

EFIKASI, KEAMANAN, EFISIENSI BIAYA PENGGUNAAN REJIMEN BEDAQUILIN, PRETOMANID, DAN LINEZOLID (BPAL) DALAM PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT GANDA

Widya Naftalia Wijasa^{1,2}, Dedi Suyatno², Melisa Intan Barliana³, Ivan Surya Pradipta^{3,4*}

¹ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

² Instalasi Farmasi Rumah Sakit, RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, Jawa Barat

³ Departemen/KSM Farmakologi Klinik, RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, Jawa Barat

⁴ Kelompok Studi Penggunaan Obat dan Farmakoepidemiologi, Pusat Unggulan Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Bandung

⁵ Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

ABSTRAK

Kejadian tuberkulosis resisten obat ganda (TB-ROG) merupakan salah satu faktor utama kegagalan dalam penanganan tuberkulosis (TB). Pada tahun 2020 terdapat pedoman baru pengobatan TB-ROG yang menggunakan rejimen bedaquilin, pretomanid, dan linezolid (BPAL). Rejimen tersebut memiliki komposisi obat yang lebih sederhana dan lebih singkat. Namun, informasi mengenai efikasi, keamanan dan efisiensi biaya belum banyak tersosialisasikan secara luas. Tujuan dari review naratif ini adalah untuk mendeskripsikan efikasi, keamanan, dan efisiensi biaya pemberian rejimen BPAL pada pengobatan TB-ROG yang dapat bermanfaat untuk strategi pengobatan pada pasien TB-ROG. Studi review naratif ini dilakukan dengan mengacu pada berbagai referensi yang terfokus pada penggunaan rejimen BPAL. Mesin pencarian yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain pubmed dan google scholar pada periode 2018-2023. Berdasarkan penelusuran, diperoleh 5 artikel yang disertakan dalam tinjauan naratif ini. Penggunaan rejimen BPAL dengan atau tanpa variasi dosis dan lama pemberian obat linezolid pada pengobatan TB-ROG, memiliki keberhasilan pengobatannya yang tinggi dengan efektifitas sebesar 84 – 93 %. Reaksi obat yang tidak dikehendaki telah dilaporkan setelah penggunaan rejimen BPAL. Beberapa diantaranya terkait dengan penggunaan linezolid, yaitu kejadian neuropati perifer, myelosupresi, neuritis optik, dan lainnya terkait dengan penggunaan bedaquilin dan pretomanid, yaitu kejadian perpanjangan interval QT jantung dan hepatotoksitas. Studi mengenai efisiensi biaya pengobatan menunjukkan penggunaan rejimen BPAL hasilnya jauh lebih murah 57% dibandingkan dengan rejimen konvensional. Studi ini menyimpulkan bahwa rejimen BPAL memberikan keberhasilan pengobatan selama 26 minggu dengan beberapa kejadian ROTD yang perlu diperhatikan. Selain itu, rejimen BPAL dapat menekan pembiayaan pengobatan langsung dibandingkan rejimen konvensional.

Kata Kunci :
tuberkulosis, BPAL,
efikasi, keamanan,
efisiensi biaya.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).¹ Pada tahun 2021, 10.6 juta orang menderita TB dan sekitar 1.6 juta orang meninggal karena TB.² Menurut data dashboard TB Indonesia tahun 2023, estimasi kasus TB di Indonesia pada tahun 2021 adalah sebesar 969.000 kasus, diantaranya terdiri dari kasus terkonfirmasi TB resisten obat ganda (TB-ROG)/TB resisten rifampisin (RR) sebesar 12.531 kasus. Prevalensi untuk kasus TB-ROG/TB-RR yang telah mendapat pengobatan berada pada angka 8.089 kasus sehingga enrollment rate hanya mencapai 66%.³

TB-ROG saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan global.² Penatalaksanaan TB-ROG jauh lebih rumit jika dibandingkan dengan TB sensitif, hal ini dikarenakan rejimen yang digunakan pada pengobatan TB-ROG jauh lebih kompleks dan lebih lama.⁴ Terapi TB sensitif membutuhkan empat macam OAT lini pertama dan waktu sekitar enam bulan, sedangkan terapi pada TB-ROG menggunakan setidaknya lima OAT lini kedua dan

membutuhkan waktu yang lebih lama yaitu 18 sampai 24 bulan.⁵

Terapi TB-ROG yang kompleks dan lebih lama ini sering dihubungkan dengan kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD).⁶⁻⁸ Kejadian ROTD yang terjadi dapat menurunkan kualitas hidup pasien, karena selama mengalami kejadian ROTD pasien menghabiskan lebih banyak tenaga, waktu, dan biaya dalam pengobatannya. Kondisi ini kemudian berpotensi mempengaruhi keyakinan dan perilaku pasien sehingga menyebabkan resiko ketidakpatuhan dalam pengobatan dan masalah biaya pengobatan yang besar.⁹ Pemilihan terapi yang lebih aman, lebih baik, dan lebih singkat untuk pengobatan TB-ROG (TB-MDR dan TB-XDR) merupakan kebutuhan yang mendesak dalam mencapai keberhasilan pengobatan TB-ROG.¹⁰

American Thoracic Society (ATS), pusat pengendalian dan pencegahan penyakit Amerika Serikat, European Respiratory Society (ERS), dan Infectious Diseases Society of America (IDSA) bersama-sama mengembangkan rejimen baru

Masuk 14-11-2023
Revisi 24-11-2023
Diterima 06-12-2023

DOI: 10.20956/mff.v26i2.31781

Korespondensi
Ivan Surya Pradipta
ivanpradipta@unpad.ac.id

Copyright
© 2023 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas Farmasi ·
Makassar

Diterbitkan tanggal
30 Desember 2023

Dapat Diakses Daring Pada:
<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>

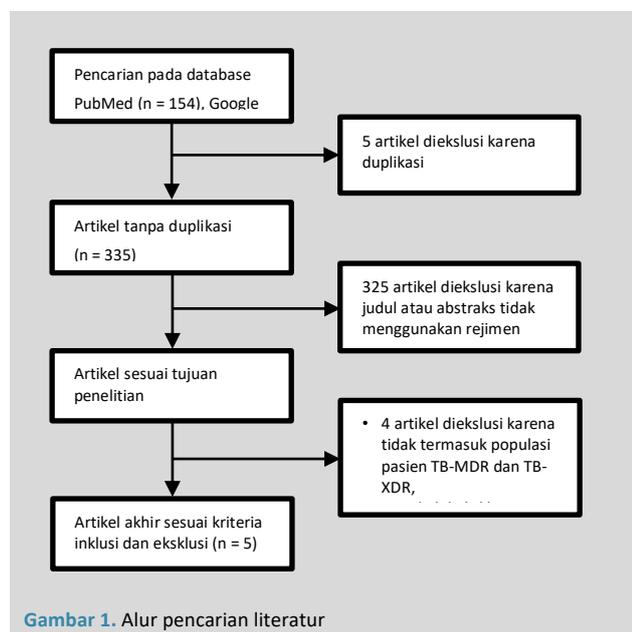


pada pengobatan TB-ROG.11 Salah satu rejimen yang saat ini sedang dikembangkan adalah rejimen bedaquilin (Bdq), pretomanid (Pa), dan linezolid (Lzd) atau BPAL.6 Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat pada Agustus 2019 menyetujui pemberian rejimen BPAL sebagai rejimen yang diberikan selama enam bulan atau 26 bulan kepada pasien TB yang tidak toleran terhadap pengobatan TB atau TB yang tidak responsif pengobatan TB, serta TB yang resisten terhadap obat secara ekstensif.6

Dosis yang direkomendasikan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dalam rejimen BPAL pada orang dewasa adalah sebagai berikut: (1) Pretomanid 200 mg diberikan secara oral sekali sehari selama 26 minggu. (2) Bedaquilin 400 mg diberikan secara oral sekali sehari selama 2 minggu, diikuti oleh 200 mg diberikan secara oral 3 kali seminggu selama 24 minggu, dengan jeda setidaknya 48 jam antara dosisnya. (3) Linezolid 1200 mg setiap hari dan kelanjutan 600 mg atau pengurangan hingga 300 mg setiap hari selama 26 minggu sesuai dengan tolerabilitas pasien.6

Penggunaan rejimen BPAL untuk pengobatan TB-ROG ini menjadi lebih sederhana dan lebih singkat namun memberikan efektifitas yang tinggi.6 Pengurangan jumlah item dan durasi pengobatan dari 20 bulan menjadi 6 bulan berpotensi meningkatkan kenyamanan pasien, keberhasilan pengobatan pasien, mengurangi resiko terjadinya ROTD, dan menghemat biaya pengobatan.11 Namun, informasi mengenai efikasi, keamanan dan beban biaya belum banyak tersosialisasikan secara luas. Berdasarkan hal tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efikasi, keamanan, dan efisiensi biaya dari pemberian rejimen BPAL pada pengobatan TB-ROG.

METODE



Studi tinjauan naratif ini dikembangkan dari database elektronik PubMed dan Google Scholar dengan periode artikel 2018-2023. Pencarian artikel pada studi tinjauan naratif ini dilakukan tanggal 15 Juni 2023, dengan menggunakan kata kunci pencarian: "Tuberculosis", "Antitubercular Agents", "efficacy", "safety", "BPAL" dan "economic evaluation". Kriteria inklusi yang digunakan dalam tinjauan naratif ini yaitu: (1) Artikel yang dipublikasikan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir, (2) Tersedia dalam teks lengkap menggunakan Bahasa Inggris, (3) Dikategorikan sebagai penelitian asli, (4) Pasien TB-ROG (TB-MDR dan TB-XDR). Sedangkan kriteria eksklusi adalah: (1) Literatur yang berupa review, editorial, letter dan correspondence, (2) Studi pada

hewan (uji praklinis). Artikel yang terpilih kemudian dirangkum dan selanjutnya diinterpretasikan dalam bentuk narasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi efikasi, keamanan dan efisiensi biaya rejimen BPAL pada pengobatan TB-ROG, yang meliputi pasien TB-MDR dan TB-XDR. Pencarian literatur pada tinjauan naratif ini diperoleh 154 artikel dari PubMed dan 186 artikel dari google scholar, dimana hanya terdapat lima artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi Gambar 1. Pada tinjauan naratif ini terdapat dua artikel (clinical trial) yang membahas tentang efikasi rejimen BPAL, tiga artikel (clinical trial) tentang keamanan rejimen BPAL, dan dua artikel yang membahas efisiensi biaya penggunaan rejimen BPAL pada pengobatan TB-ROG.

Efikasi

Salah satu upaya untuk mengatasi permasalahan pengobatan TB-ROG adalah dengan pengenalan rejimen baru yang lebih efektif. Penerapan rejimen BPAL diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan pasien TB-ROG. Gabungan aktivitas Bdq, Pa, Lzd dalam rejimen BPAL memungkinkan penyembuhan TB-ROG dalam jangka waktu yang jauh lebih singkat dibandingkan dengan rejimen TB-ROG 18 hingga 24 bulan yang digunakan selama ini.11 Selain itu, hanya sedikit resistensi yang dilaporkan terhadap Bdq, Pto, atau Lzd.12,13

Pada penelitian observasional terdahulu yang dilakukan di 15 negara, dilaporkan terdapat 428 kasus TB-ROG diterapi dengan rejimen yang mengandung Bdq menunjukkan hasil konversi sputum sebesar 88,7% dan tingkat keberhasilan secara keseluruhan sebesar 77%.13 Pada penelitian yang dilakukan oleh Shenjie Tang dkk, tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok terapi linezolid 69,7% jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol 34,4% ($p=0.004$).14 Berdasarkan penelitian meta analisis (2009-2016), terdapat 12.030 pasien TB-ROG pada 25 negara dalam 50 penelitian, hasilnya menunjukkan 7.346 pasien (61%) mengalami keberhasilan pengobatan TB-ROG, 1.017 pasien (8%) mengalami kegagalan atau kambuh, dan 1.729 pasien (14%) meninggal.15 Penelitian yang dilakukan oleh Phuong dkk, sebanyak 108 pasien TB-RR menerima rejimen STR (bedaquilin, levofloxacin, linezolid, clofazimin, dan/atau pirazinamid) selama 9-11 bulan. Hasilnya menunjukkan 95 (90%) mengalami keberhasilan pengobatan, enam (6%) mangkir, satu (1%) meninggal, dan empat (4%) mengalami kegagalan pengobatan.16 Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, penggunaan rejimen pada pengobatan TB-ROG yang digunakan selama ini memiliki efikasi pengobatan yang masih rendah.17

Pada artikel pertama (penelitian Nix-TB) pada tinjauan naratif ini adalah penelitian yang dilakukan oleh F. Conradie dkk (2020) di Afrika Selatan, dengan jumlah partisipan sebanyak 109 pasien TB-ROG (TB-XDR atau TB-MDR yang tidak toleran atau tidak respon rejimen TB-MDR standar dan yang sebelumnya belum pernah diobati dengan bdq dan/atau Lzd).18 Artikel kedua (penelitian Zenix) yaitu penelitian lanjutan yang dilakukan oleh F. Conradie dkk (2022) dengan tempat penelitian yang lebih luas (Afrika Selatan, Georgia, Moldova, dan Rusia) dan jumlah partisipan lebih banyak dibandingkan dengan penelitian Nix-TB. Penelitian ini terdiri dari 181 pasien TB-ROG, dimana didalamnya termasuk 160 pasien (88%) TB-XDR dan 21 pasien (12%) TB-MDR.21

Penelitian Nix-TB dan Zenix sama-sama mendapatkan pengobatan rejimen BPAL, keduanya dibedakan pada dosis dan durasi pengobatan obat Lzd. Pada penelitian Nix-TB

hanya terdapat satu kelompok uji, sedangkan pada penelitian Zenix terbagi ke dalam empat kelompok uji seperti pada Tabel 1. Pada penelitian Zenix, pembagian empat kelompok uji tersebut bertujuan untuk menyelidiki lebih lanjut keamanan dari obat Lzd. Penilaian akhir pada kedua penelitian ini dinyatakan baik apabila pasien mengalami konversi sputum dari positif menjadi negatif dan pasien dapat menyelesaikan pengobatan BPaL 26 minggu dengan tindak lanjut sampai enam bulan setelah menyelesaikan pengobatan.^{18,20}

Hasil penelitian Nix-TB menyatakan 98 pasien termasuk di dalamnya 63 pasien (89%) TB-XDR dan 35 pasien (92%) TB-MDR menunjukkan respon baik setelah mendapat pengobatan BPaL 6 bulan, dengan efektivitas sebesar 90% (95% CI 82,7-94,9%).¹⁸ Hasil lainnya menyatakan enam pasien meninggal pada tahap awal pengobatan, satu pasien mengundurkan diri pada masa pengobatan, satu pasien meninggal pada masa tindak lanjut tanpa bukti kambuh, satu pasien kambuh, satu pasien kambuh kemudian meninggal pada masa tindak lanjut, dan satu pasien mangkir dari penelitian.¹⁸

Hasil penelitian Zenix pada keempat kelompok uji menunjukkan respon yang sama baiknya dengan penelitian Nix-TB, yaitu efektivitas sebesar 84 - 93%.²⁰ (1) Kelompok satu; 41 dari 44 pasien pada kelompok uji Lzd 1200 mg selama 26 minggu diklasifikasikan memiliki hasil yang baik, dengan efektivitas sebesar 93%. (2) Kelompok dua; 40 dari 45 pasien pada kelompok uji Lzd 1200 mg selama 9 minggu memiliki hasil baik, dengan efektivitas sebesar 89%. (3) Kelompok tiga; 41 dari 45 pasien pada kelompok uji Lzd 600 mg selama 26 minggu diklasifikasikan memiliki hasil baik, dengan efektivitas sebesar 91%. (4) Kelompok empat; 37 dari 44 pasien pada kelompok uji Lzd 600 mg selama 9 minggu diklasifikasikan memiliki hasil baik, dengan efektivitas sebesar 84%. Hasil lainnya, tiga pasien menunjukkan hasil yang tidak menguntungkan, diantaranya dua pasien mengalami kekambuhan bakteriologis dan satu pasien memiliki resistensi Bdq dan Lzd pada kelompok empat.²⁰

Berdasarkan penelitian Nix-TB dan Zenix yang membahas tentang efikasi, hasilnya menunjukkan bahwa rejimen BPaL memiliki efektivitas keberhasilan pengobatan yang cukup tinggi dan waktu pengobatan yang relatif singkat dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Pada penelitian Nix-TB, efektivitas dilaporkan sama baiknya dengan penelitian Zenix. Keempat kelompok uji pada penelitian Zenix, efikasi tertinggi terlihat pada kelompok satu dengan dosis Lzd 1200 mg selama 26 minggu dibandingkan tiga kelompok uji lainnya.²⁰ Rejimen BPaL dianggap efektif terhadap jenis TB yang sangat resisten terhadap obat TB dengan pengurangan dosis dan/atau variasi durasi obat Lzd.

Keamanan

Faktor keamanan menjadi salah satu faktor yang perlu dipertimbangan dalam penentuan rejimen TB-ROG. Berdasarkan studi terdahulu Min S dkk menyatakan bahwa terdapat 38 pasien yang menerima rejimen yang mengandung linezolid, 33 pasien (87%) mengalami ROTD yang signifikan secara klinis.²¹ Tujuh pasien dilaporkan mengalami ROTD myelosupresi, termasuk anemia dan neutropenia yang terjadi selama lima bulan pertama. Selain itu, tujuh kasus neuritis optik, 21 kasus neuropati perifer, dan satu kasus rhabdomyolysis yang terjadi selama tahun pertama pengobatan. Hanya tiga pasien yang menghentikan penggunaan Lzd secara permanen (dua pasien karena neuritis optik, dan satu pasien karena anemia).²¹

Pada penelitian Zhang P dkk, penggunaan Lzd pada pengobatan TB-MDR/TB-XDR menyebabkan ROTD neuropati pada 29 pasien (40%). Dari jumlah tersebut, 20 pasien (69%) dinyatakan mengalami neuritis perifer, tujuh pasien (24%) mengalami neuritis optik, dan dua pasien (7%) mengalami keduanya.²² Selain ROTD neuropati, perpanjangan interval

QT jantung juga sering dilaporkan pada penggunaan obat Bdq, tetapi penggunaan obat Pa jarang dilaporkan memiliki efek yang signifikan pada perpanjangan interval QT jantung.²³ Menurut penelitian Dheda K dkk, penggunaan obat Bdq juga mempunyai beberapa resiko terkait terjadinya ROTD hepatotoksitas (interaksi antara obat dengan enzim sitokrom p450 CYP3A4).²⁴ ROTD lain dari obat Bdq yang juga sering dilaporkan adalah mual (30%), artralgi (26%), nyeri kepala (22%), hemoptisis (14%), nyeri dada (9%), anoreksia (9%), dan ruam kulit (6%).²⁵ Dari segi keamanan, ROTD yang paling sering ditemukan dari kombinasi rejimen mengandung Pa adalah neuropati perifer, jerawat, anemia, mual, muntah, nyeri kepala, peningkatan enzim hati, dyspepsia, ruam kulit, hiperamilasemia, gangguan penglihatan, hipoglikemia, dan diare.²⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shenjie Tang dkk, 27 (81,8%) pasien pada kelompok linezolid mengalami ROTD yang signifikan, yaitu anemia (51,5%), mual/muntah (48,5%), neuropati optik (24,2%) dan neuropati perifer (18,2%).¹⁴ Pada umumnya neuropati terjadi setelah 3 sampai 6 bulan pengobatan Lzd dan perbaikan setelah dilakukan manajemen ROTD sesuai protokol dalam waktu 15 bulan.¹⁹ Pada beberapa penelitian sebelumnya disebutkan juga bahwa neuropati terkait Lzd ini bersifat ireversibilitas.²⁷ Dosis awal Lzd pada rejimen lain yang direkomendasikan untuk pengobatan TB-ROG di Amerika Serikat adalah 600 mg setiap hari dan TDM disarankan untuk meminimalkan toksisitas.¹¹ Pada bulan Desember 2022, WHO juga merekomendasikan pemberian dosis awal linezolid 600 mg, bukan 1200 mg.⁶

Artikel pertama Nix-TB dalam tinjauan naratif ini, 88 pasien (81%) yang menggunakan rejimen BPaL dinyatakan mengalami ROTD berupa neuropati perifer dengan skala ringan hingga sedang. Sebagian besar neuropati perifer tersebut disebabkan oleh obat Lzd dan terjadi setelah tiga bulan penggunaan rejimen BPaL.¹⁸ ROTD yang sama juga dilaporkan oleh penelitian Zenix, yaitu terjadi neuropati perifer grade 1-3, hanya pada penelitian Zenix ini persentase neuropati perifernya lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Nix-TB. ROTD neuropati perifer yang terjadi pada keempat kelompok uji Zenix adalah sebagai berikut: (1) Kelompok satu, 17 dari 45 pasien mengalami neuropati perifer sebesar 38%. (2) Kelompok dua, 11 dari 46 pasien mengalami neuropati perifer sebesar 24%. (3) Kelompok tiga, 11 dari 45 pasien mengalami neuropati perifer sebesar 24%. (4) Kelompok empat, 6 dari 45 pasien mengalami neuropati perifer sebesar 13%.²⁰ Dari data Nix-TB tersebut, persentase neuropati perifer tertinggi 38% dilaporkan terjadi pada dosis Lzd 1200 mg selama 26 minggu dan persentase neuropati perifer paling kecil 13% dilaporkan pada dosis 600 mg selama 9 minggu.²⁰

Penelitian ketiga oleh Marjorie Z Imperial dkk adalah penelitian lanjutan yang bertujuan untuk mengevaluasi data percobaan Nix-TB (N = 109) terkait ROTD yang disebabkan obat Lzd. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi dosis Lzd yang aman dalam pemberian rejimen BPaL.¹⁹ Penelitian ini menggunakan profil farmakokinetik untuk memprediksi semua model toksikodinamik neuropati perifer dan anemia. Hasil penelitian Marjorie Z Imperial dkk ini (Tabel 1) menunjukkan kejadian neuropati perifer terjadi lebih berat pada dosis Lzd 1200 mg (median 19%; 90% CI, 17%-22%) dibandingkan dosis 600 mg (median 5%, 4%-7%).¹⁹

ROTD kedua yang sering dilaporkan pada penelitian Nix-TB adalah myelosupresi sebesar 48%, dimana diantaranya terdapat 40 pasien (37%) mengalami anemia.¹⁸ ROTD yang sama dilaporkan juga pada penelitian Zenix, yaitu myelosupresi (Tabel 1). (1) Kelompok satu, 10 dari 45 pasien mengalami myelosupresi sebesar 22%. (2) Kelompok dua,

tujuh dari 46 pasien mengalami myelosupresi sebesar 15%. (3) Kelompok tiga, satu dari 45 pasien mengalami myelosupresi sebesar 2%. (4) Kelompok empat, tiga dari 45 pasien mengalami myelosupresi sebesar 7%.²⁰ Dari data tersebut, persentase myelosupresi tertinggi terjadi pada kelompok satu (dosis Lzd 1200 mg selama 26 minggu) dan presentase myelosupresi paling kecil terjadi pada dosis 600 mg selama 26 minggu.²⁰ Pada penelitian Marjorie, Z Imperial

dkk, ROTD anemia juga dilaporkan. Persentase anemia tertinggi terjadi pada dosis Lzd 1200 mg (median 15%; 90% CI, 12%–17%) dibandingkan dosis 600 mg (2%–7%). Mengurangi dosis Lzd dari 1200 menjadi 600 mg akan menurunkan kejadian anemia berat sebesar 60% (90% CI, 45%–72%). ROTD lainnya yang diamati juga adalah trombositopenia berat.¹⁹

Tabel 1. Studi efektivitas dan keamanan rejimen bedaquilin, pretomanid, dan linezolid (BPAL) pada pengobatan TB-ROG

Peneliti dan Tahun	Tempat	Desain Studi	Populasi/ Jumlah Sampel	Intervensi dan Lama Pemberian	Baseline	Efektivitas	Keamanan
E. Conradie dkk, (NixTB) / 2020 ¹⁸	Afrika Selatan	<i>Clinical Trials, Model Farmakokinetik-toksikodinamik</i>	109 Pasien	(1) Bdq 1 x 400 mg perhari selama 2 minggu, di ikuti Bdq 3 x 200 mg perminggu selama 24 minggu, (2) Pa 1 x 200 mg perhari selama 26 minggu (3) Lzd 1 x 1200 mg perhari selama 26 minggu, (penyesuaian dosis).	Konversi sputum negatif	98 pasien menunjukkan efektivitas 90% (95% CI 82,7-94,9%).	ROTD yang dilaporkan adalah: <ul style="list-style-type: none"> • 88 pasien (81%) neuropati perifer, • 40 pasien (37%) myelosupresi, • 2 pasien neuritis optik, • 12 pasien peningkatan transaminase.
E. Conradie dkk, (Zenix) / 2022 ²⁰	Georgia, Moldova, Rusia, dan Afrika Selatan	<i>Clinical Trials, Model Farmakokinetik-toksikodinamik</i>	181 pasien,	(1) Bdq 1 x 200 mg perhari selama 8 minggu, diikuti 1 x 100 mg perhari selama 18 minggu, (2) Pa 1 x 200 mg perhari selama 26 minggu, <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok satu: Lzd 1 x 1200 mg perhari selama 26 minggu; • Kelompok dua: Lzd 1 x 1200 mg perhari selama 9 minggu; • Kelompok tiga; Lzd 1 x 600 mg perhari selama 26 minggu; • Kelompok empat: Lzd 1 x 600 mg selama 9 minggu. 	Konversi sputum negatif	Keempat kelompok uji menunjukkan efektivitas 84 - 93%: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok satu 93%, • Kelompok dua 89%, • Kelompok tiga 91%, • Kelompok empat 89%, 	Pada keempat kelompok uji dilaporkan ROTD: <ul style="list-style-type: none"> • Neuropati perifer masing-masing 38%, 24%, 24%, dan 13%; • Myelosupresi masing-masing 22%, 15%, 2%, dan 7%; • Neuritis optik, • Gangguan hati.
Marjorie Z Imperial dkk, 2022 ¹⁹	Afrika Selatan	<i>Clinical Trials, Model Farmakokinetik-toksikodinamik</i>	104 pasien,	(1) Bdq 1 x 400 mg perhari selama 2 minggu, di ikuti Bdq 3 x 200 mg perminggu selama 24 minggu, (2) Pa 1 x 200 mg perhari selama 26 minggu, (3) Lzd 1 x 1200 mg perhari selama 26 minggu atau Lzd 1 x 600 mg perhari selama 26 minggu (tergantung pada tolerabilitas).	ROTD peripheral neuropathy \geq grade 3, anemia atau trombositopenia \geq grade 2	Tidak dilakukan	<ul style="list-style-type: none"> • ROTD neuropati perifer terjadi lebih berat pada Lzd 1200 mg dibandingkan 600 mg (median, 19%; 90% [CI], 17%–22% vs 5%, 4%–7%) • ROTD anemia terjadi lebih berat pada Lzd 1200 mg dibandingkan 600 mg (median 15%; 90% [CI] 12%–17% vs 1%, 0%–2%). • Mengurangi Lzd 1200 mg menjadi 600 mg dapat mencegah 60% (90% CI, 45%–72%) anemia berat.

Pada penelitian Nix-TB, ROTD lainnya yang dilaporkan adalah dua pasien mengalam neuritis optik.¹⁸ Pada penelitian Zenix, ROTD neuritis optik juga ikut dilaporkan pada empat pasien yang menerima Lzd 1200 mg selama 26 minggu.²⁰ Selain ROTD neuropati, myelosupresi, dan neuritis optik, beberapa pasien pada penelitian Nix-TB dilaporkan mengalami ROTD lain yaitu peningkatan enzim transaminase, dimana pada 12 pasien terjadi peningkatan nilai elevasi ALT dan 11 pasien terjadi peningkatan nilai elevasi AST lebih dari 3 kali batas normal.¹⁸ Pada penelitian Zenix, 47 dari 181 pasien pada keempat kelompok uji menyebutkan telah terjadi satu atau lebih ROTD terkait dengan gangguan fungsi hati. Satu pasien pada setiap kelompok, melaporkan ROTD terkait fungsi hati yang serius kecuali kelompok yang telah menerima 1200 mg Lzd selama 26 minggu.²⁰

Semua ROTD yang terjadi pada penelitian Nix-TB, umumnya perbaikan dengan cara pengurangan atau penghentian sementara dosis obat Lzd.¹⁸ 37 pasien (34%) menyelesaikan

Lzd selama 26 minggu dengan pengurangan dosis, dan 16 pasien (15%) menyelesaikan 26 minggu dengan total dosis harian Lzd 1200 mg tanpa pengurangan dosis. Semua partisipan bertahan menyelesaikan pengobatan selama 26 minggu (termasuk dua yang diperpanjang hingga 39 minggu), dan tidak ada yang menghentikan rejimen secara permanen walaupun mengalami ROTD.¹⁸ Pada keseluruhan kelompok uji Zenix, ROTD yang terjadi dinyatakan masih bisa ditolerir. Modifikasi rejimen obat Lzd dengan dosis 600 mg selama 26 minggu mengalami insiden ROTD lebih rendah dibandingkan tiga kelompok uji lainnya.²⁰

Pada ketiga artikel pada penelitian Nix-TB, Zenix dan Marjorie, Z yang membahas tentang keamanan penggunaan rejimen BPAL, semuanya melaporkan terjadinya ROTD setelah pasien mendapatkan rejimen BPAL. ROTD yang paling sering dilaporkan pada ketiga studi adalah neuropati perifer, myelosupresi dan neuritis optik yang disebabkan oleh obat Lzd dengan atau tanpa variasi dosis dan durasi obat yang

berbeda-beda. Penurunan dosis Lzd dari 1200 mg menjadi 600 mg dapat menurunkan persentase terjadinya kejadian ROTD.19 ROTD akibat obat lainnya Bdq dan Pa tidak

Efisiensi Biaya

Dalam penentuan rejimen pengobatan TB-ROG, faktor beban biaya juga menjadi salah satu aspek yang perlu diperhatikan. Biaya pengobatan yang terjangkau, akan memberikan kemudahan akses bagi pasien untuk mendapatkan obatnya. Pada artikel yang pertama, G. B. Gomez dkk (2021) melakukan analisis efektivitas biaya rejimen BPaL di 3 negara Afrika selatan, Georgia, Filipina.²⁸ Pada artikel yang kedua (2022) dilakukan analisis biaya rejimen BPaL oleh C. Mulder dkk di 3 negara yang memiliki beban TB-MDR tinggi yaitu Indonesia, Kyrgyzstan dan Nigeria (Tabel 2).²⁹ Kedua artikel tersebut menilai besaran biaya dari komponen pelayanan kesehatan untuk pasien TB-XDR dan menghitung dampak anggaran 5 tahun peralihan dari rejimen konvensional ke rejimen BPaL dengan menggunakan model kohort Markov.^{28,29}

Penelitian G. B. Gomez dkk menunjukkan bahwa rejimen BPaL pada pengobatan TB-XDR dapat menghemat biaya di semua rangkaian studi apabila obat pretomanid dihargai dengan daftar harga Fasilitas Obat Global. Hasil studinya menyatakan bahwa rejimen BPaL untuk pengobatan TB-XDR selama 5 tahun dapat menghemat biaya terkait TB yaitu sekitar US\$3 juta di Afrika Selatan, US\$200.000 di Georgia, dan US\$60.000 di Filipina.²⁸ Apabila populasi diperluas termasuk pasien dengan kegagalan dan intoleransi pengobatan TB-MDR maka biaya pengobatan semakin hemat dengan disertai peningkatan manfaat klinis. Pada penelitian ini rejimen BPaL dominan dibandingkan dengan rejimen konvensional dengan nilai incremental US\$-1.053.238 juta di Afrika Selatan, US\$-198.905 di Georgia, dan US\$-57.970 di Filipina. Nilai incremental US\$-1.053.238 juta di Afrika Selatan tersebut termasuk di dalamnya biaya antiretroviral (ART), sedangkan di Georgia dan Filipina tidak termasuk biaya ART.²⁸

Pada penelitian C. Mulder dkk menyatakan bahwa biaya terkait pengobatan pasien TB-XDR yang menyelesaikan pengobatan BPaL adalah US\$7142 di Indonesia, US\$4782 di Kyrgyzstan dan US\$7152 di Nigeria.²⁹ Selisih biaya rejimen BPaL selama 5 tahun untuk masing-masing negara lebih rendah US\$9.600 (57%), US\$16.900 (78%) dan US\$14.800 (68%) jika dibandingkan dengan biaya pasien yang menyelesaikan pengobatan rejimen konvensional. Di ketiga

dilaporkan pada penggunaan rejimen BPaL ini. Secara umum rejimen BPaL dapat ditoleransi dengan baik dengan kejadian ROTD yang relatif lebih sedikit.

negara pada penelitian ini, menghasilkan setidaknya 57% pengurangan biaya obat per pasien dibandingkan dengan rejimen konvensional pada pengobatan TB-XDR.²⁹

Penelitian analisis biaya yang dilakukan oleh C. Mulder dan G. B. Gomez, melaporkan bahwa rejimen BPaL yang diberikan selama 26 bulan, hasilnya menunjukkan penghematan biaya yang cukup tinggi dibandingkan standar rejimen konvensional. Dari kedua artikel tersebut, penghematan biaya tertinggi dilaporkan di negara Kyrgyzstan sebesar 78%, dan 57% dilaporkan sebagai penghematan biaya terendah di Indonesia. Perhitungan biaya di sini dihitung berdasarkan total biaya pengobatan rejimen BPaL yang telah diberikan pada pengobatan TB-ROG.^{28,29}

Pada kedua artikel analisis beban biaya ini juga disebutkan bahwa penghematan biaya ini terutama disebabkan oleh penurunan jumlah jenis obat dan durasi pengobatan yang lebih singkat dengan rejimen BPaL. Dari seluruh komponen sistem pelayanan kesehatan, faktor biaya obat (rejimen BPaL) ini merupakan kontributor terbesar penghematan biaya secara keseluruhan. Selain biaya obat, faktor penting lainnya yang perlu diperhatikan terhadap penghematan biaya rejimen BPaL adalah pengurangan jasa pelayanan kesehatan yang dibutuhkan, seperti pengurangan jumlah kunjungan konsultasi ke poliklinik rawat jalan, pengurangan jumlah dan jenis tes pemeriksaan. Faktor-faktor tersebut yang akan berkurang secara signifikan, karena rejimen obat standar yang disederhanakan dan durasi pengobatan berkurang 14 bulan sehingga berpengaruh terhadap penghematan biaya.^{28,29}

Tinjauan ini mempunyai suatu kelebihan, dimana tinjauan ini masih jarang disosialisasikan oleh banyak peneliti. Rejimen BPaL ini merupakan rejimen yang baru untuk pengobatan TB-ROG, sehingga belum banyak penelitian yang membahas tentang efikasi, keamanan dan efisiensi biaya rejimen BPaL ini. Keterbatasan tinjauan ini adalah jumlah literatur yang digunakan sangat terbatas, hanya menggunakan 5 artikel saja dan uji cobanya dilakukan tanpa kelompok kontrol. Selain itu, artikel yang membahas tentang efikasi dan keamanan belum ada yang membandingkan secara langsung antara rejimen BPaL dengan rejimen standar.

Tabel 2. Studi efisiensi biaya rejimen bedaquinil, pretomanid, dan linezolid (BPaL) pada pengobatan TB-ROG

Peneliti, Tahun	Tipe Model	Desain Studi	Waktu	Intervensi vs Pembeding	Tempat	Hasil Akhir (US\$)		
						Biaya Konvensional	Biaya BPaL	Selisih Biaya
G. B. Gomez dkk, 2021 ²⁸	Kohort Model Markov	Cost Effectiveness Analysis	5 tahun	Rejimen BPaL vs rejimen konvensional	Afrika selatan, Georgia, Filipina	5.206.829	1.859.461	-3.347.368 (64 %)
						282.680	83.775	-198.905 (70 %)
						84.327	26.357	- 57.970 (68 %)
C. Mulder dkk, 2022 ²⁹	Kohort Model Markov	Cost Analysis	5 tahun	Rejimen BPaL vs rejimen konvensional	Indonesia, Kyrgyzstan Nigeria	16.700	7.100	-9.600 (57 %)
						21.700	4.800	-16.900 (78 %)
						22.000	7.200	-14.800 (68 %)

KESIMPULAN

Tinjauan ini menyimpulkan rejimen BPaL adalah rejimen baru yang diberikan selama 26 minggu dan memiliki presentase efektivitas yang relatif tinggi 84% - 93%. Penggunaan rejimen BPaL juga memiliki potensi terjadinya ROTD dengan presentase kejadian ROTD yang ringan.

Kejadian ROTD yang umum terjadi setelah penggunaan rejimen BPaL adalah neuropati perifer, myelosupresi, neuritis optik (ketiganya berhubungan dengan Lzd), perpanjangan ritme jantung dan hepatotoksitas (Bdq dan Pa). Deteksi dini kejadian ROTD dilakukan guna memodifikasi terapi obat yang diberikan, yaitu dengan penyesuaian dosis atau penghentian sementara dosis Lzd sehingga ROTD yang terjadi dapat ditoleransi. Kejadian ROTD yang dilaporkan pada pemberian

dosis Lzd 600 mg hasilnya lebih ringan dibandingkan dengan dosis Lzd 1200 mg. Pengawasan aktif terhadap keamanan dan manajemen ROTD sangat penting dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan. Perkenalan rejimen BPAL ini dapat menghemat biaya selama pengobatan pasien TB-ROG dibandingkan dengan penggunaan rejimen konvensional. Oleh karena itu, rejimen BPAL pada pengobatan TB-ROG menjadi salah satu pilihan rejimen yang dinilai memberikan keberhasilan pengobatan selama 26 minggu, efek samping yang dapat di tolerir dan penghematan biaya yang tinggi dibandingkan rejimen konvensional yang diperlukan untuk keberhasilan program TB nasional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Monoresisten INH di Indonesia. 2022;
2. Global TB Report. Global TB Report [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
3. Kemenkes RI. Dashboard Tuberkulosis Indonesia [Internet]. 2023. Available from: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard/>
4. Kemenkes RI. Petunjuk teknis: Penatalaksanaan Tuberkulosis resisten obat di Indonesia. 2020.
5. Prasad R et al. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. 2019 Oct;66(4):520-32.
6. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2020. 1-120 p.
7. Pradipta IS et al. Barriers to Optimal Tuberculosis Treatment Services at Community Health Centers: A Qualitative Study From a High Prevalent Tuberculosis Country. *Front Pharmacol.* 2022;13(March):1-12.
8. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018 Dec;77(6):469-78.
9. Mohammed A et al. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: A systematic review and metanalysis of qualitative studies. *BMJ Open.* 2016;6(2).
10. Solans BP, Imperial MZ, Olugbosi M, Savic RM. Analysis of Dynamic Efficacy Endpoints of the Nix-TB Trial. *Clin Infect Dis [Internet].* 2023;76(11):1903-10. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad051>
11. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov;200(10):e93-142.
12. Brown DL, Kwara A, Mirsalis JC, Hafner R. Preclinical Evaluations To Identify Optimal Linezolid Regimens for Tuberculosis Therapy. 2015;6(6):1-8.
13. Medicina F De. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. 2018;44(2):153-60.
14. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu X, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. 2015;(2009):161-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00035114>
15. Reckziegel D, Vachon-Preseu E, Petre B, Schnitzer TJ, Baliki M, Apkarian AV. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Physiol Behav.* 2019;176(5):139-48.
16. Nguyen TMP, Le THM, Merle CSC, Pedrazzoli D, Nguyen NL, Decroo T, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-based, modified all-oral 9-11-month treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in Vietnam. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2023 Jan;126:148-54.
17. Berry C, Cros P, Fielding K, Gajewski S, Kazounis E, Mchugh TD, et al. TB - PRACTICAL: study protocol for a randomised, controlled, open-label, phase II - III trial to evaluate the safety and efficacy of regimens containing bedaquiline and pretomanid for the treatment of adult patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Trials [Internet].* 2022;1-16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06331-8>
18. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902.
19. Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2022;74(10):1736-47.
20. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. 2022;387(9):810-23.
21. Min S, Song T, Ph D, Via LE, Ph D, Goldfeder LC, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. 2013;367(16).
22. Zhang P, Li W. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China. 2022;(May):2617-24.
23. Li H, Salinger DH, Everitt D, Li M, Parigi A Del, Mendel C, et al. Long-term effects on QT prolongation of pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(10):1-12.
24. Dheda K et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB Global implementation of the WHO shorter MDR-TB.pdf. 2017.
25. Kwon Y soo. Clinical Implications of New Drugs and Regimens for the Treatment of Drug-resistant Tuberculosis. 2017;103-9.
26. M F. FDA Oks 'Game Changer' Pretomanid for Highly Resistant TB. *Medscape [Online].* 2019.
27. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004 Aug;4(8):528-31.
28. Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N, et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. *BMJ Open.* 2021;11(12):1-9.
29. Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J, et al. Budgetary impact of using BPAL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. *BMJ Glob Heal.* 2022;7(1):1-8.

Sitasi artikel ini: Husni H, Wahyudin E, Kasim H. Efikasi, Keamanan, Efisiensi Biaya penggunaan Rejimen Bedaquilin, Pretomanid, dan Linezolid (BPAL) dalam Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat Ganda *MFF* 2023;27(3):76-81