



PaMZ dan REMox: Masa Depan Terapi Tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan global, termasuk di Indonesia.^{1,2} Penyebaran penyakit TB secara lebih luas, temuan kasus TB dengan *multiple drug resistant* (MDR-TB) dan *extensively drug resistant* (XDR-TB), temuan kasus TB pada penderita *human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome* (HIV/AIDS) merupakan ancaman yang harus dicegah dan/atau ditangani dengan baik karena berisiko meningkatkan beban anggaran kesehatan negara, khususnya di era implementasi sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) 2014 ini. Penggunaan obat anti-tuberkulosis (OAT) merupakan salah satu komponen utama upaya pengendalian permasalahan-permasalahan tersebut.^{1,3} Sayangnya, terapi OAT lini pertama yang sampai saat ini direkomendasikan di Indonesia memiliki beberapa keterbatasan, antara lain: 1) membutuhkan durasi pengobatan yang lama, 2) mulai ditemukan kasus resistensi pada penggunaannya, dan 3) beberapa di antaranya memiliki interaksi yang bermakna klinis dengan obat *highly active antiretroviral therapy* (HAART).^{4,5}

PaMZ (kombinasi antara Pa824, moksifloksasin/M, dan pirazinamid/Z) dan REMox (kombinasi isoniazid/H/rifampisin/R-pirazinamid/Z-moksifloksasin/M atau rifampisin/R-pirazinamid/Z-etambutol/E-moksifloksasin/M), merupakan 2 kandidat kombinasi obat OAT baru yang diharapkan dapat mengatasi keterbatasan terapi OAT lini pertama.^{6,9} Saat ini, PaMZ dan REMox berada pada uji klinis fase 2 dan 3, secara berturut-turut.^{7,9-11}

PaMZ memiliki profil efektivitas dan keamanan penggunaan yang lebih baik dibandingkan dengan HRZE. Sebuah penelitian *partially double-blinded randomized trial* dengan parameter luaran klinis utama *early bactericidal activity* (EBA), yang direpresentasikan dengan perubahan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dalam media padat (\log_{10} CFU), menunjukkan penggunaan PaMZ menghasilkan EBA rata-rata pada hari ke-14 yang

lebih baik dibandingkan dengan regimen pengobatan standar (HRZE).¹⁰ Jumlah subyek penelitian pada kelompok PaMZ dan regimen pengobatan standar adalah 12 dan 10, secara berturut-turut. Nilai *mean log₁₀ CFU* hari 0-14 untuk PaMZ adalah 0,233 dan HRZE adalah 0,140. Penelitian lebih lanjut oleh Diacon *et al*, menunjukkan penggunaan Pa824 tunggal dengan dosis 100mg dan 200mg menghasilkan EBA mendekati nilai EBA HRZE.¹¹ Hasil tersebut menjadikan dosis 100mg dan 200mg sebagai fokus utama penelitian lebih lanjut terkait dengan eksplorasi efektivitas dan keamanan PaMZ sebagai terapi TB.

Golongan kuinolon memiliki bukti klinis yang baik untuk indikasi pengobatan TB, baik untuk kasus pasien yang sensitif maupun MDR terhadap terapi lini pertama. Lebih lanjut, golongan obat ini direkomendasikan penggunaannya untuk kasus MDR-TB.⁴ Penggunaan kuinolon, khususnya generasi terbaru (levofloksasin, gatifloksasin, dan moksifloksasin), untuk kasus pasien yang sensitif terhadap terapi lini pertama dapat menurunkan durasi pengobatan.⁹ Sampai saat ini, masih terdapat perdebatan terkait jenis kuinolon yang terbaik untuk pengobatan TB.^{8,9} Moksifloksasin merupakan jenis kuinolon yang banyak diteliti efektivitas dan keamanan penggunaannya untuk pasien TB. Jawahar *et al*, melakukan sebuah penelitian dengan desain *open-label randomized controlled trial* terhadap 416 pasien TB di India.¹² Subyek penelitian dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu: 1) kelompok intervensi gatifloksasin (2GHRZE₃/2GHR₃; G=gatifloksasin; n=136), 2) kelompok intervensi moksifloksasin (2MHRZE₃/2MHR₃; n=115), dan 3) kelompok kontrol (regimen pengobatan TB standar, yaitu: 2HRZE₃/4HR₃; n=165). Luaran klinis utama penelitian tersebut adalah: status bakteriologi pasien pada akhir pengobatan dan terjadinya infeksi TB ulangan. Walaupun terdapat keunggulan penggunaan moksifloksasin pada beberapa aspek pengamatan, kesimpulan akhir penelitian tersebut

tidak menemukan superioritas penggunaan moksifloksasin dibandingkan dengan gatifloksasin dan kontrol.

Penggunaan PaMZ dan REMox memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing. Tidak digunakannya rifampisin dan isoniazid pada PaMZ dapat mengatasi beberapa kelemahan regimen pengobatan standar, yaitu: 1) mencegah bertambah parahnya profil resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap rifampisin dan isoniazid, dan 2) mencegah interaksi obat yang signifikan dengan HAART. Jumlah subyek penelitian yang sedikit dan pendeknya waktu pengamatan hasil penelitian menjadi perhatian utama sebelum menjadikan PaMZ sebagai pilihan utama terapi TB. Penggunaan rifampisin dan isoniazid pada regimen pengobatan REMox tidak dapat mengatasi 2 permasalahan yang dapat diatasi oleh PaMZ tersebut di atas. Durasi pengobatan yang lebih pendek dibandingkan dengan regimen pengobatan standar menjadi keunggulan REMox dibandingkan dengan PaMZ yang masih belum teridentifikasi rekomendasi durasi pengobatannya.

PaMZ dan REMox merupakan kandidat yang menjanjikan sebagai terapi TB di masa yang depan. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan desain yang baik untuk menjadikan kedua kandidat tersebut menjadi alternatif utama terapi TB. (mm)

Kepustakaan

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO Press; 2013.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
3. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Terobosan menuju akses universal: strategi nasional pengendalian TB di Indonesia 2010-2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.

Bersambung ke hal. 16

PELINDUNG: Rektor Universitas Surabaya, Direktur Utama RSK St. Vincentius A Paulo Surabaya • **PIMPINAN PELAKSANA:** Fauna Herawati, S.Si., M.Farm-Klin., Apt. • **REDAKSI:** Theresia Yunita, S.Si, MM., Apt., Sylvi Irawati, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt., Bobby Presley, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt., Dewi Primayani H., S.Farm., M.Farm-Klin., Apt., Yosi Irawati Wibowo, S.Si., M.Pharm., Apt., Eko Setiawan, S.Farm., Apt. • **LITBANG:** dr. Gunawan Kosasih, MHA, Ns. Rosa Dwi Sahati, S.Kep., MARS, Dewi Primayani H., S.Farm., M.Farm-Klin., Apt. • **KEUANGAN:** Sr. Augusta, SSPs., Sylvi Irawati, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt. • **IKLAN:** dr. JB Hadiwibowo, SpPD, dr. Agung Kurniawan Saputra, Bobby Presley, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt. • **DISTRIBUSI:** dr. Wahyu Lulus Ariyanto, MARS., Nora Ekawati. Amd.Kep., SKM., dr. Tjienny Wati, GS Hardaningsih, Amd.Kep., Dra. Dianawati, Bambang Ermawan, S.Kom. • **KONSULTAN AHLI:** Prof. dr. R. Juwono, SpPD (K) TI, Prof. dr. P. Soetamto Wibowo, SpB-KBD, dr. Edi Lesmana Prawono, SpA., Dr. dr. B Triagung Ruddy Prabantoro, SpOG., dr. Suyanto, SpB., dr. Hery Soebadiono Santoso, SpS., Drs. A. Adji Prayitno S., MS., Apt.

Buletin RASIONAL merupakan penerbitan hasil kerja sama antara PIOLK Universitas Surabaya dengan RSK St. Vincentius A Paulo Surabaya. Buletin RASIONAL terbit setiap tiga bulan untuk memenuhi tuntutan kebutuhan informasi farmasi klinis bagi dokter, apoteker dan perawat di Indonesia. Biaya langganan setahun (4 penerbitan) Rp. 50.000,- per edisi Rp. 15.000,-.

Segala bentuk surat-menyurat harap dialamatkan kepada:

Redaksi Buletin RASIONAL
Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) - Universitas Surabaya
Jalan Raya Kalirungkut, Surabaya 60293
Tel. 031-298 1170 atau 031-298 1172
Fax. 031-298 1171
Email: piolk@ubaya.ac.id

Lanjutan dari hal. 10

4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions analysis and management. Missouri: Wolters Kluwer Health, Inc; 2013.
6. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):388-404.
7. Dawson R, Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(7):927-32.
8. Velayutham BV, Allaudeen IS, Sivaramakrishnan GN, Perumal V, Nair D, Chinnaiyan P, et al. Sputum culture conversion with moxifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients in south India. *Clin Infect Dis.* 2014;pii:ciu550.
9. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:280-6.
10. Diacon AH, Dawson R, van Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet.* 2012;380:986-93.
11. Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3027-31.
12. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, Rahman F, Ramachandran R, Venkatesan P, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e67030.