    - Ethionamide
    - Cycloserine atau PAS (sekiranya cycloserine tidak boleh digunakan)
    - Pyrazinamide
- Hanya fluoroquinolone generasi baru (seperti levofloxacin dan moxifloxacin) patut digunakan
- Rawatan bagi MDR TB perlu dibekalkan melalui DOT sahaja

[13] Sistem Maklumat TB KKM, 2011

Meningkatkan Kepatuhan Pesakit

Kepatuhan pesakit merupakan elemen terpenting dalam memastikan kejayaan rawatan penyakit TB. Berikut adalah antara cara-cara meningkatkan kepatuhan pesakit.

1. Pastikan pesakit atau penjaga tahu dan peka tentang penyakit TB dan rawatan yang diperlukan.
2. Pastikan pesakit atau penjaga tahu dos ubat anti-TB yang perlu diambil.
3. Pastikan pesakit atau penjaga maklum tentang DOTS *(Directly Observed Therapy, Short Course)* dan mematuhi rawatan DOTS.
4. Sediakan jadual pengambilan ubat anti-TB pada masa yang sama setiap hari, mengikut kaedah administrasi yang betul, dan pastikan pesakit dan penjaga mematuhi jadual tersebut.
5. Sekiranya pesakit kurang faham tentang penyakit TB, kerintangan ubat, atau hal-hal berkaitan TB, pastikan pesakit bertanya kepada doktor, pegawai farmasi, atau jururawat untuk mendapatkan penerangan yang lebih lanjut.
6. Ahli keluarga, dan orang yang rapat dengan pesakit perlu sentiasa memberi pesakit sokongan untuk meneruskan dan menghabiskan rawatan penyakit TB, serta memastikan pesakit patuh kepada rawatan.
7. Pesakit perlu diingatkan bahawa penyakit TB boleh dirawat sepenuhnya sekiranya ubat TB diambil mengikut dos yang betul dan untuk jangka masa secukupnya.
8. Pesakit perlu diingatkan tentang tanggungjawab untuk tidak menyebarkan penyakit TB kepada orang sekeliling.
9. Hanya ubat TB boleh mengubati penyakit TB. Jangan memberhentikan ubat TB dan mengambil ubat tradisional, semula jadi, atau jamu untuk mengubati penyakit TB. Ubat dan bahan begini tidak diluluskan untuk mengubati penyakit TB, dan boleh membahayakan pesakit, dan menjadikan keadaan pesakit lebih sukar untuk dirawat.
10. Pastikan pesakit mematuhi temu janji dengan doktor dan temu janji untuk mengambil darah, kahak, dan x-ray dada, untuk memastikan rawatan yang diberi berkesan.

Rawatan anti-TB Bagi Pesakit HIV

1. Keutamaan pertama untuk pesakit yang menghidap penyakit TB/HIV adalah untuk memulakan rawatan ubat anti-TB , diikuti antibiotik co-trimoxazole dan rawatan antiretroviral (ART).
2. Rawatan ubat anti-TB dalam pesakit HIV mengikuti prinsip-prinsip yang sama seperti dalam pesakit HIV negatif
3. Dos harian perlu ditawarkan dalam fasa intensif dan fasa *maintenance* anti-TB
4. Tempoh minimum rawatan ubat anti-TB di kalangan orang dewasa yang dijangkiti HIV ialah: -
   a. Enam bulan untuk TB *pulmonary*.
   b. Enam hingga 12 bulan untuk TB *extrapulmonary* .
5. Semua pesakit TB/HIV perlu dimulakan antibiotik co-trimoxazole dan diberikan sepanjang tempoh rawatan TB. Co- trimoxazole dapat mengurangkan mortaliti dan morbiditi di kalangan pesakit TB/HIV dengan ketara.
6. Terapi antiretroviral (ART) harus dimulakan untuk semua pesakit HIV dengan penyakit TB aktif tanpa mengira bilangan sel CD4.
7. Barisan pertama regimen ART yang disyorkan untuk pesakit TB/HIV adalah seperti berikut :

NRTI	NNRTI
Zidovudine (azt)/lamivudine (3tc) atau Tenofovir (tdf) /Emtricitabine (ftc)	Efavirenz

8. Pemilihan ubat ART *first-line* yang boleh digabungkan dengan ubat anti-TB adalah berdasarkan interaksi dengan ubat anti-TB yang paling minima.
9. Bagi pesakit yang tidak sesuai dengan ubat EFV atau mempunyai kontraindikasi dengan rawatan tersebut, ubat antiretroviral nevirapine boleh digunakan tetapi dengan tidak mengaplikasikan '*lead-in dose*' (terus dimulakan dengan nevirapine 200mg BD)
   *'*Lead-in dose*' = 200mg OD x 2/52, kemudian 200mg BD
10. Walaubagaimanapun, sekiranya pesakit sudah mendapat rawatan ART berasaskan nevirapine ketika didiagnos dengan penyakit TB, rawatan tersebut boleh diteruskan dengan syarat pemantauan ketat terhadap fungsi hati (LFT) dilakukan.
11. *Integrase inhibitor* seperti Raltegravir juga boleh digunakan untuk menggantikan efavirenz sekiranya pesakit tidak sesuai atau mempunyai kontraindikasi untuk efavirenz / nevirapine .

Walaubagaimanapun, dos untuk raltegravir dalam rawatan yang mengandungi rifampicin adalah 800mg BD. (dos biasa: 400mg BD)

12. Bagi individu yang memerlukan rawatan TB dan memerlukan regimen ART yang mengandungi *Protease Inhibitor* (PI), rifampicin TIDAK boleh digunakan.
13. Ini adalah kerana rifampicin (*potent inducer*) akan mengurangkan paras ubat PIs sebanyak 70 hingga 80% yang boleh menyebabkan kegagalan rawatan ubat HAART. Rifampicin boleh digantikan dengan rifabutin pada dos 150mg sekali sehari.
14. Bagi sebahagian pesakit, pertukaran dari regimen berasaskan rifampicin kepada regimen berasaskan rifabutin adalah perlu sekiranya HAART dimulakan sebelum rawatan anti-TB selesai. Walaubagaimanapun harus diingat potensi rifampicin sebagai pemangkin CYP450 akan berterusan sehingga sekurang-kurangnya dua minggu selepas rawatan rifampicin dihentikan.
15. Apabila rawatan NNRTI atau PI dimulakan, tempoh dua minggu "*wash out*" adalah digalakkan di antara dos terakhir rifampicin dan dos pertama NNRTI atau PI bagi mengurangkan kesan aktif rifampicin.

Memulakan Rawatan anti-TB Bagi Pesakit HIV/TB (*coinfected*)

1. Bagi pesakit yang mempunyai sel CD4 <50 sel-sel / mm3 , mulakan HAART dalam tempoh dua minggu selepas memulakan terapi anti-TB (Gred 1A).

2. Bagi pesakit yang mempunyai bilangan sel CD4 > 50 sel-sel / mm3 tetapi berada dalam tahap penyakit yang teruk (skor Karnofsky rendah, indeks jisim badan yang rendah , hemoglobin rendah, albumin rendah, kerosakan sistem organ, atau tahap penyakit) , ART harus dimulakan dalam tempoh dua hingga empat minggu fasa intensif. (Gred 2A).

3. Bagi pesakit yang mempunyai bilangan sel CD4 > 50 sel-sel / mm3 dan tahap penyakit tidak kritikal, mulakan HAART dalam fasa penyelenggaraan anti-TB . (Gred 2A)

Rawatan anti-TB Bagi Pesakit yang Mengandung atau Menyusukan Anak

1. Seorang wanita hamil perlu dinasihati bahawa kejayaan rawatan TB adalah penting untuk kelahiran anak yang selamat.
2. **Selain streptomycin,** ubat anti-TB *first-line* adalah selamat untuk digunakan semasa kehamilan. Streptomycin adalah *ototoxic* kepada janin dan tidak boleh digunakan semasa mengandung.
3. Wanita yang menyusu dan menghidap TB mesti menerima rawatan penuh anti-TB. Ini adalah kerana rawatan yang digunakan dengan betul dan tepat pada masanya adalah cara terbaik untuk mengelakkan penyebaran kuman TB kepada bayi.
4. Penyusuan susu ibu perlu digalakkan bagi wanita yang dirawat dengan ubat anti-TB kerana kepekatan ubat dalam susu ibu terlalu kecil untuk mengakibatkan kesan sampingan atau toksik kepada bayi yang baru lahir.
5. Suplemen pyridoxine adalah disyorkan untuk semua wanita hamil atau yang menyusukan anak yang mengambil ubat isoniazid.
6. Ubat anti-TB *scond-line* yang perlu dielakkan di kalangan wanita hamil adalah seperti berikut:
   a. Kanamycin
   b. Amikacin
   c. Capreomycin
   d. Fluoroquinolones
   e. Etonamide
7. Wanita yang di sedang di rawat untuk *drug resistant* TB perlu menerima kaunseling mengenai risiko ubat anti-TB yang di ketahui dan tidak diketahui kepada janin.

Rawatan anti-TB Bagi Pesakit yang Mengalami Kegagalan Fungsi Buah Pinggang

1. Ethambutol dan metabolit pyrazinamide mengalami proses perkumuhan utama melalui buah pinggang. Oleh yang demikian, pengubahsuaian frekuensi ubat ethambutol dan pyrazinamide perlu dilakukan dengan memberi kedua-dua ubat ini tiga kali seminggu sahaja.
2. Semua empat ubat anti TB barisan pertama boleh diberikan selepas hemodialisis bagi memudahkan proses pemberian ubat secara DOT.
3. Streptomycin harus dielakkan untuk pesakit TB yang mempunyai kegagalan buah pinggang kerana pesakit berisiko tinggi mengalami kesan sampingan *otoxicity* dan *nephrotoxicity.*
4. Sekiranya streptomycin perlu digunakan, dos 15 mg/kg, 2 atau 3 kali seminggu, dengan maksimum 1 gram per dos adalah disarankan, dan kesan sampingan perlu dipantau.
5. Isoniazid dan rifampicin mengalami proses perkumuhan utama melalui *biliary excretion.* Pertukaran dos tidak diperlukan untuk pesakit yang mengalami kegagalan atau ketidakstabilan fungsi buah pinggang.

Ubat	Dos dan kekerapan bagi pesakit dengan CrCl<30ml/min atau pesakit yang menjalani hemodialisis
Isoniazid	Tiada perubahan
Rifampicin	Tiada perubahan
Pyrazinamide	25 - 35 mg/kg (*ideal body weight*)/dos 3 kali seminggu (Dos maksimum: 2.5 g/dos)
Ethambutol	15 - 25 mg/kg (*ideal body weight*)/dos 3 kali seminggu (Dos maksimum: 1.6 g/dos)
Strepromycin	12 – 15 mg/kg/dos IV/IM 3 kali seminggu (Dos maksimum: 1.5 g/dos)
Cycloserine	250 mg sekali sehari atau 500mg/dos 3 kali seminggu
Ethionamide	250 mg – 500 mg /dos sekali sehari
Amikacin/kanamycin	12 – 15 mg/kg/dos (*ideal body weight*) IV/IM 3 kali seminggu (Dos maksimum: 1.5 g/dos)
Capreomycin	12 – 15 mg/kg/dos (*ideal body weight*) IV/IM 3 kali seminggu (Dos maksimum: 1 g/dos)
Para-aminosalicylic Acid (PAS)	4 g/dos 2 kali sehari
Levofloxacin	750 – 1000 mg/dos 3 kali seminggu
Moxifloxacin	400 mg sekali sehari

Pengubahsuaian dos Ubat anti-TB bagi Pesakit yang Mempunya Kegagalan Buah Pinggang

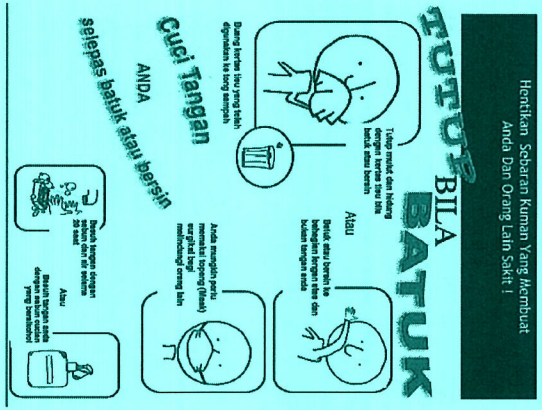
Rawatan anti-TB Bagi Pesakit yang Mengalami Kegagalan Fungsi Hati

1. Pesakit dengan syarat-syarat berikut boleh menerima regimen TB biasa sekiranya tidak mempunyai bukti wujud penyakit hati kronik seperti:
   a. Hepatitis
   b. Sejarah hepatitis akut
   c. Pengambilan alkohol
2. Walau bagaimanapun, risiko hepatotoksik kepada ubat anti-TB adalah lebih tinggi di kalangan pesakit ini.
3. Bagi pesakit yang mempunyai kegagalan atau fungsi hati tidak stabil, ujian fungsi hati (*liver function test*) harus dilakukan pada permulaan rawatan. Sekiranya, serum alanine aminotransferase (ALT) adalah melebihi julat ALT yang normal sebanyak 3 kali ganda atau lebih (ULT – *Upper limit of* normal) sebelum rawatan, regimen berikut perlu dipertimbangkan:
   a. Rejimen yang dicadangkan termasuk:
      i. Dua ubat hepatotoksik (bukan tiga dalam regimen standard)
         1. 9 bulan isoniazid dan rifampicin , ditambah ethambutol
         2. 2 bulan isoniazid , rifampicin , streptomycin dan ethambutol , diikuti oleh 6 bulan isoniazid dan rifampicin
         3. 6-9bulan rifampicin, pyrazinamide dan ethambutol .
      ii. Satu ubat hepatotoksik:
         1. 2 bulan isoniazid, ethambutol dan streptomycin , diikuti dengan 10 bulan isoniazid dan ethambutol .
      iii. Tiada ubat hepatotoksik:
         1. 18-24 bulan streptomycin , ethambutol dan fluoroquinolone *

   *Antibiotik fluoroquinolone yang terbaru seperti moxifloxacin and levofloxacin adalah disarankan.

4. Pemantauan berkala enzim hati harus dilakukan untuk pesakit yang dimulakan dengan rawatan anti-TB dan mempunyai masalah hati yang kronik.

Lampiran 1[14]



Lampiran 2

Maklumat ubat-ubatan dalam rawatan TB. Diambil dari Malaysia Clinical Practice Guidelines: Management of Tuberculosis (3rd Edition), 2012.

[14] Malaysia Clinical Practice Guidelines: Management of Tuberculosis (2012)

SUGGESTED FIRST-LINE ANTITB MEDICATION DOSAGES & SIDE EFFECTS

Drug	Recommended Dose						Common Side Effects	Drug-Drug Interactions	AntiTB & HAART Concern
	Adult				Paediatric				
	Daily		3 Times Per Week		Daily				
	Dose (Range) in mg/kg body weight)	Max. Dose in mg	Dose (Range) in mg/kg body weight	Max. Dose in mg	Dose (Range) in mg/kg body weight	Max. Dose in mg			
Isoniazid*	5 (4 – 6)	300	10 (8 – 12)	900	10 (10 – 15)	300	Skin rash, jaundice, hepatitis, anorexia, nausea, abdominal pain, burning, numbness or tingling sensation in the hands or feet	• Reduction in phenytoin & diazepam levels • Increase the toxicity of carbamazepine, benzodiazepines, paracetamol, serotonergic antidepressants, warfarin & theophylline	Care is needed when taking with HAART medications that can cause peripheral neuropathy, particularly stavudine (d4T) & didanosine (ddI)
Rifampicin	10 (8 – 12)	600	10 (8 – 12)	600	15 (10 – 20)	600	Skin rash, jaundice, hepatitis, anorexia, nausea, abdominal pain, orange or red urine, flu syndrome (fever, chills, malaise, headache, bone pain)	Reduction in plasma level of: - anti-infectives - hormone therapy, including ethinylestradiol, norethindrone, tamoxifen, levothyroxine - methadone - warfarin - cyclosporine - corticosteroid - anticonvulsants	• Reduces levels of protease inhibitors & NNRTIs in the blood.

Drug	Recommended Dose						Common Side Effects	Drug-Drug Interactions	AntiTB & HAART Concern
	Adult				Paediatric				
	Daily		3 Times Per Week		Daily				
	Dose (Range) in mg/kg body weight)	Max. Dose in mg	Dose (Range) in mg/kg body weight	Max. Dose in mg	Dose (Range) in mg/kg body weight	Max. Dose in mg			
								- cardiovascular agents - HMG-CoA reductase inhibitors - antipsychotics - azole antifungal drug	
Pyrazina-mide	25 (20 – 30)	2000	35 (30 – 40)	3000	35 (30 – 40)	2000	Skin rash, jaundice, hepatitis, anorexia, nausea, abdominal pain & joint pains	Excretion may be blocked by probenecid	Should be taken two hours before didanosine (ddI)
Ethambu-tol	15 (15 – 20)	1600	30 (25 – 35)	2400	20 (15 – 25)	1000	Visual impairment	Absorption delayed or reduced by aluminium hydroxide	-
Strepto-mycin	15 (12 – 18) 10 mg/kg for >60 years old	1000 750 for >60 years old	15 (12 –18) 10 mg/kg for >60 years old	1500 1000 for >60 years old	-	-	Skin rash , deafness (no wax on otoscopy), dizziness (vertigo & nystagmus), decreased urine output	May increase ototoxicity & nephrotoxicity when use with: – aminoglycoside – amphotericin B – cephalosporins – cyclosporin – cisplatin – furosemide – vancomycin	-

* Pyridoxine 10 - 20 mg need to be added when isoniazid is prescribed

SUGGESTED SECOND-LINE ANTITB MEDICATION DOSAGES & SIDE EFFECTS

Drug	Adult			Paediatric			Common Side Effects	Drug-drug Interactions
	Daily Dose (mg/kg body weight)	Max. Dose (mg)	Frequency	Daily Dose (mg/kg body weight)	Max. Dose (mg)	Frequency		
Kanamycin	15 – 20	1000	Daily	15 – 30	1000	Daily	Nephrotoxicity, peripheral neuropathy, rash, auditory damage	- Loop diuretic (increase auditory ototoxicity) - Non-depolarising muscle relaxants (respiratory depression) - Nephrotoxic agents (additive nephrotoxicity)
Amikacin	15 – 20	1000	Daily	15 – 22.5	1000	Daily		
Capreomycin	15 – 20	1000	Daily	15 – 30	1000	Daily	Nephrotoxicity, tubular dysfunction, azotaemia, proteinuria, urticaria or maculopapular rash	- Non-depolarising muscle relaxants (respiratory depression) - Nephrotoxic agents (additive nephrotoxicity)
Cycloserine*	15 – 20	1000	Twice daily	10 – 20	1000	Daily/ Twice daily	Neurological and psychiatric disturbances including headaches, irritability, sleep disturbances, aggression and tremors, gum inflammation, pale skin, depression, confusion, dizziness, restlessness, anxiety, nightmares, severe headache, drowsiness.	- Ethionamide and isoniazid (additive nervous system side effects) - Phenytoin (may increase cycloserine level)

* All patients receiving cycloserine should be given 50 mg pyridoxine for every 250 mg of cycloserine.

Drug	Adult			Paediatric			Common Side Effects	Drug-drug Interactions
	Daily Dose (mg/kg body weight)	Max. Dose (mg)	Frequency	Daily Dose (mg/kg body weight)	Max. Dose (mg)	Frequency		
Ethionamide	15 – 20	1000	Daily	15 – 20	1000	Twice daily	Severe gastrointestinal intolerance, psychotic disturbance, neurotoxicity, gynecomastia	- Cycloserine (increase neurotoxicity) - PAS (increase liver toxicity)
p-aminosalicylic acid (PAS)	150	12000	2 - 3 equally divided doses	200 - 300	12000	3 – 4 equally divided doses	Gastrointestinal intolerance, careful use in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency.	- Ethionamide (increase risk of hypothyroidism)
Clofazimine	100 – 300 mg daily (not in mg/kg)	300	Daily	Safety and efficacy not established	-	-	Ichthyosis, dry skin; pink to brownish-black discolouration of skin, cornea, retina and urine; anorexia, abdominal pain	- Rifampicin (decrease absorption rate) - Isoniazid (increase clofazimine serum concentration)
Ofloxacin	15 – 20	1000	Twice daily (common dose is 400 mg twice daily)	15 – 20	800	Twice daily	Gastrointestinal intolerance, headache, malaise, insomnia, restlessness, dizziness, allergic reactions, diarrhoea, photosensitivity	- Should not be given to patients receiving class Ia antiarrhythmic drugs (such as quinidine and procainamide) or Class III antiarrhythmics (such as amiodarone and sotalol) - Antacids (decrease absorption and loss of therapeutic efficacy)
Levofloxacin	7.5 – 10	1000	Daily (common dose is 750 mg daily	7.5 – 10	750	Daily		
Moxifloxacin	7.5 – 10	400	Daily	7.5 – 10	400	Daily		

HAART – Refer to Ministry of Health Malaysia. Guidelines for the Management of Adult HIV Infection with Antiretroviral Therapy.Putrajaya: Ministry of Health, 2011

Sources:
1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines Fourth Edition. Geneva: WHO; 2010
2. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 Update. Geneva: WHO; 2011
3. Drugs, diseases & procedures. Medscape Reference. Available at http://www.eMedicine.medscape.com

Lampiran 3

WHO recommended grouping of anti-TB drugs (WHO 2014)

Group name	Anti-TB agent	Abbreviation
Group 1. First-line oral agents	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide Rifabutin Rifapentine[a]	H R E Z Rfb Rpt
Group 2. Injectable anti-TB drugs	Streptomycin[b] Kanamycin Amikacin Capreomycin	S Km Am Cm
Group 3. Fluoroquinolones (FQs)	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin[c]	Lfx Mfx Gfx
Group 4. Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs	Ethionamide Prothionamide Cycloserine Terizidone[e] Para-aminosalicylic acid Para-aminosalicylate sodium	Eto Pto Cs Trd PAS PAS-Na
Group 5. Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long term safety in the treatment of drug resistant TB	Bedaquiline Delamanid Linezolid Clofazimine Amoxicillin/ clavulanate Imipenem/cilastatin[f] Meropenem[f] High-dose isoniazid Thioacetazone[g] Clarithromycin[g]	Bdq Dlm Lzd Cfz Amx/Clv Ipm/Cln Mpm High dose H T Clr

[a] Rifabutin and Rifapentine have similar microbiological activity as rifampicin. Rifabutin is not on the *WHO list of essential medicines*, however it has been added here as it is used routinely in patients on protease inhibitors in many settings. Rifapentine is part of a latent TB infection and active TB treatment in some countries but to date is not part of any WHO endorsed treatment regimens.
[b] There are high rates of streptomycin resistance in strains of MDR-TB; therefore, streptomycin is not considered a second-line anti-TB injectable agent.
[c] Gatifloxacin can have "life threatening" side effects including serious diabetes (dysglycaemia). The drug has been removed from the formula of a number of countries. Safer alternatives are discussed below in the section of Group 5 drugs.
[d] Ofloxacin is considered a weaker agent with less activity against TB than other fluoroquinolones and has been removed as a choice in Group 3 drugs).
[e] Terizidone has limited programme data and effectiveness data as compared to cycloserine.
[f] Clavulanate (Clv) is recommended as an adjunctive agent to imipenem/cilastatin and meropenem.
[g] Limited data on the role of thioacetazone and clarithromycin in MDR-TB treatment has resulted in many experts not including these drugs as options for Group 5.

Lampiran 4

Steps to build a regimen for drug-resistant TB treatment.

	Drug Group	Name of Drugs	Remark
Step 1	Choose an injectable (Group 2)	Kanamycin Amikacin Capreomycin*	Choose a drug based on DST and treatment history. Streptomycin is generally not used because of high rates of resistance in patients with MDR-TB.
Step 2	Choose a higher generation fluoroquinolone (Group 3)	Levofloxacin Moxifloxacin	Use a later generation fluoroquinolone. If levofloxacin (or ofloxacin) resistance is documented, use moxifloxacin. Avoid moxifloxacin if possible when using bedaquiline
Step 3	Add Group 4 drugs	Ethionamide/prothionamide Cycloserine/terizidone Para-aminosalicylic acid (PAS)*	Add two or more Group 4 drugs until there are at least four second-line anti-TB drugs likely to be effective. Ethionamide/ prothionamide is considered the most effective Group 4 drug. Consider treatment history, side-effect profile, and cost. DST is not considered reliable for the drugs in this group.
Step 4	Add Group 1 drugs	Pyrazinamide Ethambutol	Pyrazinamide is routinely added in most regimens; ethambutol can be added if the criteria for an effective drug are met. If isoniazid is unknown or pending it can be added to the regimen until DST results become available,
Step 5	Add Group 5 drugs	Bedaquiline Linezolid Clofazimine Amoxicillin/clavulanate Imipenem/cilastatin plus clavulanate Meropenem plus clavulanate High-dose isoniazid Clarithromycin Thioacetazone*	Consider adding Group 5 drugs if four second-line anti-TB drugs are not likely to be effective from Groups 2–4. If drugs are needed from this group, it is recommended to add two or more. DST is not standardized for the drugs in this group.

* drug required import permit

Recommendation The intensive phase of MDR-TB treatment should consist of at least four second-line anti-TB drugs that are likely to be effective (including an injectable anti-TB drug), as well as pyrazinamide.

- In the treatment of patients with MDR-TB, regimens should include at least pyrazinamide, a later generation fluoroquinolone, a parenteral agent, ethionamide (or prothionamide), and either cycloserine or PAS (p-aminosalicylic acid) if cycloserine cannot be used.