

PEDOMAN AKTIVIS UNTUK **PENGOBATAN**

TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT YANG LEBIH PENDEK



Maret 2025

PEDOMAN AKTIVIS UNTUK PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT YANG LEBIH PENDEK

Maret 2025

Ditulis oleh: Lindsay McKenna

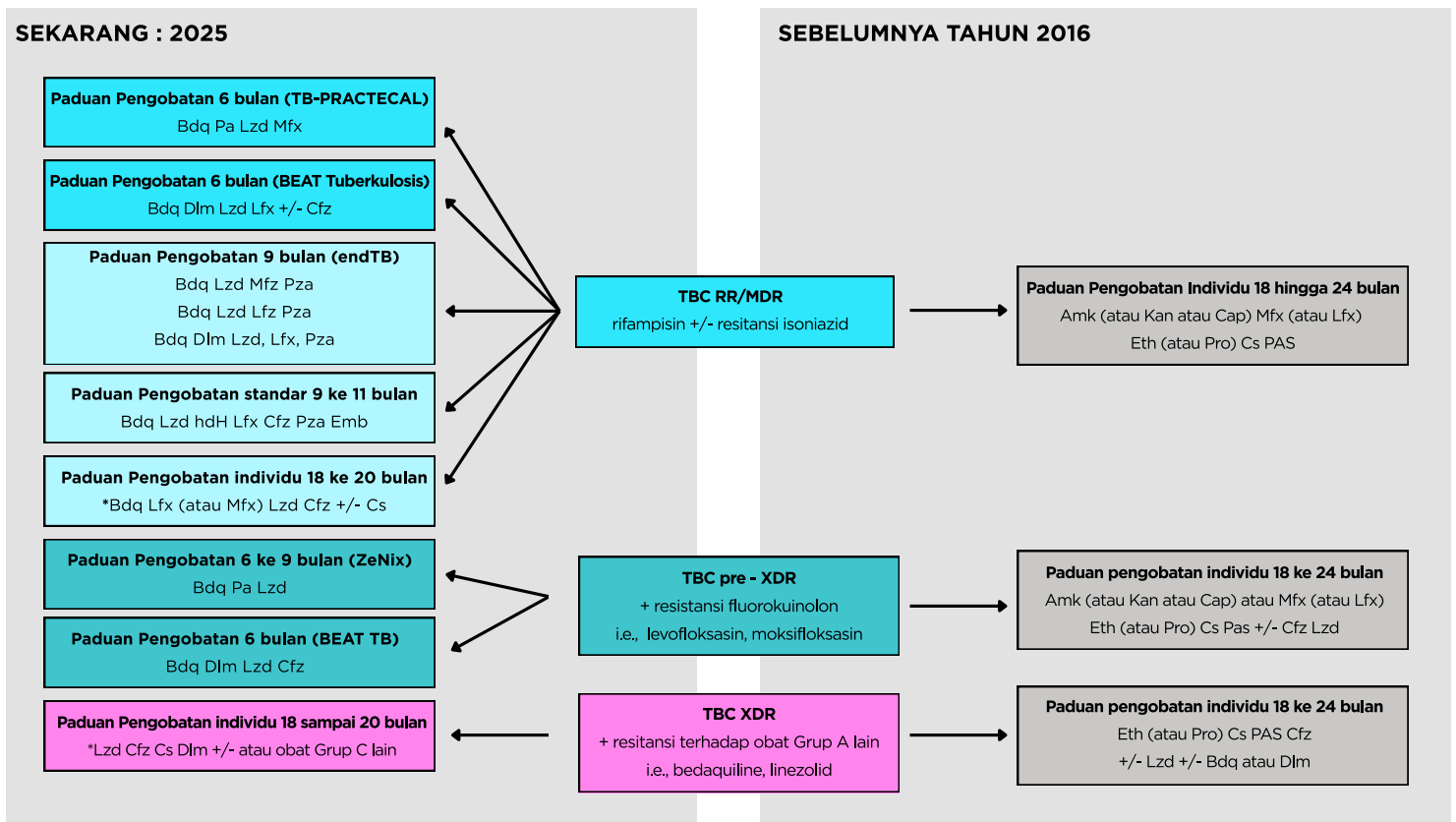
Ditinjau oleh: Francesca Conradie, Tejaswini Dharmapuri Vachaspathi, Joelle Dountio Ofimboudem, Jennifer Furin, Mansa Mbenga, Brian Kaiser, Fuad Mirzayev, Christophe Perrin, Nguyễn Thi Kim Dung, Lesya Tonkonog, Aisha Linatu Abdulrahman

I. PENDAHULUAN DAN LATAR BELAKANG

Pada tahun 2025, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperbarui Modul 4 dari Pedoman Terpadu tentang Pengobatan Tuberkulosis dengan perubahan penting pada rekomendasinya untuk pengobatan tuberkulosis resisten obat (TBC RO).¹ Rekomendasi yang diperbarui ini memperluas paduan pengobatan enam dan sembilan bulan yang direkomendasikan untuk mengobati tuberkulosis yang resisten terhadap rifampisin atau terhadap banyak obat (TBC RR/MDR), dengan atau tanpa resistansi tambahan terhadap fluorokuinolon (TB pre XDR). Panduan Aktivis ini mengulas uji klinis yang mendasari rekomendasi WHO — **TB-PRACTECAL, ZeNix, BEAT Tuberculosis, dan endTB** — serta memberikan informasi untuk mendukung advokasi akses terhadap paduan pengobatan terbaik yang tersedia.

WHO pertama kali memperkenalkan pedoman yang mendukung penggunaan paduan pengobatan standar berdurasi 9 hingga 11 bulan untuk TBC resisten obat pada tahun 2016.² Selama beberapa tahun, dan sebagai tanggapan atas bukti-bukti baru yang muncul, WHO memodifikasi komposisi paduan pengobatan standar berdurasi lebih pendek yang direkomendasikan, dengan mengganti obat injeksi dengan bedaquiline serta mendukung penggunaan linezolid sebagai pengganti ethionamide berdasarkan pengalaman program di Afrika Selatan.³ Dalam edisi pedoman tahun 2022, WHO mendukung penggunaan paduan obat enam bulan yang terdiri dari bedaquiline (B), pretomanid (Pa), dan linezolid (L), dengan atau tanpa moxifloksasin (M) tergantung pada adanya resistansi terhadap fluorokuinolon (yaitu, moxifloksasin). Paduan obat enam bulan ini — yang dikenal sebagai paduan BPaL(M) — tetap menjadi pilihan pengobatan yang diutamakan untuk TBC resisten obat. Namun, rekomendasi terbaru WHO mengenai paduan pengobatan tanpa pretomanid memungkinkan anak-anak, remaja muda, wanita hamil, dan kelompok populasi lain yang sebelumnya tidak dapat mengakses paduan pengobatan BPaL(M) enam bulan untuk mendapatkan manfaat dari paduan pengobatan yang lebih pendek untuk TBC resisten obat.

GAMBAR 1. PADUAN PENGOBATAN TBC : SEKARANG DAN DULU



* contoh paduan pengobatan Individu terdiri atas 4-5 OAT sesuai prioritas WHO, campuran akan berbeda kepada setiap orang

CARA MENGGUNAKAN PANDUAN INI

Panduan ini disusun untuk memberikan informasi kepada para aktivis mengenai paduan pengobatan yang lebih pendek untuk TBC resistan obat, termasuk hasil uji klinis terbaru, pertimbangan utama untuk kelompok populasi khusus, serta hambatan akses yang diperkirakan akan muncul. Panduan ini juga membekali para aktivis dengan langkah-langkah yang dapat diambil dan argumen yang dapat digunakan untuk mengadvokasi akses terhadap paduan pengobatan yang lebih pendek.

Di seluruh panduan ini, paduan pengobatan ditulis dalam bentuk singkatan, di mana angka menunjukkan durasi pengobatan dalam hitungan bulan, huruf menunjukkan jenis masing-masing obat yang masuk di setiap paduan obat, dan tanda garis miring digunakan untuk memisahkan fase intensif dan fase lanjutan dari pengobatan. Misalnya, 6BPaLM merujuk pada enam bulan pengobatan dengan bedaquiline, pretomanid, linezolid, dan moxifloksasin. Lembar panduan di bawah ini memuat singkatan yang umum digunakan untuk setiap obat TBC.

DAFTAR SINGKATAN OAT

amoxicillin-clavulanic acid	AMX-CLV	linezolid	Lzd, Lz, L
amikacin	Am	meropenem	Mpm
bedaquiline	B, Bdq	moxifloksasin	M, Mfx, Mx
clofazimine	C, Cz, Cfz	p-aminosalicylic acid	PAS
cycloserine	Cs	pretomanid	Pa
delamanid	D, Dlm	prothionamide	Pto
ethambutol	E, Emb	pyrazinamide	Z, Pza
ethionamide	Eto	rifampicin	R, Rif
high dose	hd	rifapentine	P, Rpt
imipenem-cilastatin	Imp-Cln	streptomycin	S
isoniazid	H, Inh	terizidone	Trd, Tzd
levofloksasin	Lfx, Lx		

Definisi Tuberkulosis Resistan Obat

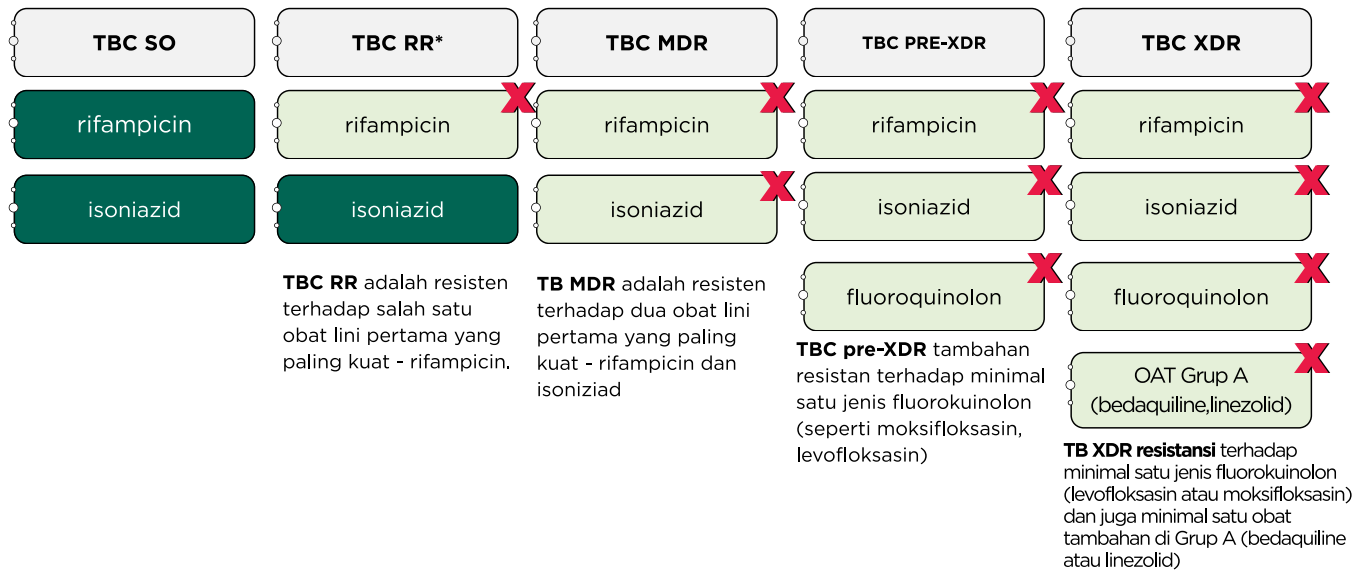
Setiap obat yang digunakan untuk mengobati TBC memiliki mekanisme kerja (**Mechanism of action**) untuk melumpuhkan atau membunuh bakteri TBC. Perubahan tertentu pada bakteri (yaitu, “mutasi”) dapat mencegah obat tersebut menjalankan fungsi yang dimaksudkan dengan menonaktifkannya atau menghalangi obat tersebut untuk masuk atau bertahan di dalam sel bakteri TBC. Mutasi yang menyebabkan resistansi dapat terjadi secara alami atau berkembang seiring waktu akibat paparan obat yang tidak memadai atau tidak teratur. TBC resistan obat dapat menular dari orang ke orang, yang disebut sebagai resistansi primer atau resistansi yang ditularkan, atau berkembang akibat pengobatan yang tidak memadai karena dosis yang kurang, gangguan penyerapan obat, atau pengobatan TBC yang terputus atau tidak tuntas, yang disebut sebagai “resistansi yang didapat.”

Diperkirakan 500.000 orang mengalami TBC resistan obat setiap tahunnya, namun hanya 30% dari mereka yang didiagnosis dan menjalani pengobatan. Tingkat keberhasilan pengobatan secara global berkisar antara 60% hingga 70%.⁴ TBC resistan obat memiliki berbagai kondisi. Subkategori yang termasuk dalam kelompok TBC resistan obat ditentukan berdasarkan jenis obat-obatan yang kebal terhadap bakteri TBC.

Mechanism of action:

Mekanisme kerja adalah metode yang digunakan obat TBC untuk menonaktifkan atau membunuh bakteri TB, misalnya dengan menghambat produksi energi (bedaquiline) atau pertumbuhan melalui sintesis dinding sel (pretomanid).

GAMBAR 2. DEFINISI TBC RESISTEN OBAT



*Banyak orang didiagnosis mengidap TB RR karena ini adalah satu-satunya uji kepekaan obat yang dilakukan terhadap strain TBC yang mereka derita. Inilah sebabnya mengapa rekomendasi WHO sering mengelompokkan TB RR dan TB MDR menjadi satu — pengobatannya sama.

II. EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PADUAN PENGobatan ENAM BULAN UNTUK TBC RESISTAN OBAT

TB-PRACTECAL (NCT02589782)

Tujuan uji klinis TB-PRACTECAL adalah untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas tiga paduan pengobatan selama enam bulan yang berbasis bedaquiline, pretomanid, dan linezolid untuk pengobatan orang dewasa dan remaja dengan TBC RR/MDR. Ketiga paduan pengobatan eksperimental tersebut adalah: (1) BPAL, (2) BPAL ditambah clofazimine (BPALC), dan (3) BPAL ditambah moksifloksasin (BPALM). Masing-masing dari ketiga kelompok perlakuan tersebut dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terdiri dari peserta yang menerima paduan pengobatan standar perawatan yang direkomendasikan WHO selama 9 hingga 11 bulan atau 18 hingga 20 bulan. Studi TB-PRACTECAL melibatkan 552 peserta dari tujuh lokasi di tiga negara: Belarus, Afrika Selatan, dan Uzbekistan. Peserta uji klinis mewakili beragam kelompok penderita TBC, termasuk remaja berusia hingga 15 tahun (4%), orang yang hidup dengan HIV terlepas dari jumlah CD4 (27,6%), dan (60,7%) orang dengan penyakit kaviter (**cavitary disease**).

Studi ini dilaksanakan dalam dua fase. Ketiga paduan investigasi menunjukkan hasil yang baik pada fase pertama, namun hanya satu (BPALM) yang dilanjutkan ke fase kedua karena alasan logistik. Paduan pengobatan BPALM enam bulan terbukti **non-inferior** (tidak lebih buruk dari) dan **superior** (lebih baik dari) paduan pengobatan standar 9 hingga 20 bulan. Luaran pengobatan yang tidak menguntungkan (yaitu, gabungan kematian, kegagalan pengobatan, penghentian pengobatan—misalnya, penggantian dua obat atau lebih—, kehilangan tindak lanjut, atau kekambuhan TB) yang diamati pada orang yang diacak untuk menerima paduan BPALM enam bulan jauh lebih sedikit (16/138, 11,7%) dibandingkan pada orang yang diacak untuk menerima paduan standar yang lebih panjang (56/137, 40,9%).⁵

Cavitary disease: Penyakit kavitas berfungsi sebagai penanda tingkat keparahan penyakit TBC — orang dengan kerusakan paru-paru yang lebih luas (kavitas yang terdeteksi melalui rontgen dada) biasanya mengalami penyakit yang lebih parah.

Non-inferior: berarti bahwa intervensi tersebut tidak lebih buruk daripada kelompok kontrol dalam batas yang telah ditentukan sebelumnya (yang disebut margin non-inferioritas).

Superior: berarti intervensi tersebut lebih baik daripada kelompok kontrol dengan selisih yang telah ditentukan sebelumnya.

Perbedaan luaran yang tidak menguntungkan ini didorong oleh penghentian pengobatan lebih awal pada lengan kontrol, terutama akibat kejadian tak diinginkan (**adverse events**).⁶ Paduan BPALM enam bulan terbukti lebih aman dibandingkan paduan standar yang lebih panjang, dengan 23% berbanding 48% peserta yang mengalami setidaknya satu kejadian merugikan serius atau kejadian merugikan tingkat 3 atau lebih tinggi. Berdasarkan data ini, studi dihentikan oleh Dewan Pemantauan Data dan Keamanan (DSMB) sebelum seluruh pendaftaran selesai. Hal ini dapat mempengaruhi kemampuan untuk menilai sepenuhnya kinerja paduan pengobatan pada sub populasi dan ukuran luaran lainnya seperti mortalitas dan kegagalan pengobatan, karena jumlah peserta yang terdaftar lebih sedikit dari yang direncanakan.

ZeNix ([NCT03086486](#))

Tujuan uji klinis ZeNix adalah mengoptimalkan keamanan dan tolerabilitas paduan pengobatan BPAL enam bulan menggunakan dosis dan durasi linezolid yang berbeda pada orang dewasa dan remaja dengan TB pre XDR (TB MDR dengan resistansi tambahan terhadap fluorokuinolon). ZeNix dibangun berdasarkan studi intervensi kelompok tunggal yang disebut Nix-TB ([NCT02333799](#)), yang pertama kali membuktikan efikasi paduan pengobatan BPAL enam bulan untuk galur TBC dengan resistansi obat yang sangat tinggi, dengan luaran pengobatan yang berhasil diamati pada 90% (98/109) peserta studi.⁷ Dalam uji klinis Nix-TB, linezolid diberikan pada dosis 1.200 mg setiap hari selama enam bulan penuh pengobatan, tetapi hanya 37 peserta (34%) yang menyelesaikan enam bulan linezolid tanpa gangguan apapun, dan hanya 16 peserta (15%) yang menyelesaikan enam bulan linezolid pada dosis yang awalnya diresepkan yaitu 1.200 mg setiap hari. Sebanyak 62 peserta (57%) mengalami kejadian merugikan tingkat 3 atau lebih tinggi selama pengobatan. Neuropati perifer (**Peripheral neuropathy**) terjadi pada 88 peserta (81%) dan mielosupresi (**myelosuppression**) pada 52 peserta (48%).

Untuk mencoba meningkatkan keamanan dan tolerabilitas paduan pengobatan BPAL, ZeNix mengevaluasinya menggunakan empat pendekatan berbeda terhadap dosis (1.200 berbanding 600 mg setiap hari) dan durasi (dua berbanding enam bulan) linezolid. ZeNix mendaftarkan 181 peserta dari 11 lokasi di empat negara: Afrika Selatan, Georgia, Moldova, dan Rusia. Populasi studi mencakup orang dewasa dan remaja berusia 14 tahun ke atas serta orang yang hidup dengan HIV dengan jumlah CD4 minimal 100 sel/mm³ (20%). Paduan Pengobatan BPAL dengan linezolid yang diberikan pada dosis 600 mg setiap hari selama enam bulan menunjukkan keseimbangan terbaik antara keamanan dan efektivitas (profil risiko-manfaat paling menguntungkan), dengan 40 dari 45 peserta (89%) yang diklasifikasikan memiliki luaran yang menguntungkan dan 6 dari 45 peserta (13%) yang memerlukan modifikasi dosis linezolid.⁸ Di antara peserta yang diacak untuk menerima BPAL dengan linezolid yang diberikan pada dosis 600 mg selama enam bulan, neuropati perifer tingkat 3 atau lebih rendah dilaporkan pada 11 dari 45 peserta (24%) dan mielosupresi dilaporkan pada 1 dari 45 peserta (2%). Berbeda dengan TB-PRACTECAL, desain ZeNix tidak menyertakan standar kelompok kontrol (**control arm**), sehingga membatasi perbandingan langsung ZeNix dengan paduan 9 hingga 11 bulan atau 18 hingga 20 bulan yang direkomendasikan WHO.

Adverse event: kejadian tidak diinginkan adalah tanda atau gejala klinis yang tidak disengaja dan tidak menguntungkan yang terjadi sehubungan dengan penggunaan suatu obat atau paduan pengobatan. Dalam uji klinis, kejadian tidak diinginkan sering kali “dinilai” menggunakan skala standar. Skala tersebut biasanya berkisar antara 1 hingga 5, dengan 1 menunjukkan kejadian ringan dan 5 menunjukkan kematian.

Peripheral neuropathy: kerusakan saraf pada anggota tubuh, yang dapat menyebabkan mati rasa dan nyeri yang bermula di jari tangan dan kaki, lalu menyebar ke arah atas..

Myelosuppression atau mielosupresi: penurunan produksi sel darah oleh sumsum tulang. Kondisi ini dapat bermanifestasi sebagai anemia (sel darah merah; menyebabkan kelelahan), neutropenia (sel darah putih; meningkatkan risiko infeksi parah), atau trombositopenia (trombosit; menyebabkan mudah memar atau berdarah).

Control arm : Kelompok pembandingan mengurangi risiko bias dalam suatu penelitian dan memungkinkan para peneliti untuk secara langsung membandingkan kinerja obat atau paduan pengobatan baru tersebut dengan standar perawatan yang sudah ada.

BEAT Tuberculosis ([NCT04062201](#))

Studi BEAT Tuberculosis adalah uji klinis terkontrol secara acak yang mengevaluasi efikasi dan keamanan paduan pengobatan enam bulan yang terdiri dari bedaquilin, delamanid, dan linezolid yang diberikan bersama levofloksasin dan/atau klofazimin tergantung pada resistansi fluorokuinolon (6BDLz + Lx atau C) kepada orang dengan TBC RR/MDR dan TBC pre XDR. Studi ini mendaftarkan 402 peserta dari dua lokasi di Afrika Selatan. Peserta diacak untuk menerima paduan pengobatan BEAT Tuberculosis atau standar perawatan 9 hingga 11 bulan* untuk TBC RR/MDR, atau paduan pengobatan terindividualisasi yang lebih panjang jika resistansi fluorokuinolon terdeteksi pada peserta yang diacak untuk menerima standar perawatan. Populasi studi mencakup orang yang hidup dengan HIV (50%).⁹ Sedikit peserta (16%) yang memiliki resistansi fluorokuinolon, sehingga membatasi kemampuan studi untuk menarik kesimpulan kuat tentang kinerja paduan BEAT Tuberculosis enam bulan terhadap pre XDR. Studi lain yang berfokus secara khusus pada pre XDR, yang disebut endTB-Q, menguji paduan yang sama (BDLzC) yang diberikan selama enam atau sembilan bulan dan menemukan bahwa meskipun paduan pengobatan BDLzC lebih aman dan lebih dapat ditoleransi, kinerjanya tidak sebaik paduan pengobatan yang lebih panjang yang membentuk kelompok kontrol.¹⁰ Perbedaan kinerja terutama terlihat pada peserta dengan penyakit yang lebih luas. Data dari endTB-Q belum ditinjau oleh WHO.

Efektivitas dan keamanan paduan BEAT Tuberculosis sebanding dengan standar perawatan 9 hingga 11 bulan atau lebih panjang, dengan luaran pengobatan yang menguntungkan diamati pada 86,1% peserta satu tahun setelah akhir pengobatan (dibandingkan dengan 86% pada peserta yang menerima standar perawatan).^{11,12} Tujuh puluh empat (37%) dan 63 (31,2%) peserta dalam BEAT Tuberculosis dan kelompok kontrol, masing-masing, mengalami kejadian merugikan serius selama pengobatan, dan 10 peserta di setiap meninggal dunia.¹³ Studi kelompok tunggal serupa yang dilakukan di India menemukan paduan pengobatan yang mengandung bedaquiline dan delamanid enam bulan aman dan efektif, dengan luaran pengobatan yang menguntungkan diamati pada 86% peserta enam bulan setelah akhir pengobatan.¹⁴

Yang penting, studi BEAT Tuberculosis yang dilakukan di Afrika Selatan melibatkan ibu hamil dan anak-anak berusia mulai dari enam tahun, yaitu kelompok populasi yang saat ini tidak memenuhi syarat untuk mengakses manfaat paduan pengobatan BPaL(M) enam bulan. Data ini memungkinkan ibu hamil dan anak-anak untuk memperoleh manfaat dari akses ke empat obat selama enam bulan, meskipun celah data mengenai penggunaan pretomanid pada kelompok populasi ini masih terus diisi (lebih lanjut mengenai hal ini akan dibahas nanti).

endTB ([NCT02754765](#))

endTB adalah uji klinis terkontrol acak yang dirancang untuk menentukan cara menggabungkan obat-obatan baru dan obat-obatan yang dialihfungsikan (**repurposed**) guna memperpendek masa pengobatan TB RR/MDR. Uji klinis endTB membandingkan lima paduan sembilan bulan yang mengandung dan/atau delamanid dengan kontrol yang sebagian besar terdiri dari peserta yang menerima pengobatan dengan paduan 18 hingga 20 bulan (standar perawatan di sebagian besar negara ketika uji klinis dibuka untuk pendaftaran pada tahun 2017). Studi ini mendaftarkan 754 peserta dari 12 lokasi di tujuh negara: Georgia, India, Kazakhstan, Lesotho, Pakistan, Peru, dan Afrika Selatan. Populasi studi mencakup remaja mulai usia 15 tahun (3,6%), orang yang hidup dengan HIV jumlah CD4 (14,1%), dan orang dengan penyakit kavitas (56,9%).

Repurposed medicines: obat yang awalnya dikembangkan dan diindikasikan untuk penyakit lain, namun kemudian dialihfungsikan untuk mengobati TBC (misalnya, klofazimin awalnya dikembangkan untuk mengobati kusta).

* Pengobatan selama sembilan hingga 11 bulan dengan levofloksasin, klofazimin, pyrazinamide, dan ethambutol, ditambah dengan bedaquiline selama enam bulan pertama, linezolid selama dua bulan pertama, serta isoniazid dosis tinggi selama empat hingga enam bulan pertama.

Tiga dari paduan pengobatan yang sedang diteliti menunjukkan non-inferioritas terhadap kelompok kontrol — 9BLzMZ, 9BLzLxCZ, dan 9BDLzLxZ (paduan pengobatan sembilan bulan yang terdiri dari bedaquilina, linezolid, pyrazinamide, ditambah moxifloksasin atau levofloksasin, dengan atau tanpa delamanid atau clofazimine).¹⁵ Ketiga paduan obat endTB yang non-inferior tersebut menunjukkan kinerja yang sebanding dengan hasil pengobatan yang baik, berkisar antara 85% hingga 90% (dibandingkan dengan 81% pada kelompok kontrol).¹⁶ Ketiga paduan pengobatan endTB non-inferior tersebut juga sebanding dengan paduan pengobatan kontrol dalam hal keamanan, dengan jumlah peserta yang mengalami efek samping serius berkisar antara 14,3% hingga 15,8% (dibandingkan dengan 16,7% pada kelompok kontrol) dan efek samping tingkat 3 atau lebih tinggi berkisar antara 54,8% hingga 61,4% (dibandingkan dengan 62,7% pada kelompok kontrol). Hepatotoksisitas lebih sering terjadi pada peserta yang menerima paduan pengobatan endTB dibandingkan dengan kelompok kontrol, berkisar antara 6,3% hingga 18,3% dibandingkan dengan 7,1% — hal ini kemungkinan disebabkan oleh dimasukkannya pirazinamid dalam paduan pengobatan endTB.

Efek Samping dan Interaksi Antar Obat

Paduan pengobatan yang lebih baru dan lebih pendek ini merupakan kemajuan penting dalam penanganan TBC resistan obat, tetapi seperti halnya paduan pengobatan apapun, penting untuk memastikan bahwa orang yang menjalani pengobatan dipantau secara rutin terhadap efek samping, yang sebagian mungkin tidak menunjukkan gejala. Beberapa efek samping terkait pengobatan yang perlu mendapat perhatian khusus berkaitan dengan paduan pengobatan BPaL(M), BEAT Tuberculosis, dan endTB. Efek-efek samping tersebut meliputi:

- **mielosupresi:** penurunan produksi sel darah dari sumsum tulang. Kondisi ini dapat bermanifestasi sebagai anemia (sel darah merah; menyebabkan kelelahan), neutropenia (sel darah putih; meningkatkan risiko infeksi berat), atau trombositopenia (trombosit; menyebabkan mudah memar atau perdarahan);
- **hepatotoksisitas:** kerusakan atau cedera pada hati yang diinduksi oleh obat; kardiotoxikitas (**pemanjangan interval QTc**): gangguan pada aktivitas kelistrikan jantung yang dapat menyebabkan gangguan irama yang serius (dan terkadang fatal);
- **neuropati perifer:** kerusakan saraf di bagian ujung tubuh, yang dapat menyebabkan mati rasa dan nyeri yang dimulai dari jari tangan dan kaki lalu menyebar ke atas;
- **neuropati optik:** kerusakan pada saraf yang meneruskan informasi visual dari mata ke otak, yang dapat menyebabkan nyeri mata dan gangguan penglihatan; dan
- **hiperpigmentasi kulit:** penggelapan warna dan perubahan lain pada kulit (berkaitan dengan penggunaan klofazimin)¹⁷

Penting bagi orang dengan TBC untuk mengenali tanda dan gejala efek samping terkait pengobatan yang sudah diketahui ini (lihat Gambar 3) dan segera memberi tahu tenaga kesehatan mereka begitu gejala tersebut muncul agar dapat dilakukan pemeriksaan dan tes yang diperlukan serta tindakan yang tepat. Efek samping ini biasanya dapat ditangani menggunakan tes pemantauan pada saat pengobatan dimulai dan pada interval rutin selama masa pengobatan. Tes pemantauan meliputi elektrokardiografi (EKG) (**electrocardiography**), penilaian klinis neuropati perifer, pengujian ketajaman visual dan penglihatan warna untuk neuropati optik, serta profil darah (**blood profiles**) (misalnya, hitung darah lengkap untuk anemia dan manifestasi mielosupresi lainnya, tes fungsi hati).¹⁸ Tes rutin ini biasanya dapat mendeteksi tanda-tanda awal efek samping yang berkembang dan mengingatkan tenaga kesehatan untuk mengambil tindakan guna melindungi orang dari bahaya.

Electrocardiography (EKG): pemeriksaan yang mengukur aktivitas listrik di jantung Anda untuk mendeteksi adanya irama yang tidak teratur.

Blood Profile: Profil darah memberikan penilaian laboratorium terhadap fungsi hati dan ginjal, hitung darah lengkap, serta tes-tes lain terkait fungsi organ yang dapat dipantau melalui darah.

GAMBAR 3. GEJALA EFEK SAMPING PENGOBATAN



Gejala **mielosupresi** dapat meliputi kelelahan, kelemahan, pusing, sesak napas, serta kulit, bibir, dan kuku yang pucat.



Gejala **hepatotoksitas** dapat meliputi mual, muntah, kelelahan, malaise, pruritus (gatal pada kulit), demam, nyeri perut kanan atas (atau nyeri tajam di bawah tulang rusuk), dan ikterus (menguningnya kulit dan bagian putih mata).



Pemanjangan interval QTc sering kali tidak bergejala, tetapi pada kasus berat dapat menyebabkan palpitasi (rasa berdebar-debar di dada), sesak napas, nyeri dada, pusing, hampir pingsan, atau pingsan.



Gejala **neuropati optik** dapat meliputi nyeri mata, penglihatan kabur, titik buta, penurunan penglihatan warna (misalnya, kehilangan kemampuan membedakan warna merah-hijau), atau kehilangan penglihatan total.



Gejala **neuropati perifer** dapat meliputi mati rasa dan kesemutan di kaki atau tangan; rasa terbakar, tertusuk, atau nyeri menembak di area yang terkena; serta kehilangan keseimbangan dan koordinasi.

Efek samping obat terkadang dapat diperparah oleh obat lain. Misalnya, dua obat mungkin memiliki efek samping yang sama, sehingga meningkatkan risiko dan keparahan efek samping yang mereka miliki bersama ketika kedua obat diberikan secara bersamaan. Terkadang satu obat dapat mengganggu cara tubuh seseorang memproses obat lain, yang dapat mengakibatkan kadar obat yang lebih tinggi atau lebih rendah dan peningkatan risiko efek samping (ini disebut interaksi antar obat). Karena interaksi antar obat dapat memperparah efek samping terkait pengobatan, kewaspadaan dan pemantauan ekstra diperlukan ketika obat-obat tertentu diberikan secara bersamaan. Misalnya, ketika bedaquilin dan moxifloksasin diberikan bersamaan dengan obat-obatan lain yang memperpanjang interval QTc (misalnya, Clofazimine, methadone, antimalaria), diperlukan kewaspadaan dan pemantauan ekstrak dengan EKG. Ketika linezolid diberikan bersamaan dengan obat serotonergik lainnya (misalnya, inhibitor reuptake serotonin selektif yang digunakan untuk mengobati depresi, antipsikotik), harus dilakukan pemantauan ketat terhadap **sindrom serotonin (serotin syndrome)**.¹⁹ Dalam hal obat antiretroviral, ART berbasis inhibitor integrase (yaitu, dolutegravir) lebih disukai untuk orang yang hidup dengan HIV sementara mereka mengonsumsi BPaL(M) atau paduan berbasis bedaquilin lainnya, karena penghambat protease yang diperkuat ritonavir (misalnya, lopinavir/ritonavir) meningkatkan kadar bedaquilin, sementara efavirenz menurunkan kadar bedaquilin dan pretomanid.²⁰ Selain bedaquiline, obat-obatan TBC lain dalam paduan BEAT Tuberculosis dan endTB tidak berinteraksi dengan obat-obatan antiretroviral. Belum ada data mengenai bagaimana obat-obatan TBC RO berinteraksi dengan obat-obatan antiretroviral yang lebih baru, termasuk yang diberikan melalui formulasi injeksi kerja panjang (misalnya, kabotegravir).

Serotin syndrome - Sindrom serotonin: suatu kondisi yang dipicu oleh obat dan berpotensi fatal, yang disebabkan oleh kadar serotonin yang terlalu tinggi di sinapsis otak.

Efek samping obat TBC juga dapat diperparah oleh perilaku tertentu serta kondisi yang mendasari atau komorbiditas. Misalnya, konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas dan/atau neuropati perifer. Orang dengan penyakit hati yang mendasarinya berisiko lebih tinggi mengalami hepatotoksitas. Orang dengan diabetes berisiko lebih tinggi mengalami neuropati perifer dan neuritis optik mengingat diabetes juga dapat mempengaruhi sistem organ tersebut.

Setiap efek samping pengobatan TBC harus ditangani sebagai bagian dari perawatan TBC dan dilaporkan kepada Program TBC Nasional (NTP) atau Unit Farmakovigilans (PV) agar keamanan obat dan paduan TBC secara keseluruhan dapat dipantau pada tingkat yang lebih tinggi, yang dikenal sebagai pemantauan dan manajemen keamanan obat TB aktif (**active TB drug safety monitoring and management (aDSM)**).

active TB drug safety monitoring and management (aDSM) - Pemantauan keamanan obat secara aktif (aDSM): serangkaian persyaratan dan uji yang, bila diterapkan bersamaan dengan obat-obatan dan paduan pengobatan baru, dapat membantu mendeteksi, menangani, dan melaporkan dugaan atau kasus toksisitas obat yang telah dikonfirmasi.

Bagaimana dengan Orang yang Hidup dengan HIV?

Orang yang hidup dengan HIV (ODHIV) berpartisipasi dalam ketiga uji klinis penting yang membentuk dasar bukti untuk dukungan WHO terhadap paduan BPAL(M), meskipun jumlahnya kecil. Dalam Nix-TB, ZeNix, dan TB-PRACTECAL, masing-masing 56 (51%), 36 (20%), dan 140 (27,6%) peserta adalah ODHIV. Jumlah CD4 median masing-masing adalah 343 (55-1023), 421 (122-1480), dan 330 (209-547) sel/mm³ secara berurutan. Luanan pengobatan dan keamanan (yaitu, frekuensi dan keparahan kejadian merugikan) serupa antara orang yang hidup dengan dan tanpa HIV yang berpartisipasi dalam Nix-TB dan ZeNix. Dalam ZeNix, 32/36 (89%) ODHIV memiliki luanan pengobatan yang menguntungkan dengan BPAL dibandingkan dengan 126/145 (87%) peserta tanpa HIV.²¹

Dalam TB-PRACTECAL, luanan pengobatan tetap lebih baik pada ODHIV yang diacak untuk menerima BPALM dibandingkan dengan paduan yang lebih panjang dalam kelompok kontrol (lihat Tabel 1), tetapi perbedaannya tidak terlalu menonjol atau signifikan secara statistik dalam analisis sub kelompok yang mengevaluasi apakah risiko luanan pengobatan yang tidak menguntungkan berbeda untuk ODHIV dalam uji klinis tersebut, kemungkinan karena jumlah ODHIV yang diikuti sertakan dalam uji klinis tersebut kecil.

TABEL 1. ANALISIS SUBKELOMPOK TB-PRACTECAL UNTUK ORANG YANG HIDUP DENGAN HIV

Populasi	Hasil yang Tidak Memberikan Manfaat		Risk Difference (Confidence Interval)
	BPALM	Control	
HIV-positive	7/34 (20.6%)	9/38 (23.7%)	-3.1% (-23.8% to 17.6%)
HIV-negative	9/103 (8.7%)	47/99 (47.5%)	-38.7% (-50.9% to -26.6%)

Dalam uji klinis BEAT Tuberculosis dan endTB, peserta masing-masing 98 (49%) dan 98 (14,1%), secara berurutan, peserta adalah ODHIV. Jumlah CD4 median masing-masing adalah 168 (85-298,5) dan 296 (118-497) sel/mm³. Dalam kedua uji klinis tersebut, luanan pengobatan dan keamanan serupa antara orang yang hidup dengan dan tanpa HIV. Dalam BEAT Tuberculosis, 82,9% ODHIV memiliki luanan pengobatan yang menguntungkan dengan paduan enam bulan dibandingkan dengan 89,7% peserta tanpa HIV.²² Dalam endTB, luanan pengobatan yang berhasil berkisar antara 70,6% hingga 100% untuk ODHIV yang diobati dengan paduan sembilan bulan dibandingkan dengan 78% hingga 89,1% peserta tanpa HIV.²³

Risk Difference - Perbedaan Risiko: selisih antara risiko terjadinya suatu luanan pada kelompok yang mendapat paparan dan kelompok yang tidak mendapat paparan. Dalam konteks ini, perbedaan risiko mengacu pada selisih risiko luanan pengobatan yang tidak menguntungkan antara peserta yang secara acak ditetapkan untuk menerima panduan pengobatan BPALM dan peserta yang menerima panduan pengobatan yang lebih lama pada kelompok kontrol.

Perbedaan risiko yang bernilai negatif menunjukkan bahwa paparan (pemberian BPALM) menurunkan risiko terjadinya luanan pengobatan yang tidak menguntungkan. Dalam konteks ini, hal tersebut berarti bahwa efek protektif BPALM terhadap luanan pengobatan yang tidak menguntungkan lebih kecil pada orang yang hidup dengan HIV.

Paduan pengobatan yang direkomendasikan WHO untuk pengobatan TBC resistan obat sama bagi orang yang hidup dengan atau tanpa HIV, terlepas dari jumlah CD4. Namun, beberapa interaksi antara obat TBC dan HIV serta toksisitas yang tumpang tindih memerlukan perhatian dan penanganan yang cermat. Misalnya, ODHIV yang mengonsumsi penghambat protease atau efavirenz harus mengganti obat HIV mereka ke inhibitor integrase (sebaiknya) atau dipantau ketat selama pengobatan TBC resistan obat, mengingat adanya interaksi antara obat-obatan ini dan bedaquilin. ODHIV juga mungkin memerlukan penyesuaian pada paduan HIV dan/atau TBC resistan obat mereka karena toksisitas yang tumpang tindih (misalnya, beberapa obat HIV juga menyebabkan neuropati perifer dan mielosupresi).

Bagaimana dengan Anak-Anak dan Remaja?

Rekomendasi WHO untuk paduan BPaL(M) hanya berlaku bagi orang berusia 14 tahun ke atas karena belum tersedia data mengenai dosis dan keamanan pretomanid pada anak-anak.

Uji klinis BEAT Tuberculosis mendaftarkan anak-anak dengan usia enam tahun dan uji klinis endTB mendaftarkan remaja dan anak-anak berusia 14 tahun ke atas. Kedua paduan pengobatan diharapkan berhasil baik pada anak-anak seperti pada orang dewasa, terutama mengingat bahwa anak-anak sering mengalami **TBC paucibacillary**. Semua obat yang terkandung dalam paduan BEAT Tuberculosis dan endTB telah digunakan untuk mengobati TBC resistan obat pada anak-anak. Dengan demikian, paduan-paduan ini direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan pada anak-anak dari segala usia. Formulasi pediatrik untuk semua obat lini kedua kecuali pretomanid tersedia melalui **Global Drug facility (GDF)** oleh Stop TB Partnership.²⁴

TB Alliance bekerja sama dengan Jaringan Uji Klinis AIDS Anak Remaja dan Ibu Internasional (IMPAACT) yang didanai oleh Institut Kesehatan Nasional AS (NIH) dalam sebuah studi farmakokinetik (FK) (**pharmacokinetic**) dan keamanan pediatrik pretomanid (IMPAACT 2034; [NCT05586230](#)). Studi saat ini hanya mendaftarkan anak perempuan karena penurunan kesuburan diamati pada tikus jantan dan mencit yang diobati dengan pretomanid. Meta-analisis data hormon laki-laki dari studi pretomanid^{25,26} dan data tambahan dari studi keamanan reproduksi yang berfokus pada jumlah sperma (PaSEM; [NCT04179500](#)) menunjukkan bahwa pretomanid tidak memiliki efek negatif pada fungsi reproduksi laki-laki pada manusia.²⁷ Studi multidosis perlu dilakukan setelah IMPAACT 2034 sebelum anak-anak dapat memperoleh manfaat dari akses ke paduan pengobatan BPaL(M) enam bulan.

Bagaimana dengan Perempuan/Orang Hamil?

Kehamilan merupakan kriteria pengecualian untuk uji klinis yang mendasari paduan pengobatan lebih pendek untuk TBC resistan obat, kecuali untuk uji klinis BEAT Tuberculosis, yang mendaftarkan 10 perempuan/orang hamil, 4 di antaranya diacak untuk menerima paduan BEAT Tuberculosis enam bulan. Semua 10 kehamilan menghasilkan kelahiran bayi yang sehat.²⁸ Dalam uji klinis endTB, 8 dari 10 peserta yang hamil saat menerima pengobatan melanjutkan pengobatan. Di antara tujuh peserta dengan luaran kehamilan yang diketahui, terdapat dua kelahiran hidup (termasuk satu pasang kembar prematur), empat aborsi elektif, dan satu aborsi spontan. Jika digabungkan dengan data yang tersedia dari kelompok kecil individu hamil yang diobati dengan paduan yang mengandung bedaquilin dan delamanid,^{30,31,32} serta kombinasi data hewan, pendapat/pengalaman ahli, dan analisis risiko-manfaat,³³ WHO menyarankan bahwa paduan-paduan ini dapat digunakan dengan aman selama kehamilan.

TBC paucibacillary: TBC yang disebabkan oleh jumlah bakteri TB yang lebih sedikit

Global Drug facility (GDF): mekanisme pengadaan dan pasokan terpadu yang menyediakan paket layanan yang menggabungkan pengadaan strategis produk-produk untuk TBC dan koordinasi kegiatan pasar, dengan bantuan teknis serta pengembangan kapasitas untuk program TBC

Pharmacokinetics - Farmakokinetik (PK): studi mengenai bagaimana tubuh berinteraksi dengan suatu obat. Pemahaman mengenai bagaimana obat tersebut diserap, dimetabolisme, dan diekskresikan memberikan gambaran mengenai paparan obat secara keseluruhan serta penentuan dosis yang tepat.

Data yang tersedia mengenai penggunaan pretomanid selama kehamilan lebih terbatas. Dalam TB-PRACTECAL, 16 peserta menjadi hamil saat berpartisipasi dalam uji klinis. Di antara 14 peserta dengan luaran kehamilan yang diketahui, terdapat 10 kelahiran hidup, 3 aborsi elektif, dan 1 aborsi spontan.^{34,35} Empat peserta menjadi hamil saat berpartisipasi dalam Nix-TB dan ZeNix dengan luaran kehamilan sebagai berikut: satu bayi sehat, satu penghentian medis, satu kehamilan ektopik, dan satu keguguran.³⁶ Data hewan tidak menunjukkan efek teratogenesis (**teratogenicity**) atau efek kepada janin-embrio dengan penggunaan pretomanid selama kehamilan,³⁷ tetapi data pada manusia masih diperlukan.

Teratogenicity - Teratogenitas: adalah kemampuan untuk menyebabkan kelainan pada janin yang sedang berkembang.

Bagaimana dengan Orang yang Menderita TBC Ekstraparu?

Orang yang memiliki bentuk TBC ekstra paru — yaitu, TBC di luar paru-paru — umumnya tidak diikuti-ser-takan dalam uji klinis seperti yang dijelaskan di atas. Oleh karena itu, kami belum mengetahui bagaimana paduan-paduan ini mungkin bekerja pada orang dengan TBC ekstraparu (TBC-EP). Orang dengan TBC-EP sering memiliki TBC di bagian tubuh yang mungkin sulit dijangkau oleh beberapa obat (misalnya, cairan tulang belakang atau tulang dan sendi). Bentuk-bentuk TBC ini memerlukan pengobatan selama 12 bulan bahkan ketika obat sensitif. Karena alasan-alasan tersebut, orang dengan bentuk TBC di luar paru-paru umumnya tidak memenuhi syarat untuk mendapatkan paduan pengobatan oral yang lebih pendek ini.

III. PEDOMAN PENGobatan MENURUT WHO

Pada Agustus 2024, WHO menerbitkan Komunikasi Cepat: [Rapid Communication: Key Updates to the Treatment of Drug-Resistant TB](#) - Pembaruan Utama Pengobatan TBC Resistan Obat.³⁸ Standar perawatan global untuk TBC resistan obat tetap merupakan paduan enam bulan yang terdiri dari bedaquilin, pretomanid, dan linezolid dengan atau tanpa moxifloksasin, BPaL(M), untuk orang dewasa dan remaja berusia 14 tahun ke atas. Namun, dalam komunikasi cepat tersebut, WHO juga merekomendasikan paduan BEAT Tuberculosis enam bulan dan paduan endTB sembilan bulan untuk pengobatan TBC resistan obat, dengan menekankan penggunaannya untuk memperluas pilihan pengobatan lebih pendek yang tersedia bagi populasi tambahan, yaitu anak-anak, remaja, dan perempuan hamil.

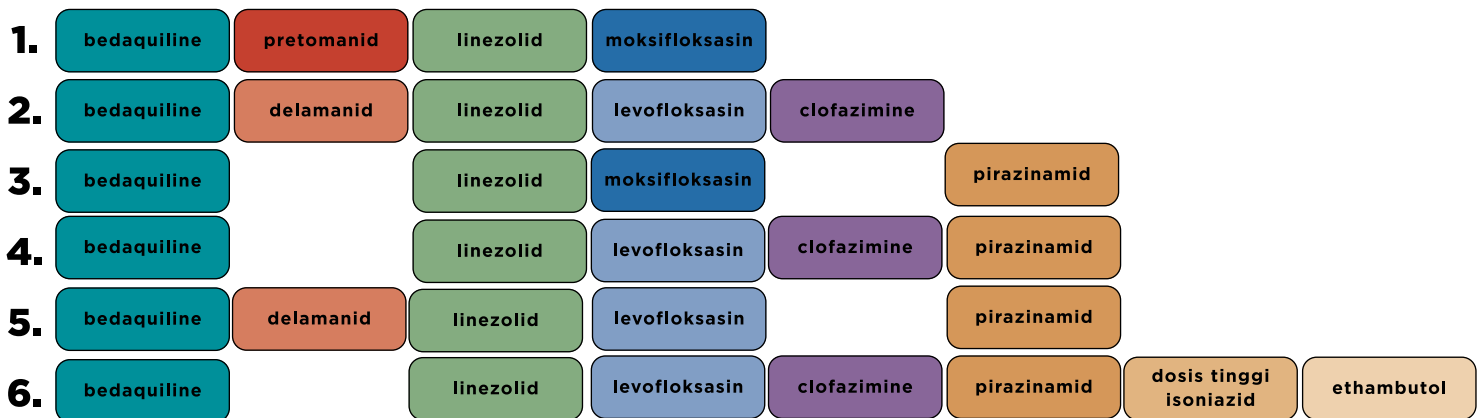
Serupa dengan BPaL(M), paduan pengobatan BEAT Tuberculosis diindikasikan untuk pengobatan orang dengan dan tanpa resistansi fluorokuinolon. Jika resistansi fluorokuinolon terdeteksi, maka levofloksasin dihentikan dan klofazimin dilanjutkan. Jika resistansi fluorokuinolon tidak diketahui, maka levofloksasin dan klofazimin keduanya dilanjutkan. Namun, paduan endTB hanya direkomendasikan untuk digunakan pada orang yang telah dikonfirmasi tidak memiliki resistansi terhadap fluorokuinolon. Meskipun paduan-paduan tersebut belum pernah dibandingkan secara langsung, dalam komunikasi cepat tersebut, WHO menempatkan paduan-paduan tersebut dalam urutan berperingkat dengan mempertimbangkan durasi, jumlah obat, dan biaya. Di antara ketiga paduan endTB, WHO merekomendasikan penggunaan BLzMZ daripada BLzLxCZ, dan BLzLxCZ daripada BDLzLxZ. Pedoman WHO masih mencakup paduan standar 9 hingga 11 bulan dan paduan terindividualisasi 18 hingga 20 bulan (yang disusun sesuai Tabel 2). Paduan Pengobatan standar menempati peringkat terendah di antara berbagai paduan pengobatan dan hanya direkomendasikan bagi penderita TBC resisten obat yang masih rentan terhadap fluorokuinolon, sedangkan regimen individual yang lebih panjang disediakan khusus untuk menyusun paduan pengobatan penyelamatan bagi penderita dengan pola resistensi obat yang lebih kompleks (misalnya, resistensi terhadap dua atau lebih obat Grup A) dan/atau yang tidak menunjukkan respons yang baik terhadap pengobatan dengan paduan pengobatan yang lebih pendek.

Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam memilih paduan pengobatan meliputi profil Uji kepekaan obat (**drug-susceptibility profile**), riwayat penggunaan obat TBC lini kedua utama, jenis/lokasi dan tingkat keparahan penyakit TBC, usia, status kehamilan, preferensi serta riwayat pengobatan orang yang menjalani pengobatan, adanya koinfeksi, komorbiditas, atau kondisi kesehatan lainnya, serta risiko terjadinya efek yang tidak diinginkan.

Drug-susceptibility profile

- Profil kerentanan terhadap obat: obat-obatan yang terhadapnya seseorang memiliki kerentanan yang tercatat (atau tidak memiliki resistensi).

GAMBAR 4. REKOMENDASI WHO UNTUK PADUAN PENGOBATAN YANG LEBIH PENDEK



1.6BPaL(M): pengobatan enam bulan yang terdiri atas bedaquiline, pretomanid, dan linezolid, yang diberikan bersama moksifloksasin untuk TBC RR/MDR dan tanpa moksifloksasin untuk TBC pre-XDR. Perpanjangan pengobatan hingga total sembilan bulan dapat dipertimbangkan jika hasil kultur dahak masih positif pada bulan keempat hingga bulan keenam pengobatan. Apabila terdapat dosis yang terlewat, durasi pengobatan juga dapat diperpanjang untuk mengganti jumlah dosis yang terlewat (hingga satu bulan). Terdapat dua pilihan dosis yang direkomendasikan untuk bedaquiline : (1) 400 mg setiap hari selama dua minggu, dilanjutkan dengan 200 mg tiga kali seminggu; atau (2) 200 mg setiap hari selama delapan minggu, kemudian 100 mg setiap hari. Pretomanid dan moksifloksasin masing-masing diberikan dengan dosis 200 mg dan 400 mg setiap hari. Dosis linezolid yang direkomendasikan dalam paduan pengobatan BPaL(M) adalah 600 mg setiap hari. Penyesuaian dosis linezolid dimungkinkan, tetapi hanya setelah sembilan minggu pertama pengobatan, untuk mengatasi toksisitas dan efek samping yang tidak diinginkan, seperti neuropati perifer, neuritis optik, dan mielosupresi. Saat ini, belum tersedia data mengenai penggunaan levofloksasin sebagai pengganti moksifloksasin.

2. 6BDLz + Lx dan/atau C (the BEAT Tuberculosis regimen): enam bulan pengobatan dengan bedaquiline, delamanid, dan linezolid yang diberikan bersama levofloksasin untuk TBC RR/MDR atau clofazimine untuk TBC pre-XDR. Paduan pengobatan ini dapat diberikan bersama levofloksasin dan clofazimine jika informasi resistensi terhadap fluorokuinolon tidak tersedia pada saat diagnosis. Pengobatan dapat diperpanjang jika hasil kultur dahak masih positif pada akhir bulan keempat pengobatan. Dalam paduan pengobatan BEAT TBC, bedaquiline diberikan dengan dosis 400 mg setiap hari selama dua minggu, kemudian 200 mg tiga kali seminggu. Linezolid diberikan dengan dosis 600 mg setiap hari selama menjalani pengobatan, tetapi dapat dihentikan sementara atau dihentikan secara permanen apabila terjadi efek yang tidak diinginkan.

3. 9BLzMZ, 9BLzLxCZ, dan 9BDLzLxZ (berturut-turut merupakan paduan pengobatan endTB): Paduan pengobatan selama sembilan bulan yang terdiri atas bedaquiline, linezolid, dan pyrazinamide yang diberikan bersama moxifloksasin; atau bersama levofloksasin dan clofazimine; atau bersama levofloksasin dan delamanid. Pemeriksaan rapid uji kepekaan obat (DST) perlu dilakukan untuk memastikan tidak terdapat resistansi terhadap fluorokuinolon sebelum memulai salah satu paduan pengobatan ini. Dalam paduan pengobatan endTB, bedaquiline diberikan dengan dosis 400 mg setiap hari selama dua minggu, kemudian 200 mg tiga kali seminggu. Linezolid diberikan dengan dosis 600 mg setiap hari selama sedikitnya empat bulan dan, bergantung pada toleransi terhadap obat, dosisnya kemudian dapat diturunkan menjadi 300 mg setiap hari atau 300 mg tiga kali seminggu.

4. 9–11 Bdq Lzd hdH Lfx Cfz Z E: Paduan pengobatan selama 9 hingga 11 bulan yang terdiri atas levofloksasin, clofazimine, pyrazinamide, dan ethambutol dengan tambahan bedaquiline selama enam bulan pertama, linezolid selama dua bulan pertama, serta isoniazid dosis tinggi selama empat hingga enam bulan pertama untuk TBC RR/MDR. Apabila hasil kultur dahak masih positif pada akhir bulan keempat pengobatan, lama pengobatan secara keseluruhan dapat diperpanjang hingga total 11 bulan dan pemberian bedaquiline dapat diperpanjang dari enam menjadi sembilan bulan. Bedaquiline diberikan dengan dosis 200 mg setiap hari selama delapan minggu, kemudian 100 mg setiap hari. Linezolid diberikan dengan dosis 600 mg setiap hari. Penyesuaian dosis linezolid tidak diperbolehkan dalam paduan pengobatan ini karena linezolid hanya diberikan selama dua bulan pertama pengobatan. Dalam paduan pengobatan 9 hingga 11 bulan, dapat digunakan levofloksasin atau moxifloksasin, dengan levofloksasin dikaitkan dengan risiko pemanjangan interval QT yang lebih rendah. Panduan pengobatan ini hanya direkomendasikan untuk TBC RR/MDR. Apabila terdeteksi resistansi terhadap fluoroquinolone, orang yang menjalani pengobatan sebaiknya dialihkan ke paduan pengobatan individual yang lebih lama.

5. Paduan pengobatan individual selama 18 hingga 20 bulan: terdiri atas sedikitnya empat jenis obat yang dipilih berdasarkan profil kepekaan obat masing-masing individu serta pengelompokan obat pada Tabel 2. Sebagai contoh, ketiga obat dalam kelompok A dan sedikitnya satu obat dalam kelompok B; atau dua obat dalam kelompok A dan kedua obat dalam kelompok B. Obat dalam kelompok C ditambahkan apabila paduan pengobatan tidak dapat disusun hanya dengan menggunakan obat dari kelompok A dan B. Obat-obat dalam kelompok C diurutkan berdasarkan keseimbangan antara manfaat dan risikonya, sehingga pemilihan obat sebaiknya dilakukan sesuai urutan tersebut, dari atas ke bawah. Paduan pengobatan selama 18 hingga 20 bulan hanya digunakan apabila paduan pengobatan yang lebih pendek tidak dapat diterapkan. Hal ini mencakup kondisi ketika tidak terdapat respons terhadap paduan pengobatan yang lebih pendek atau terdapat resistansi tambahan terhadap fluoroquinolone dan obat lain dalam kelompok A (misalnya TBC XDR, terdapat intoleransi terhadap obat-obat utama yang digunakan dalam paduan pengobatan yang lebih pendek, penyakit yang berat (termasuk beberapa jenis TBC ekstra paru), atau komplikasi lain yang memerlukan pendekatan pengobatan secara individual.

TABEL 2. PENGELOMPOKAN OBAT YANG DIREKOMENDASIKAN UNTUK PENGGUNAAN DALAM PANDUAN PENGOBATAN INDIVIDUAL.

Kelompok [langkah untuk menyusun paduan pengobatan individual]	OAT	Singkatan -Singkatan
Kelompok A [sertakan ketiga obat]	levofloksasin atau moxifloksasin	Lfx M, Mfx
	bedaquiline	B, Bdq
	linezolid	L, Lzd
Kelompok B [tambahkan satu atau kedua obat]	clofazimine	Cfz
	cycloserine atau terizidone	Cs Trd
Kelompok C [tambahkan untuk melengkapi paduan pengobatan dengan empat hingga lima obat efektif apabila obat dari kelompok A dan B tidak dapat digunakan]	ethambutol	E
	delamanid	D, Dlm
	pyrazinamide	Z, PZA
	imipenem-cilastatin atau meropenem	Imp-Cln Mpm
	amikacin (atau streptomycin)	Am (S)
	prothionamide atau ethionamide	Pto Eto
	p-aminosalicylic acid	PAS

PENTINGNYA UJI KEPEKAAN OBAT

Uji kepekaan obat (drug-susceptibility testing/DST) digunakan untuk mendeteksi resistansi terhadap obat TBC. Uji kepekaan obat sangat penting untuk membantu pemilihan paduan pengobatan, meningkatkan luaran pengobatan, mencegah berkembangnya resistansi obat lebih lanjut, serta mengurangi risiko toksisitas yang tidak perlu akibat pengobatan.

Bergantung pada obat yang akan diuji, DST dapat dilakukan menggunakan uji genotipik (**genotypic tests**) atau **uji berbasis kultur** fenotipik (**culture-based tests**). Uji genotipik cepat (yang juga dikenal sebagai **uji molekuler**) tersedia untuk mendeteksi resistansi terhadap rifampicin, isoniazid, dan fluoroquinolone, serta sedang dikembangkan untuk mendeteksi resistansi terhadap bedaquiline.³⁹ Uji molekuler cepat umumnya tersedia di laboratorium yang terdesentralisasi dan berlokasi dekat dengan tempat pelayanan, sehingga hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang dari dua jam. **Platform uji molekuler berkapasitas tinggi (High-throughput molecular testing platforms)** juga tersedia untuk mendeteksi resistansi terhadap rifampicin dan isoniazid di laboratorium terpusat. Namun, pemeriksaan ini sering bergantung pada sistem rujukan dan pengiriman spesimen yang dapat secara signifikan memperpanjang waktu tunggu hasil.

drug-susceptibility testing/ DST atau Uji kepekaan obat: serangkaian tes yang digunakan untuk menentukan resistensi terhadap obat-obatan.

genotypic tests atau Tes genotipe: (misalnya, GeneXpert, Truenat) mendeteksi TBC dan resistensi obat dengan cara mengamplifikasi DNA bakteri dan mendeteksi mutasi genetik yang menyebabkan resistensi terhadap obat-obatan tertentu.

Culture-based test atau Tes berbasis kultur: mendeteksi TBC dan resistensi obat dengan mencoba menumbuhkan bakteri TBC, termasuk dalam kondisi adanya obat TBC (tes fenotipik).

High-throughput molecular testing platforms - Platform pengujian berkapasitas tinggi ditempatkan di laboratorium terpusat yang mampu melakukan tes molekuler terhadap beberapa sampel secara bersamaan (tes genotipe).

DST tambahan untuk obat yang belum tercakup oleh uji molekuler cepat atau platform uji molekuler berkapasitas tinggi umumnya dilakukan menggunakan **line probe assay (LPA)** genotipik atau kultur untuk menentukan adanya resistansi obat lebih lanjut dan kebutuhan untuk penyesuaian paduan pengobatan. Pada tahun 2023, WHO juga merekomendasikan penggunaan teknologi **targeted next-generation sequencing (tNGS)**.⁴⁰ Namun, karena data mengenai mutasi penyebab resistansi pada obat baru dan obat yang dimanfaatkan kembali (misalnya bedaquiline, linezolid, dan pretomanid)⁴¹ yang diperlukan untuk penentuan target molekuler masih terbatas, pemeriksaan kultur tetap diperlukan untuk memastikan tidak terdapat resistansi terhadap obat-obat tersebut.

Untuk informasi lebih lanjut mengenai metode dan teknologi yang digunakan untuk melakukan DST, serta kebutuhan dan pesan advokasi yang terkait, silahkan merujuk pada [An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools](#).

line probe assay (LPA) atau Uji probe garis: tes yang mendeteksi resistensi obat dengan menggunakan probe yang berikatan dengan dan berubah warna saat berhadapan dengan DNA bakteri yang mengandung mutasi yang menyebabkan resistensi terhadap obat-obatan tertentu (tes genotipik).

targeted next-generation sequencing (tNGS) atau Teknologi untuk tes genotipe cepat yang mampu melakukan pengujian resistensi secara komprehensif terhadap hingga 15 obat TB, termasuk rifampicin, isoniazid, moxifloksasin, bedaquiline, dan linezolid. Teknologi ini dianggap paling tepat untuk digunakan di laboratorium terpusat.

IV. INFORMASI HARGA DAN AKSES

Panduan pengobatan yang direkomendasikan oleh WHO untuk pengobatan TBC resistan obat memerlukan kombinasi obat baru (misalnya bedaquiline, pretomanid, dan delamanid) serta obat yang dimanfaatkan kembali (repurposed medicines) (misalnya moxifloksasin, levofloksasin, dan linezolid). Berbeda dengan kondisi beberapa tahun yang lalu, saat ini telah tersedia beberapa pemasok obat TB baru (lihat Tabel 3). Sebagai hasilnya, harga obat TBC baru dan biaya paduan pengobatan telah menurun secara signifikan. Formulasi obat untuk anak juga telah tersedia. Apabila dibeli melalui Global Drug Facility (GDF), biaya paduan pengobatan adalah sebagai berikut:⁴²

- US\$357–382 untuk paduan pengobatan enam bulan BPaL(M) ;
- US\$1.091–1.170 untuk paduan pengobatan enam bulan BEAT Tuberculosis;
- US\$224–1.767 untuk paduan pengobatan sembilan bulan endTB;
- US\$309 untuk paduan pengobatan standar 9 hingga 11 bulan; dan
- US\$488 (atau lebih) untuk paduan pengobatan individual 18 hingga 20 bulan, bergantung pada lama pengobatan dan kombinasi obat yang digunakan.

Dengan menggunakan formulasi obat untuk anak yang tersedia melalui GDF, biaya panduan pengobatan adalah sebagai berikut:⁴³

- US\$787–1.286 untuk paduan pengobatan enam bulan BEAT Tuberculosis;
- US\$447–2.087 untuk paduan pengobatan sembilan bulan endTB;
- US\$627–900 untuk paduan pengobatan standar 9 hingga 11 bulan; dan
- US\$745 (atau lebih) untuk paduan pengobatan individual jangka panjang, bergantung pada berat badan, lama pengobatan, dan kombinasi obat yang digunakan.

TABEL 3. GAMBARAN AKSES TERHADAP OBAT TB BARU YANG TERJAMIN MUTUNYA DI NEGARA BERPENDAPATAN RENDAH DAN MENENGAH (LMIC)

OAT	Pemasok	Harga (USD)	Cakupan Geografis
Bedaquiline	Johnson & Johnson	\$130*	Global (termasuk Pharmstandard melalui GDF; tidak termasuk Pharmstandard melalui mekanisme pengadaan lainnya)
	Pharmstandard	\$1,650 [†]	Russia, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kyrgyzstan, Kazakhstan, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan
	Lupin	\$90*	Semua negara berpendapatan rendah dan menengah (LMIC) [‡]
	Macleods	\$90*	Semua negara berpendapatan rendah dan menengah (LMIC) [‡]
	MSN Labs India	Tidak diketahui	Semua negara berpendapatan rendah dan menengah (LMIC) [‡]
Pretomanid	Viatis	\$224*	214 negara (70 negara bersifat eksklusif) — lihat medspal.org
	Macleods	\$238*	143 negara — lihat medspal.org
	Lupin	Tidak diketahui	140 negara — lihat medspal.org
	Hongqi	Tidak diketahui	China
	Remington	Tidak diketahui	Pakistan
Delamanid	Otsuka	\$1,190	Global, kecuali 10 negara yang menjadi wilayah eksklusif Viatis [Ⓞ]
	R-Pharm	\$1,488 [‡]	Russia, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kyrgyzstan, Kazakhstan, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan
	Viatis	\$800	Global, kecuali 32 negara yang menjadi wilayah eksklusif Otsuka [Ⓞ]

Cakupan geografis mengacu pada wilayah tempat pemegang paten mempertahankan atau melisensikan hak untuk mengkomersialkan produk, bukan wilayah tempat paten diberikan, masih dalam proses, atau telah diajukan.

Harga dinyatakan dalam dolar Amerika Serikat (USD) untuk pengobatan selama enam bulan dan hanya berlaku untuk negara berpendapatan rendah dan menengah.

* Harga ini tersedia melalui GDF. Negara yang melakukan pengadaan langsung dari perusahaan mungkin membayar harga yang berbeda.

[†] Harga ini berlaku untuk Rusia.

[‡] Pada September 2023, Johnson & Johnson secara terbuka menyatakan komitmennya untuk tidak menegakkan paten sekunder atas bedaquiline dalam pengobatan tuberkulosis resisten obat di 134 negara berpendapatan rendah dan menengah.

[Ⓞ] Daftar negara dengan beban TBC tinggi yang merupakan wilayah eksklusif Otsuka meliputi Azerbaijan, Belarus, Kyrgyzstan, Moldova, Tajikistan, Ukraina, dan Uzbekistan. Afrika Selatan merupakan satu-satunya negara dengan beban TB tinggi yang menjadi wilayah eksklusif Viatis.⁴⁴

Akademisi dari University of Liverpool memperkirakan bahwa obat-obat TBC baru dapat diproduksi dan dijual oleh produsen obat generik dengan harga \$8–\$17 per bulan untuk bedaquiline, \$11–\$34 per bulan untuk pretomanid, dan \$5–\$16 per bulan untuk delamanid.⁴⁵ Perkiraan tersebut dibuat dengan asumsi volume produksi tahunan sebesar 108.000 rangkaian pengobatan. Target harga tersebut baru berhasil dicapai untuk bedaquiline, yang kini harganya sekitar \$15 per bulan,⁴⁶ setelah adanya kampanye yang berhasil mendorong Johnson & Johnson untuk berkomitmen tidak mewajibkan paten sekundernya, sehingga memungkinkan masuknya beberapa produsen obat generik ke pasar. Untuk obat lainnya, harga terendah yang tercantum pada Tabel 3 adalah \$37 per bulan untuk pretomanid dan \$133 per bulan untuk delamanid. Sebagai pembandingan, obat yang dimanfaatkan kembali dan tidak lagi dilindungi paten, yang juga digunakan untuk penyakit selain TBC serta diproduksi oleh beberapa pemasok, yaitu linezolid dan moxifloksasin, masing-masing berharga sekitar \$5 per bulan.

Meskipun selisih antara harga pretomanid dan perkiraan biaya produksinya menurut para akademisi baru-baru ini telah semakin kecil, masih terdapat ruang untuk penurunan harga lebih lanjut. Pretomanid pertama kali dipasarkan dengan harga \$364 untuk satu rangkaian pengobatan selama enam bulan. Selanjutnya, skema jaminan volume menurunkan harga tersebut sebesar 34% menjadi \$240, dan proses yang kompetitif kemudian kembali menurunkannya menjadi \$224. Pengembangan pretomanid didukung oleh kemitraan nirlaba untuk pengembangan produk, yaitu TB Alliance, dan seluruh pendanaannya berasal dari sektor publik serta lembaga filantropi. Meskipun terdapat beberapa produsen obat generik yang memperoleh lisensi dari TB Alliance untuk memproduksi dan mengkomersialkan pretomanid, harga obat tersebut masih tergolong tinggi, yaitu mencapai lebih dari separuh (58%) dari biaya paduan pengobatan BPaL(M). Kondisi ini diperkirakan akan berubah seiring masuknya produsen obat generik lain yang tercantum pada Tabel 3 ke pasar serta meningkatnya volume permintaan karena semakin banyak negara mulai menerapkan paduan pengobatan BPaL(M).

Harga delamanid sejak awal tergolong sangat tinggi, bahkan setelah Otsuka memberikan lisensi sukarela kepada perusahaan obat generik pada tahun 2017. Hal ini antara lain disebabkan oleh ketergantungan perusahaan obat generik pada Otsuka sebagai pemasok bahan baku farmasi aktif (**active pharmaceutical ingredient/API**) yang diperlukan untuk memproduksi delamanid. Alih teknologi delamanid dari Otsuka kepada Viartis memungkinkan masuknya versi generik delamanid, tetapi harganya masih relatif tinggi. Penurunan harga diperkirakan akan terjadi setelah produsen obat generik kedua memasuki pasar pada tahun 2025. Perubahan terbaru dalam peran delamanid dalam paduan pengobatan TB resisten obat, yang diikuti oleh peningkatan permintaan dan volume penggunaan, akan menjadi faktor penting untuk mencapai penurunan harga delamanid yang lebih signifikan. Peningkatan volume penggunaan serta pelaksanaan obat yang kompetitif juga akan menjadi faktor penting dalam menurunkan harga pretomanid.

Ada beberapa faktor lain di luar **intellectual property barrier** atau hambatan kekayaan intelektual dan harga yang mempengaruhi akses terhadap pengobatan TB yang resisten terhadap obat. Faktor-faktor tersebut meliputi apakah pembaruan pedoman WHO telah diterjemahkan ditingkat negara ke dalam pedoman nasional; apakah obat dan paduan pengobatan baru telah dimasukkan ke dalam rencana strategis nasional serta usulan pendanaan; dan apakah masih terdapat hambatan regulasi di tingkat lokal, terutama untuk formulasi generik baru yang telah memenuhi jaminan mutu (**quality assured**) melalui Panel Peninjau Ahli Global Fund atau program pra-kualifikasi WHO, tetapi belum terdaftar pada otoritas regulasi nasional.

active pharmaceutical ingredient/API atau Bahan aktif farmasi: komponen obat yang menghasilkan efeknya.

intellectual property barrier atau kekayaan intelektual: salah satu kategori harta benda, yang mencakup pengetahuan dan produk, yang kepemilikannya dapat diklaim oleh perusahaan.

quality assured atau obat-obatan yang terjamin kualitasnya telah dievaluasi dan disetujui oleh otoritas pengatur yang ketat (misalnya, Food and Drug Administration, European Medicines Agency) atau program pra-kualifikasi WHO, atau Panel Peninjau Ahli (ERP) Global Fund.

Isu penting lainnya, yang terutama mempengaruhi komunitas di negara-negara yang beralih ke pengadaan nasional dengan menggunakan sumber pendanaan dalam negeri, meliputi kekosongan stok obat akibat kegagalan proses tender nasional dan/atau ketidakmampuan pemasok lokal untuk menyediakan obat pada saat dibutuhkan, serta penggunaan produk yang belum disesuaikan (misalnya penggunaan tablet tunggal ketika kombinasi dosis tetap seharusnya tersedia, penggunaan formulasi dewasa yang dimodifikasi ketika formulasi untuk anak seharusnya tersedia, dan sebagainya) atau obat dengan mutu yang belum diketahui. Selain itu, akses terhadap skrining TBC, diagnosis, dan DST sangat penting karena tanpa layanan tersebut orang dengan TBC tidak dapat didiagnosis, dihubungkan dengan layanan pengobatan, atau mendapatkan panduan pengobatan yang sesuai. Untuk gambaran komprehensif mengenai masalah akses obat tuberkulosis, silakan merujuk pada laporan Médecins Sans Frontières berjudul “DR-TB Drugs Under the Microscope”.⁴⁷

PAKET LAYANAN YANG KOMPREHENSIF DAN BERPUSAT PADA PASIEN

Penyediaan dukungan pengobatan sebagai bagian yang tidak terpisahkan dari penerapan paduan pengobatan yang lebih pendek sangat penting. Paket dukungan pengobatan perlu mencakup berbagai langkah dan intervensi yang disesuaikan dengan kebutuhan untuk mendukung kepatuhan berobat, keberlanjutan dalam layanan pengobatan, dan hasil pengobatan yang baik. Paket dukungan dan intervensi tersebut perlu menangani aspek-aspek pengobatan TBC yang paling menantang bagi orang yang terdampak dan keluarganya, seperti stigma dan diskriminasi, ketidakpastian ekonomi dan perumahan, serta gizi. Dukungan sebaiknya diberikan melalui model layanan terdiferensiasi, baik secara tatap muka di komunitas maupun secara virtual dengan bantuan teknologi kesehatan digital.

Teknologi kepatuhan pengobatan digital (digital adherence technologies/DAT), seperti kotak obat pintar atau pengobatan dengan dukungan video, dirancang untuk memantau dan mendukung kepatuhan berobat.⁴⁸ Data yang dikumpulkan melalui DAT dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi orang yang mungkin memerlukan dukungan tambahan agar dapat menyelesaikan pengobatan. DAT sebaiknya menjadi salah satu bagian dari paket dukungan yang berpusat pada pasien dan bersifat multifaset yang disediakan oleh Program Tuberkulosis Nasional (NTP). Unsur lain dalam paket dukungan tersebut dapat mencakup kampanye peningkatan kesadaran di masyarakat, khususnya untuk mengatasi stigma;⁴⁹ dukungan kesehatan mental dan psikososial; edukasi pengobatan dan konseling serta dukungan kepatuhan yang dipimpin oleh kader kesehatan masyarakat dan/atau pendamping sebaya; penanganan efek samping yang tepat waktu dan efektif; keterlibatan orang dengan TBC dalam pengambilan keputusan mengenai perawatannya; serta bantuan keuangan melalui penyediaan makanan, tempat tinggal, tunjangan transportasi, dan/atau skema asuransi sosial.⁵⁰

V. AMBIL TINDAKAN

Ada beberapa tindakan yang dapat dilakukan para aktivis untuk mengatasi hambatan yang dibahas pada bagian-bagian sebelumnya dan mendorong akses yang setara terhadap paduan pengobatan TB yang lebih pendek.

(1) Bagikan hasil uji klinis kepada komunitas Anda. Sederhanakan informasi yang terdapat dalam dokumen ini untuk dibagikan di tingkat komunitas, termasuk dengan mengembangkan materi edukasi interaktif (misalnya video, infografik) untuk menjelaskan hasil uji klinis, paduan pengobatan, dan efek samping dengan cara yang mudah dipahami. Fasilitasi dialog komunitas untuk membahas implikasi hasil tersebut dan menanggapi berbagai kekhawatiran yang muncul. Bekerja sama dengan media lokal untuk memperluas penyebaran pesan-pesan. Terjemahkan informasi ini ke dalam bahasa daerah atau bahasa lokal dan fasilitasi penyebarannya melalui jaringan masyarakat sipil dan komunitas Anda. Kenali berbagai kesempatan untuk meningkatkan kesadaran tentang paduan pengobatan yang lebih pendek dalam forum komunitas, baik tatap muka maupun virtual. Catat pertanyaan dari anggota jaringan Anda yang belum terjawab dalam dokumen ini, lalu sampaikan pertanyaan tersebut kepada TAG (agar kami dapat membantu menyediakan informasi yang Anda butuhkan).

(2) Advokasikan pembaruan pedoman nasional dan pantau pelaksanaannya. Hubungi Program Tuberkulosis Nasional (NTP) di negara Anda untuk meningkatkan pemahaman mereka mengenai hasil uji klinis TB-PRACTECAL, ZeNix, BEAT Tuberculosis, dan endTB, serta pembaruan pedoman pengobatan WHO yang terkait. Tanyakan kapan program nasional Anda berencana memperbarui pedomannya dan mulai menyediakan paduan pengobatan baru enam dan sembilan bulan. Dorong program nasional Anda untuk menetapkan jadwal dan pendekatan yang ambisius. Antisipasi hambatan terhadap upaya perubahan dan penerapan pedoman di tingkat nasional maupun subnasional, lalu kenali mitra serta strategi untuk mengatasinya. Pantau pelaksanaan pedoman yang telah diperbarui dan dokumentasikan setiap kesenjangan antara kebijakan dan praktik, termasuk kekosongan stok obat. Fasilitasi dialog, diskusi, atau lokakarya yang mempertemukan NTP, tenaga kesehatan, dan pemangku kepentingan lainnya untuk membahas pelaksanaan serta berbagi praktik baik dan pembelajaran lain, termasuk dari negara atau wilayah lain.

(3) Dorong lembaga pendana penelitian untuk menutup kesenjangan data agar semua orang dapat memperoleh manfaat dari akses terhadap paduan pengobatan yang lebih pendek. Sebagai contoh, penelitian tambahan masih diperlukan untuk menentukan dosis dan keamanan penggunaan pretomanid pada anak dan orang yang sedang hamil.

(4) Mendorong penurunan harga obat-obatan dan alat diagnostik. Obat TBC generasi baru menjadi pendorong utama tingginya biaya paduan pengobatan, sementara pemeriksaan diagnostik molekuler masih terlalu mahal untuk diterapkan pada skala yang dibutuhkan untuk mengakhiri TBC. Para aktivis perlu menuntut pertanggungjawaban sponsor dan produsen obat maupun alat diagnostik, serta donor dan proyek yang mendukung pengenalan dan memperluas penggunaan produk-produk tersebut, juga pemerintah negara terkait, agar mengambil langkah-langkah yang diperlukan untuk memperluas dan memastikan akses yang adil secara global terhadap obat dasar TBC dan alat diagnostik. Para aktivis juga perlu memantau harga obat TBC dan alat diagnostik di tingkat lokal untuk mendokumentasikan setiap praktik penetapan harga yang berlebihan, serta menggerakkan komunitas yang terdampak, penyintas TBC, dan organisasi masyarakat sipil untuk mendorong para pengambil kebijakan dan meningkatkan kesadaran tentang hambatan akses melalui kampanye media dan advokasi publik.

(5) Advokasikan agar pemerintah nasional dan mekanisme pembiayaan mengalokasikan sumber daya tambahan untuk memperluas skrining dan diagnosis TBC serta mendukung penerapan secara luas paduan pengobatan TBC resistan obat yang lebih pendek dalam paket layanan yang komprehensif. Sumber daya pembiayaan tambahan akan diperlukan untuk mendukung akses terhadap uji kepekaan obat molekuler cepat serta mendanai pembaruan pedoman, pelatihan, dan kegiatan lain yang terkait dengan pengenalan intervensi baru ke dalam program TBC. Bukti untuk mendukung advokasi sumber daya tambahan dapat dikumpulkan melalui sistem pemantauan yang dibentuk oleh komunitas, yang menelusuri penerapan nasional paduan pengobatan TBC yang lebih pendek, tantangan akses, dan kebutuhan pasien.

KAMPANYE “TIME FOR \$5”



“Time for \$5” atau waktunya untuk harga \$5 adalah kampanye yang mendorong perusahaan diagnostik Cepheid dan perusahaan induknya, Danaher, untuk menurunkan harga kartrid uji GeneXpert menjadi \$5. Menurut analisis independen mengenai biaya pokok produksi (cost of goods sold/COGS), biaya yang dikeluarkan Cepheid untuk memproduksi satu uji GeneXpert kurang dari \$5.⁵¹ Namun, selama satu dekade Cepheid mengenakan harga \$10 per tes kepada negara berpendapatan rendah dan menengah untuk pemeriksaan TBC dan resistansi terhadap rifampisin (dengan kenaikan harga setidaknya 100%), serta \$15 per tes untuk pemeriksaan resistansi terhadap isoniazid dan fluorokuinolon (dengan kenaikan harga setidaknya 200%). Praktik penetapan harga yang tidak wajar ini membuat penerapan pemeriksaan molekuler cepat pada skala yang dibutuhkan untuk menjangkau semua orang yang memerlukan layanan tersebut menjadi terlalu mahal untuk dilakukan pada skala yang diperlukan guna menjangkau semua orang yang membutuhkan.

Surat terbuka yang dikirim kepada Cepheid dan materi kampanye lainnya, termasuk analisis investasi publik dalam pengembangan teknologi diagnostik molekuler GeneXpert, tersedia di sini: <https://www.msfaccess.org/time-for-5>

Setelah adanya tekanan yang kuat dari komunitas yang terdampak TBC dan masyarakat sipil, harga tes Cepheid untuk TBC dan resistansi rifampisin baru-baru ini diturunkan dari \$10 menjadi \$8.⁵² Penurunan harga ini merupakan langkah yang signifikan untuk membantu meningkatkan akses. Global Fund memperkirakan bahwa penurunan harga tersebut akan memungkinkan pengadaan tambahan 3,6 juta tes Xpert TBC per tahun (senilai \$32 juta).⁵³ Namun, penurunan harga sebesar 20% ini masih belum memenuhi tuntutan komunitas dan organisasi masyarakat sipil untuk menghadirkan tes TBC seharga \$5, dan juga tidak berlaku untuk tes Cepheid bagi resistansi terhadap isoniazid dan fluorokuinolon (diperlukan untuk memperluas akses terhadap paduan pengobatan yang lebih pendek bagi TBC sensitif obat maupun TBC resistan obat) serta tidak berlaku untuk pemeriksaan penyakit lainnya. Penurunan harga tes TBC dan berakhirnya monopoli Cepheid selama satu dekade di pasar diagnostik TBC melalui persaingan dan pengenalan uji molekuler cepat baru akan sangat penting untuk memperluas akses terhadap pemeriksaan dan diagnosis TBC pada skala yang diperlukan untuk mengakhiri TBC.

IV. MENGATASI PENOLAKAN TERHADAP PENERAPAN PADUAN PENGOBATAN YANG LEBIH PENDEK

Para aktivis kemungkinan akan menghadapi berbagai alasan yang digunakan untuk tidak menerapkan paduan pengobatan yang lebih pendek sebagaimana direkomendasikan oleh WHO. Beberapa alasan yang diperkirakan akan muncul, beserta bukti dan argumen yang dapat digunakan para aktivis untuk menanggapinya.

Alasan: Kami tidak memiliki akses terhadap uji kepekaan obat cepat untuk mendeteksi resistansi terhadap fluorokuinolon.

Tanggapan: Kurangnya akses terhadap uji kepekaan obat cepat untuk fluorokuinolon tidak seharusnya menunda dimulainya pengobatan dengan paduan pengobatan BPaLM atau BEAT Tuberculosis. Pengobatan dapat dimulai dengan paduan pengobatan BPaLM atau BDLzLxC, dan ketika hasil pemeriksaan tersedia, hasil tersebut dapat digunakan untuk menentukan apakah moxifloksasin tetap digunakan atau dihentikan dari paduan pengobatan BPaLM, serta apakah levofloksasin atau klofazimin perlu dihentikan dari paduan pengobatan BEAT Tuberculosis. Dari segi logistik, pengadaan obat, serta kemudahan bagi orang yang menjalani pengobatan maupun tenaga kesehatan, lebih mudah mengalihkan pengobatan dari BPaLM ke BPaL atau dari BDLzLxC ke BDLzC apabila terdeteksi resistansi terhadap fluorokuinolon, dibandingkan harus mengalihkan pengobatan dari paduan pengobatan 9 hingga 11 bulan ke BPaL, BDLzC, atau paduan pengobatan individual selama 18 hingga 20 bulan.

Alasan: Obat-obatan dalam paduan pengobatan selama enam bulan terlalu mahal.

Tanggapan: Paduan pengobatan baru yang lebih pendek memiliki biaya yang lebih rendah dibandingkan paduan pengobatan lama yang berdurasi lebih panjang. Yang sesungguhnya tidak dapat kita tanggung adalah biaya akibat pengobatan TBC resistan obat dengan paduan pengobatan yang kurang optimal. Biaya tersebut mencakup durasi sakit yang lebih lama dan lamanya waktu tidak bekerja yang mengakibatkan hilangnya pendapatan serta ketidakstabilan ekonomi, berkembangnya dan menyebarnya resistansi obat lebih lanjut, serta meningkatnya risiko disabilitas permanen dan kematian. Peningkatan permintaan dan volume penggunaan akan mendukung efisiensi produksi yang pada akhirnya dapat menurunkan harga. Pemerintah juga dapat bernegosiasi secara langsung dengan perusahaan farmasi dan menerapkan berbagai mekanisme lain untuk memastikan akses terhadap obat esensial yang harganya tidak terjangkau atau sulit diakses (misalnya melalui lisensi wajib), terutama mengingat besarnya investasi publik yang telah dialokasikan untuk pengembangan dan penyediaan obat-obatan serta paduan pengobatan tersebut.

Alasan: Linezolid dan paduan pengobatan BPaL(M) terlalu toksik/sulit ditoleransi.

Tanggapan: Tingkat toksisitas keseluruhan dari paduan pengobatan BPaL(M) jauh lebih rendah dibandingkan dengan paduan pengobatan TBC resistan obat lain yang direkomendasikan oleh WHO. Menurunkan dosis linezolid dari 1.200 mg menjadi 600 mg per hari secara nyata meningkatkan tolerabilitas paduan pengobatan BPaL(M) tanpa mengurangi kemanjurannya. Dalam uji klinis ZeNix, peserta yang menerima linezolid dengan dosis 600 mg per hari selama enam bulan mencapai tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 90%. Selain itu, dalam uji klinis ZeNix, ketika linezolid diberikan dengan dosis 600 mg per hari, hanya 13% peserta yang memerlukan penyesuaian dosis atau penghentian sementara pengobatan (dibandingkan dengan 85% peserta dalam penelitian Nix-TB yang menerima linezolid 1.200 mg per hari). Dalam uji klinis TB-PRACTECAL, dosis linezolid memang dirancang untuk diturunkan dari 600 mg menjadi 300 mg setelah 16 minggu pengobatan. Dengan pendekatan tersebut, hanya 1,1% peserta yang memerlukan penghentian sementara pemberian linezolid.⁵⁴ Para klinisi juga melaporkan bahwa efek samping linezolid dapat ditangani dengan baik melalui pemeriksaan yang sesuai untuk memantau reaksi obat yang tidak diinginkan. Pretomanid pernah dikaitkan dengan toksisitas hati ketika diteliti dalam kombinasi dengan pirazinamid untuk pengobatan TBC sensitif obat.⁵⁵ Namun, pirazinamid bukan merupakan bagian dari paduan pengobatan BPaL(M), sehingga hal tersebut tidak menjadi perhatian dalam konteks paduan pengobatan ini. Dalam uji klinis TB-PRACTECAL, angka kejadian toksisitas hati pada kelompok yang menerima paduan pengobatan BPaL(M) tidak berbeda dengan kelompok kontrol (4% dibandingkan 11%). Hasil penelitian mengenai hormon reproduksi pria dan analisis semen pada manusia juga telah meredakan kekhawatiran mengenai toksisitas reproduksi pretomanid yang sebelumnya dilaporkan pada tikus.

Alasan: Saat ini ada terlalu banyak paduan pengobatan yang direkomendasikan. Mengapa tidak bisa hanya satu saja?

Tanggapan: WHO merekomendasikan enam paduan pengobatan yang lebih pendek untuk pengobatan TBC resistan obat, meskipun efektivitasnya serupa, namun berbeda dalam durasi pengobatan, jumlah tablet yang diminum setiap hari, frekuensi kunjungan ke fasilitas kesehatan, pemeriksaan pemantauan, efek samping, interaksi obat, kontraindikasi, dan biaya. Yang penting dipahami, tidak semua paduan pengobatan direkomendasikan untuk setiap orang. Oleh karena itu, ketersediaan berbagai pilihan paduan pengobatan sangat penting. Keputusan mengenai paduan pengobatan yang akan digunakan haruslah keputusan bersama dengan mempertimbangkan manfaat dan resiko medis dari setiap paduan pengobatan, serta preferensi dan kebutuhan orang yang menjalani pengobatan tersebut. Penting juga untuk tetap memastikan akses terhadap paduan pengobatan yang lebih lama dan disesuaikan secara individual, karena paduan obat tersebut masih digunakan dalam situasi di mana telah terjadi paparan sebelumnya terhadap obat-obatan tersebut, atau tidak adanya respons terhadap skema pengobatan yang lebih pendek, atau adanya resistensi tambahan terhadap fluoroquinolones dan obat-obatan kelompok A lainnya (misalnya, TBC XDR), intoleransi terhadap obat-obatan utama yang digunakan dalam paduan pengobatan yang lebih pendek, atau penyakit yang parah, termasuk jenis-jenis tertentu dari TBC ekstrapulmonal.

Alasan: Diperlukan bukti spesifik untuk negara tersebut untuk memperluas akses terhadap paduan pengobatan baru.

Tanggapan: Uji klinis dan studi penelitian observasional umumnya melibatkan peserta dari berbagai lokasi di beberapa negara untuk memastikan bahwa populasi yang beragam dan representatif, sehingga hasil penelitian dapat diterapkan pada berbagai kelompok populasi, wilayah geografis, dan konteks layanan kesehatan. Program TBC di suatu negara mungkin ingin melakukan penelitian operasional untuk lebih memahami dan mengoptimalkan penerapan paduan pengobatan baru sesuai dengan konteks setempat. Namun, pelaksanaan uji klinis lokal tidak diperlukan untuk membuktikan keamanan dan efektivitas paduan pengobatan yang direkomendasikan, dan justru dapat menunda perluasan akses terhadap panduan pengobatan yang lebih baik. Pedoman WHO disusun untuk dapat diterapkan secara global.

Alasan: Obat TBC baru harus “dilindungi”.

Tanggapan: Tenaga kesehatan dan program seharusnya lebih memprioritaskan perlindungan terhadap orang dengan TBC yang mereka layani. Dorongan untuk “melindungi obat baru” justru dapat menimbulkan efek sebaliknya dan menghalangi hak masyarakat untuk memperoleh manfaat dari kemajuan ilmu pengetahuan. Cara terbaik untuk melindungi obat TBC baru adalah dengan mengoptimalkan paduan pengobatan yang digunakan serta memastikan orang dengan TBC memperoleh akses pengobatan tanpa hambatan terhadap obat-obatan yang terjamin kualitasnya serta mendapatkan dukungan yang memadai untuk menyelesaikan pengobatan. Menyimpan obat untuk digunakan di masa mendatang, padahal obat tersebut dapat digunakan saat ini untuk mengoptimalkan hasil pengobatan bagi orang dengan TBC resistan obat, merupakan bentuk pelanggaran terhadap hak asasi manusia.

Alasan: Jumlah anak yang dilibatkan dalam penelitian masih terbatas, sehingga lebih baik menggunakan paduan pengobatan yang lama.

Tanggapan: Pengalaman penggunaan paduan pengobatan yang lama mungkin lebih banyak karena telah digunakan dalam jangka waktu yang lebih panjang. Namun, paduan pengobatan tersebut tidak pernah dievaluasi dengan cermat khusus untuk populasi anak. Studi yang terkontrol menunjukkan bahwa paduan pengobatan selama enam hingga sembilan bulan tidak hanya memiliki efektivitas yang sebanding dengan paduan pengobatan lama yang berdurasi lebih panjang, tetapi juga lebih aman. Obat-obatan yang lebih baru memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan beberapa obat lama, seperti obat suntik yang dapat menyebabkan gangguan pendengaran dan etionamid yang dapat menyebabkan mual serta muntah. Obat-obatan baru yang menjadi bagian dari paduan pengobatan selama 6 hingga 9 bulan telah diteliti pada anak, tersedia dalam formulasi untuk anak, direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan pada anak dari semua kelompok usia, dan telah digunakan untuk mengobati ribuan anak. Oleh karena itu, melanjutkan penggunaan paduan pengobatan yang lama bukanlah praktik yang didasarkan pada bukti dan praktik yang baik.

WANT MORE INFORMATION?

Write to communications@treatmentactiongroup.org

Referensi

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2025 update. Geneva: World Health Organization; 2025. <https://iris.who.int/handle/10665/380799>
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
5. Bern-Thomas Nyang'wa. TB-PRACTECAL final efficacy and safety results. Presented at: 27th Annual Conference of the Union-North America Region. 2023 February 22-25; Vancouver, BC, Canada. https://bclung.ca/sites/default/files/4.%20220_Nyang%27wa.pdf.
6. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387:2331-2343. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
7. Conradie F, Diacon A, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. 2020 March 5. *N Engl J Med*; 382:893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814
8. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387:810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
9. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
10. Guglielmetti L, Patil S, Panda S, et al. endTB-Q: Interim results of a randomised controlled trial testing a shorter treatment strategy for preXDR TB [LB02-1213-13]. Oral abstract presented at: Union Conference during the Union-CDC late-breaker. 2024 November 13; Bali, Indonesia. <https://unionconf2024.abstractserver.com/programme/#/details/presentations/2023>.
11. Conradie F, Phillips P, Badet T, et al. High rate of successful outcomes treating RR-TB with a delamanid-bedaquiline regimen in BEAT Tuberculosis: an interim analysis. Presented at: Union World Conference on Lung Health during LBTB The Union/CDC late-breaker session on TB. 2022 November 11; virtual. <https://theunion.floq.live/event/worldconf2022/dailyprogramme?objectClass=timeslot&objectId=62fb-512dec44417ab3bf64b&type=detail>.
12. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
13. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
14. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 29;ciac528. doi: 10.1093/cid/ciac528.
15. Mitnick C, Khan U, Guglielmetti L, et al. SP01 Innovation to guide practice in MDR/RR-TB treatment: efficacy and safety results of the endTB trial. Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2023 November 15; Paris, France. <https://theunion.floq.live/event/worldconf2023/symposia?objectClass=timeslot&objectId=64ef5819e0400915b209e22f&type=detail>.
16. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez G, et al. Nine-month, all-oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis. *medRxiv preprint*. 2024 January 29. doi: 10.1101/2024.01.29.24301679.
17. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>.
18. Ibid.
19. Ibid.
20. University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. [Cited 2023 August 25].
21. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis.
22. Phillips, Patrick (University of California, San Francisco, CA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
23. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis [Supplementary Appendix]. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.
24. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Medicines catalogue. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2023 September. <https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>.
25. Burke A, Alfenaar J, Denholm J. Evidence of safety for pretomanid and male reproductive health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):473- 474.
26. Boekelheide K, Olugbosi M, Nedelman J, et al. Male reproductive hormones in patients treated with pretomanid. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):558-565.
27. Howell, P. Results of studies on pretomanid: side effects on male fertility and PK/PD in female children. Presented during: WHO BPALM Accelerator Call. 2024 May 28.
28. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
29. Mitnick, Carole (Harvard Medical School, Boston, MA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
30. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 1;72(7): 1158-1168. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>.
31. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):e191-e192. doi:10.1097/INF.0000000000003069.
32. Farrukh IL, Lachenal N, Adenov MM, et al. Pregnancy and birth outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis treated with regimens that include new and repurposed drugs. *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 15;78(1):144-148. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad445>.
33. Maugans C, Loveday M, Hlangu S, et al. Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023 May 1;27(5):357-366. doi: 10.5588/ijtld.23.0031.
34. Ahmed S, Lachenal N, Moodliar R, et al. Pregnancy outcomes for patients treated with new and repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis (OA 10-268-08). Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2022 November 11; virtual.

1. Crocker-Buque T, Lachenal N, Narasimooloo C, et al. Pregnancy outcomes in multidrug-resistant tuberculosis in TB-PRACTECAL. Clin Infect Dis 2024 Aug 15;79(2): 569–570. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad767>.
2. Stephanie Seidel (TB Alliance, New York, NY). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 September 14.
3. U.S. Food and Drug Administration. Pretomanid label. 2019 August. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s000lbl.pdf.
4. World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/B09123>.
5. Dharmapuri Vachaspathi, T. 2024 TB diagnostics pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2024 November. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2025/02/2024_pipeline_tb_diagnostics_final.pdf.
6. World Health Organization. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication. Geneva: World Health Organization; 2023 July. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076372>.
7. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 June. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>.
8. Stop TB Partnership. Plan an order. GDF estimated prices for select drug-resistant TB treatment regimens. <https://www.stoptb.org/buyers/plan-order>. [Cited 2025 February 6].
9. Stop TB Partnership. Plan an order. [Cited 2025 February 28].
10. Stop TB Partnership. Results of the Global Drug Facility's 2024 tender for delamanid: Frequently Asked Questions (FAQ). <https://www.stoptb.org/faq-results-global-drug-facilitys-2024-tender-delamanid>. [Cited 2025 February 6].
11. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1243–1252. doi: 10.1093/jac/dkw522.
12. Stop TB Partnership. Bedaquiline is accessible through GDF at new updated pricing. <https://www.stoptb.org/what-we-do/facilitate-access-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf/new-tools/bedaquiline>. [Cited 2025 February 7].
13. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
14. TB Digital Adherence. Using digital technologies to support TB treatment. <https://tbdigitaladherence.org/>.
15. KNCV TB. TB stigma and discrimination. <https://www.kncvtbc.org/en/tb-stigma/>.
16. U.S. Agency for International Development. Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. 2019 February. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00TNZK.pdf.
17. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Technical brief: Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. 2019 December. <https://msfaccess.org/time-for-5-brief>.
18. Global Fund. Global Fund, Stop TB Partnership and USAID announce new collaboration with Danaher to reduce price and increase access to Cepheid's TB test [Press Release]. 2023 September 19. <https://www.theglobalfund.org/en/news/2023/2023-09-19-global-fund-stop-tb-partnership-and-usaid-announce-new-collaboration-with-danaher-to-reduce-price-and-increase-access-to-cepheids-tb-test/>.
19. Médecins Sans Frontières Access Campaign, Partners In Health, Treatment Action Group. Technical brief: hidden costs: GeneXpert tests and Danaher's delayed audit. 2024 September. <https://www.msfaccess.org/hidden-costs-genexpert-tests-and-danahers-delayed-audit>.
20. Bern-Thomas Nyang'wa (Médecins Sans Frontières, Amsterdam, NL). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 October 23.
21. Eristavi M, Variava E, Haraka F, et al. SimpliciTB results and hepatic safety of pretomanid regimens +/1 Pyrazinamide [OA-109]. Presented at: 2023 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections during Oral Abstracts Session-02 TB and Hepatitis. 2023 February 20; Seattle, Washington.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
 90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
 Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
tag@treatmentactiongroup.org