

Perbandingan antara Efektivitas Penggunaan Fluorokuinolon VS Beta-Laktam dan/atau Makrolida pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap: Sebuah Kajian Literatur

Comparison between Effectiveness of Using Fluoroquinolones VS Beta-Lactam and/or Macrolides in Inpatient Community-Acquired Pneumonia Patients: A Literature Review

Andi Ameilia Sari Riandika¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Titik Nuryastuti³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, & Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nanang Munif Yasin | Email: nanangy@yahoo.com

Submitted: 24-02-2024

Revised: 20-03-2024

Accepted: 20-03-2024

ABSTRAK

Pneumonia komunitas merupakan infeksi pneumonia yang diperoleh dari lingkungan masyarakat atau dari luar rumah sakit, di mana rejimen antibiotik pasien dengan pneumonia komunitas adalah monoterapi fluorokuinolon (FK) atau dengan kombinasi beta laktam (BL) dan makrolida (MD). Review ini membandingkan efektivitas penggunaan antara monoterapi FK dengan BL±MD pada pasien dewasa pneumonia komunitas yang dirawat inap. Studi kontrol terandomisasi dilibatkan dalam review artikel ini mengikuti daftar *checklist* PRISMA. Hasil review dari 6 studi kontrol terandomisasi menunjukkan bahwa monoterapi dengan FK memiliki efektivitas yang serupa dengan terapi rejimen BL+MD pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate*. Monoterapi BL, rejimen BL+MD, dan monoterapi FK memiliki efektivitas yang serupa pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* dan yang dirawat inap di ruangan *non intensive care unit* (non-ICU). Monoterapi MD tidak kalah dengan monoterapi FK dari segi efektivitas pada pasien pneumonia komunitas bakterial *mild* hingga *moderate*. Kesimpulannya, antara monoterapi FK, monoterapi BL, monoterapi MD, dan kombinasi BL+MD memiliki profile efektivitas yang serupa.

Kata Kunci: pneumonia komunitas; fluorokuinolon; beta laktam; makrolida; efektivitas.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is a pneumonia infection acquired from the community or outside the hospital, where the antibiotic regimen for patients with community-acquired pneumonia is fluoroquinolone monotherapy (FK) or a combination of beta lactams (BL) and macrolides (MD). This review compared the effectiveness of using FK monotherapy with BL±MD in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia. Randomized control studies were included in this review article following the PRISMA checklist. The results of a review of 6 randomized controlled studies showed that monotherapy with FK has similar effectiveness to BL+MD regimen therapy in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. BL monotherapy, BL+MD regimen, and FK monotherapy had similar effectiveness in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia and those hospitalized in non-intensive care units (non-ICU). MD monotherapy was not inferior to FK monotherapy in terms of effectiveness in patients with mild to moderate bacterial community-acquired pneumonia. In conclusion, FK monotherapy, BL monotherapy, MD monotherapy, and the BL+MD combination have similar effectiveness profiles.

Keywords: community-acquired pneumonia; fluoroquinolones; beta-lactam; macrolides; effectiveness

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan suatu penyakit infeksi oleh mikroorganisme pada jaringan paru-paru di mana terjadi peradangan dan akumulasi cairan dan sel darah putih pada alveoli (Lim, 2022). Di negara berkembang, angka kejadian dan angka kematian akibat infeksi pneumonia lebih tinggi (National Institute for Health and Care Excellent, 2022). Angka kematian untuk diagnosis pneumonia komunitas sangat bervariasi tiap negara, yaitu berkisar <1% sampai 48% (Cilloniz et al., 2016). *American Thoracic Society (ATS) documents* membahas tentang tataaksana terkait pneumonia komunitas pada pasien dewasa, di mana rejimen yang disarankan untuk pasien dewasa dengan pneumonia komunitas pada dokumen tersebut adalah monoterapi FK atau kombinasi BL+MD (Metlay et al., 2019).

Banyak dari studi kontrol terandomisasi yang membandingkan antara monoterapi FK dengan terapi rejimen BL+MD pada pasien pneumonia komunitas dan menunjukkan bahwa pasien yang diterapi dengan monoterapi FK memiliki hasil klinis yang serupa dibandingkan dengan pasien yang diterapi dengan rejimen BL+MD (Metlay et al., 2019). Sementara sebuah studi kontrol terandomisasi terbaru oleh Yadegarynia et al., (2022), menyatakan bahwa pasien yang dirawat di rumah sakit dengan pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* mungkin lebih bermanfaat dengan monoterapi FK dibandingkan terapi rejimen BL+MD. Obat golongan FK ini dapat memperbaiki tanda dan gejala pasien serta mengurangi lama rawat inap, dengan tingkat efek samping yang sama. Oleh karena itu, dilakukan sebuah review artikel tentang efektivitas dari dua rejimen antimikroba yang direkomendasikan pada pasien dewasa yang dirawat inap karena pneumonia komunitas.

METODE

Artikel-artikel terpilih dalam review artikel ini mengikuti daftar *checklist* PRISMA (lihat Gambar 1). Investigasi review artikel ini dilakukan antara Desember 2023 dan Januari 2024 untuk membandingkan efektivitas monoterapi FK dan terapi rejimen BL±MD pada pasien pneumonia komunitas dewasa. Dengan menggunakan kata kunci "*Fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), Beta-lactam (amoxicillin, amoxicillin+clavulanate, atau 3rd generation cephalosporin), Makrolide (azithromycin, erythromycin, clarithromycin, atau solithromycin), Community-Acquired Pneumonia mild to moderate, Effectiveness (Efficacy)*", para peneliti melakukan pengumpulan literatur berupa studi kontrol terandomisasi yang dipublikasikan antara tahun 2013 dan 2023 di database Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan teks yurisprudensi lainnya untuk review artikel ini.

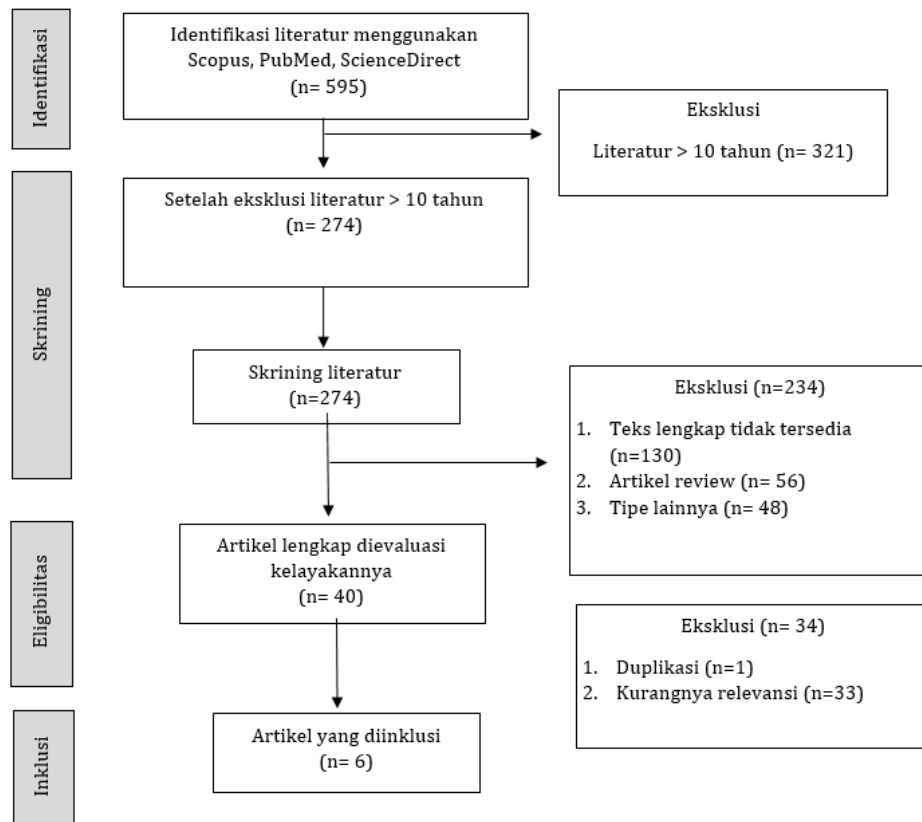
Artikel yang ditemukan pada mesin pencarian kemudian diskruining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi berupa desain studi kontrol terandomisasi *single center* atau *multi center*, artikel dengan kata kunci yang telah ditetapkan, artikel yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, dan artikel yang didapatkan melalui database Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan teks yurisprudensi lainnya. Kriteria eksklusi berupa teks lengkap tidak tersedia dan artikel dengan jumlah sampel penelitian yang tidak jelas.

Artikel yang terpilih kemudian diperiksa kualitasnya dengan melihat reputasi jurnal penerbitnya. Jurnal dikatakan berkualitas baik jika terindeks scopus. Review artikel ini mengkaji 6 artikel dari 40 artikel yang diperoleh terkait efektivitas monoterapi FK dan terapi rejimen BL±MD pada pasien pneumonia komunitas dewasa. Data pengelompokan kualitas jurnal dan hasil karakteristik artikel yang diinklusi masing-masing disajikan dalam sebuah tabel yang berbeda (lihat tabel I untuk kualitas artikel dan tabel II untuk karakteristik artikel).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Review artikel ini membahas perbandingan efektivitas antara antibiotik monoterapi FK dan rejimen BL±MD. Terdapat 6 studi kontrol terandomisasi yang masuk dalam review artikel ini (lihat tabel II). Sebelum dilakukan review, sebelumnya masing-masing artikel yang masuk kategori inklusi dinilai kualitasnya berdasarkan reputasi jurnal penerbitnya. Hasilnya dari 6 artikel, semua menunjukkan kualitas yang baik.

Tataaksana pneumonia komunitas pada pasien dewasa adalah monoterapi FK atau kombinasi BL+MD berdasarkan dokumen ATS (Metlay et al., 2019). Menurut sebuah studi kontrol terandomisasi *multi center*, kebanyakan rekomendasi terapi pneumonia komunitas yang dirawat inap adalah rejimen BL+MD, sedangkan hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa monoterapi



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

levofloksasin juga efektif sebagaimana terapi dengan rejimen seftriakson+klaritromisin sebagai terapi antibiotik inisial pada pasien pneumonia komunitas. Hasilnya terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kedua kelompok pada luaran klinis berupa suhu tubuh ($P=0,327$) dan angka leukosit ($P=0,974$) (López-véjar et al., 2013). Dari studi ini menunjukkan bahwa antara monoterapi FK dan terapi rejimen BL+MD, sama-sama efektif dalam pengobatan pneumonia komunitas.

Suatu studi kontrol terandomisasi *single center* oleh (Izadi et al., 2018) yang membandingkan antara monoterapi FK (levofloksasin) dengan rejimen BL+MD (seftriakson+azitromisin), menunjukkan bahwa kelompok monoterapi levofloksasin sama efektifnya dengan kelompok pembanding. Di mana dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok perlakuan, yaitu kelompok 1 monoterapi FK (levofloksasin 750 mg/24 jam PO selama 5 hari) dan kelompok 2 dengan terapi rejimen BL+MD (seftriakson 1 g/12 jam IV + azitromisin 250 mg PO selama 7-10 hari) pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* yang masing-masing kelompok terdiri dari 75 pasien yang dianalisis. Hasilnya terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kedua kelompok pada luaran klinis berupa suhu tubuh ($P=0.09$), angka leukosit ($P=0.15$), suara pernapasan ($P=0.18$), dan lama rawat inap ($P=0.15$).

Sebuah sistematis review dan meta analisis mendukung hasil dari 2 studi kontrol terandomisasi tersebut. Sistematis review ini menyatakan pada hasilnya bahwa monoterapi dengan FK sama aman, efektif, dan menghasilkan modifikasi terapi yang lebih sedikit dibandingkan dengan terapi rejimen BL+MD (Raz-Pasteur et al., 2015). Sebuah meta analisis jaringan terbaru yang membandingkan efektivitas dan keamanan dari agen monoterapi FK dan BL+MD juga menyatakan bahwa di antara kedua kelompok menunjukkan hasil yang serupa pada pasien rawat inap dengan pneumonia komunitas (Xu et al., 2022). Penambahan BL pada rejimen FK tidak memberikan manfaat lebih lanjut dalam pengobatan pasien dewasa dengan pneumonia komunitas yang dirawat inap (Raz-Pasteur et al., 2015). Berdasarkan uraian tersebut, maka pemilihan antara monoterapi FK atau terapi rejimen BL+MD hasilnya tidak jauh berbeda dari segi efektivitas dan keamanan pada pasien

Tabel I. Daftar Artikel Berdasarkan Akreditasi Jurnal

No	Peneliti	Judul Penelitian	Reputasi Jurnal berdasarkan SJR	Kualitas Jurnal
1	López-véjar, C. E., Cruz, L. C., Meraz-ortega, R., Román-flores, A., Geuguer-chávez, L., Pedro-gonzález, A., Lozano-nuevo, J. J., and Rubio-guerra, A.	Effectiveness of Levofloxacin in NAC 2013 Medigraphic	Q4	Baik
2	Barrera, C. M., Mykietiuk, A., Metev, H., Nitu, M. F., Karimjee, N., Doreski, P. A., Mitha, I., Tanaseanu, C. M., Molina, J. M. D., Antonovsky, Y., Van Rensburg, D. J., Rowe, B. H., Flores-Figueroa, J., Rewerska, B., Clark, K., Keedy, K., Sheets, A., Scott, D., Horwith, G., Oldach, D.	Efficacy and Safety of Oral Solithromycin versus Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia: A Global, Double-blind, Multicentre, Randomised, Active-controlled, Non-inferiority Trial (SOLITAIRE-ORAL).	Q1	Baik
3	File, T. M., Rewerska, B., Vucinić-Mihailović, V., Gonong, J. R. V., Das, A. F., Keedy, K., Taylor, D., Sheets, A., Fernandes, P., Oldach, D., & Jamieson, B. D.	SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia.	Q1	Baik
4	Postma, D. F., van Werkhoven, C. H., van Elden, L. J. R., Thijsen, S. F. T., Hoepelman, A. I. M., Kluytmans, J. A. J. W., Boersma, W. G., Compaijen, C. J., van der Wall, E., Prins, J. M., Oosterheert, J. J., & Bonten, M. J. M.	Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults.	Q1	Baik
5	Izadi, M., Dadsetan, B., Najafi, Z., Jafari, S., Mazaheri, E., Dadras, O., Heidari, H., SeyedAlinaghi, S., & Voltarelli, F.	Levofloxacin Versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patient.	Q3	Baik
6	Yadegarynia, D., Tehrani, S., Nejad, F. M., Shojaeian, F., & Keyvanfar, A.	Levofloxacin versus ceftriaxone and azithromycin for treating community-acquired pneumonia: a randomized clinical trial study.	Q3	Baik

Ket: **SJR**, Scimago journal & country rank; **Q1**, quartile 1; **Q3**, quartile 3; **Q4**, quartile 4.

II. Karakteristik Artikel Yang Diinklusi

Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Kelompok 1	Kelompok 2	Efektivitas	Keterangan	Referensi
72 pasien dewasa pneumonia komunitas <i>mild to moderate</i> rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>open label, multi center</i>	2013	Monoterapi FK (levofloksasin)	Rejimen BL+MD (seftriakson + klaritromisin)	Monoterapi FK serupa Rejimen BL+MD ($p > 0,05$)	Suhu tubuh ($P=0,327$), angka leukosit ($P=0,974$)	(López Véjar et al., 2013)
860 pasien dewasa pneumonia komunitas <i>mild to moderate</i> rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>double-blind, multi center</i>	2016	Monoterapi FK (moksifloksasin 400 mg/24 jam PO selama 7 hari)	Monoterapi MD (solitromisin 800 mg/24 jam PO pada hari 1, 400 mg/24 jam PO pada hari 2-5, plasebo pada hari 6-7)	Monoterapi FK serupa Monoterapi MD Selisih 0,29 (CI 95% -5,5 hingga 6,1)	Berdasarkan <i>early clinical response</i> (perbaikan pada setidaknya dua dari empat gejala berupa batuk, nyeri dada, produksi dahak, sesak napas dan tanpa gejala yang memburuk dalam 72 jam setelah dosis pertama obat yang diteliti)	(Barrett et al., 2016)
863 pasien dewasa pneumonia komunitas <i>mild to moderate</i> rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>double-blind, multi center</i>	2016	Monoterapi FK (moksifloksasin 400 mg/24 jam IV ke moksifloksasin 400 mg/24 jam PO)	Monoterapi MD (solitromisin 400 mg/24 jam IV ke solitromisin 800 mg/24 jam PO pada hari 1, 400 mg/24 jam PO pada hari 2-5, plasebo pada hari 6-7)	Monoterapi FK serupa Monoterapi MD Selisih -0,46; CI 95%, -6,1 hingga 5,2)	Berdasarkan <i>early clinical response</i> (perbaikan pada tanda/gejala lebih dari dua gejala berupa sesak napas, batuk berulang atau bertambah, produksi sputum purulen nyeri dada, tidak ada perburukan tanda/gejala, dan belum menerima antibiotik yang tidak diteliti secara bersamaan)	(File et al., 2016)

Tabel II. (Continued)

No.	Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Kelompok 1	Kelompok 2	Efektivitas	Keterangan
4	2283 pasien dewasa pneumonia komunitas non-ICU rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>multi center</i>	2015	Monoterapi FK (moksifloksasin atau levofloksasin)	Rejimen BL±MD (amoksisilin, amoksisilin+ klavulanat, atau sefalosporin generasi 3) ± (azitromisin, eritromisin, atau klaritromisin)	Monoterapi BL serupa Rejimen BL+MD Lebih tinggi 1,9 poin persentase untuk monoterapi BL (90% CI, -0,6 hingga 4,4) Monoterapi BL serupa Monoterapi FK Lebih rendah 0,6 poin persentase untuk monoterapi BL (90% CI, -2,8 hingga 1,9)	Berdasarkan resiko kematian <i>90 days mortality</i>
5	150 pasien dewasa pneumonia komunitas <i>mild to moderate</i> rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>single center</i>	2018	Monoterapi FK (levofloksasin 750 mg/24 jam PO)	Rejimen BL+MD (seftriakson 1 g/12 jam IV + azitromisin 250 mg PO)	Monoterapi FK serupa Rejimen BL+MD (p > 0,05)	Suhu tubuh (P=0.09), angka leukosit (P=0.15), suara pernapasan (P=0.18), dan lama rawat inap (P=0.15)
6	151 pasien dewasa pneumonia komunitas <i>mild to moderate</i> rawat inap	Studi kontrol terandomisasi, <i>single center</i>	2022	Monoterapi FK (levofloksasin 750 mg/24 jam selama 5 hari)	Rejimen BL+MD (seftriakson 1 g/24 jam + azitromisin 500 mg selama 5-7 hari)	Monoterapi FK lebih dapat dimanfaatkan dibanding Rejimen BL+MD (p > 0,05)	Tanda-tanda vital kelompok 1 secara signifikan lebih baik pada hari ke-3 masuk rumah sakit, kecuali pada parameter suhu (P=0,09). Saturasi oksigen pada kelompok 1 meningkat secara nyata pada hari ke 5 masuk rumah sakit (P=0,0061).

Ket: **FK**, fluorokuinolon; **BL**, beta laktam; **MD**, makrolida; **PO**, per oral; **IV**, intravena; **ICU**, *intensive care unit*.

pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* yang dirawat inap. Selain itu penambahan BL pada rejimen FK tidak disarankan karena tidak memberikan manfaat yang lebih dari monoterapi FK.

Studi kontrol terandomisasi terbaru oleh (Yadegarynia et al., 2022), menyatakan bahwa pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* mungkin lebih memanfaatkan pemberian monoterapi FK. Monoterapi FK dapat memperbaiki tanda dan gejala pasien serta mengurangi lama rawat inap dibandingkan dengan terapi rejimen BL+MD. Dalam segi keamanan, antara kedua kelompok perlakuan menunjukkan tingkat efek samping yang sama. Dalam penelitian ini terdapat dua kelompok perlakuan, di mana kelompok 1 yaitu monoterapi FK yang terdiri dari 74 pasien (levofloksasin 750 mg/24 jam selama 5 hari) dan kelompok 2 yaitu terapi rejimen BL+MD yang terdiri dari 77 pasien (seftriakson 1g/24 jam + azitromisin 500 mg/24 jam 5-7 hari). Tanda-tanda vital kelompok 1 secara signifikan lebih baik pada hari ke-3 masuk rumah sakit, kecuali pada parameter suhu ($P=0,09$). Saturasi oksigen pada kelompok 1 meningkat secara nyata pada hari ke 5 masuk rumah sakit ($P=0,0061$). Dalam hal gejala klinis dan lama rawat inap, kelompok 1 yaitu monoterapi FK lebih baik. Namun bila ditinjau dari segi keamanan, tingkat efek samping pada kedua kelompok adalah serupa ($P=0,885$). Hasil penelitian ini dari segi efektivitas, menunjukkan kontradiksi dengan studi-studi kontrol sebelumnya yang menyatakan bahwa antara monoterapi dan terapi rejimen BL+MD memiliki efektivitas yang serupa.

Sebuah sistematik review terbaru yang membahas perbandingan kemanfaatan pada perbaikan klinis dan eradikasi mikrobiologis memberikan kesimpulan bahwa monoterapi FK menunjukkan kemanfaatan dibandingkan terapi rejimen BL+MD. Sistematik review ini mendukung hasil dari studi kontrol terandomisasi terbaru tersebut. Dalam sistematik review ini, terdapat 4140 peserta dalam 18 studi kontrol terandomisasi yang dilibatkan. Pasien yang menerima monoterapi FK memiliki tingkat perbaikan klinis yang jauh lebih tinggi dibandingkan terapi rejimen BL+MD (86,5% vs. 81,5%; OR 1,47; 95% CI: 1,17-1,83; $P = 0,0008$; $I^2 = 0\%$; 17 RCT; QoE sedang) dan tingkat eradikasi mikrobiologis (86,0% vs. 81,0%; OR 1,51 95% CI: 1,00-2,26; $P = 0,05$; $I^2 = 0\%$; 15 RCT; QoE sedang). Kematian karena semua penyebab (7,2% vs. 7,7%; OR 0,88 95% CI: 0,67-1,17; $I^2 = 0\%$; QoE rendah) dan efek samping (24,8% vs. 28,1%; OR 0,87 95% CI : 0.69-1.09; $I^2 = 0\%$; QoE rendah] serupa pada kedua kelompok (Choi et al., 2023). Meskipun demikian, dokumen ATS merekomendasikan BL (ampisilin+sulbaktam, sefotaksim, seftarolin, atau seftriakson) ditambah MD (azitromisin atau klaritromisin) atau monoterapi dengan FK (levofloksasin, moksifloksasin) untuk pengelolaan pasien rawat inap dengan pneumonia komunitas *non severe* (*mild* hingga *moderate*), yang menunjukkan efektivitas antara kedua kelompok serupa dan pemilihannya bergantung pada preferensi dokter yang menimbang antara manfaat dan resiko sesuai dengan keadaan klinis pasien (Metlay et al., 2019).

Terdapat studi yang membandingkan efektivitas antara monoterapi FK dan rejimen terapi BL±MD. Studi kontrol terandomisasi *multi center* dalam review ini membandingkan antara monoterapi BL, rejimen BL+MD, dan monoterapi FK. Studi ini menunjukkan hasil bahwa pasien dengan dugaan klinis pneumonia komunitas yang dirawat di bangsal *non intensive care unit* (non-ICU), dengan monoterapi BL, tidak kalah dengan antibiotik kombinasi BL+MD atau monoterapi FK sebagai terapi pengobatan empiris dalam kaitannya dengan mortalitas 90 hari. Perbedaan mutlak dalam penyesuaian risiko kematian antara monoterapi BL dan terapi rejimen BL+MD adalah 1,9 poin persentase (90% *confidence interval* [CI], -0,6 hingga 4,4) yang mendukung monoterapi BL, dan perbedaan mutlak antara monoterapi BL dan monoterapi FK adalah -0,6 poin persentase (90% CI, -2,8 hingga 1,9) yang mendukung monoterapi FK (Postma et al., 2015).

Sebuah meta analisis jaringan terbaru juga membandingkan efektivitas dan keamanan dari agen monoterapi BL, rejimen BL+MD, dan monoterapi FK pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* yang dirawat inap. Hasilnya menunjukkan efektivitas dan keamanan yang serupa pada ketiga kelompok untuk semua penyebab kematian, keberhasilan klinis, atau keberhasilan mikrobiologis (Xu et al., 2022). Meta analisis lainnya yang mengkaji hal yang sama pada pasien pneumonia komunitas non-ICU juga menyatakan bahwa monoterapi FK memiliki efektivitas dan keamanan yang serupa dengan BL dengan atau tanpa MD. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara kedua strategi dalam keberhasilan klinis (*the intention-to-treat population* (ITT): RR 1,03, 95% CI 0,99-1,08; populasi yang dapat dievaluasi secara klinis: RR 1,03, 95% CI 0,999-1,055; populasi di mana tidak jelas apakah analisis ITT atau analisis per-protokol digunakan: RR

1,04, 95% CI 0,99–1,09), keberhasilan pengobatan mikrobiologis (RR 1,04, 95% CI 0,997–1,092), dan lama rawat inap (SMD -0,06, 95% CI -0,16 hingga 0,04). Dari segi keamanan, monoterapi FK dikaitkan dengan efek samping yang lebih sedikit (RR 0,87, 95% CI 0,77–0,97) (Sitong et al., 2019). hal tersebut juga disebutkan pada meta analisis lainnya yang menyebutkan hal yang sama yaitu monoterapi FK dikaitkan dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan terapi BL+M (RR 0,80, interval kepercayaan 95% [CI] 0,66-0,98) (Xu et al., 2022), namun ketika FK dibandingkan dengan monoterapi BL dan rejimen BL+MD tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam angka kematian (Sitong et al., 2019). Kedua meta analisis tersebut menunjukkan hasil yang serupa yang mendukung hasil dari studi kontrol terandomisasi *multi center* ini, yaitu antara monoterapi BL, rejimen BL+MD, dan monoterapi FK memiliki efektivitas dan keamanan yang serupa pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* dan yang dirawat inap di bangsal *non intensive care unit* (non-ICU).

Sedangkan pada pasien pneumonia komunitas *severe*, sebuah sistematik review dan meta analisis yang membandingkan efektivitas antara monoterapi BL dan rejimen BL+MD menyajikan hasil dari meta-regresi dan analisis subkelompok menunjukkan bahwa penambahan antibiotik MD pada rejimen BL merupakan pilihan terapi yang menarik terutama untuk pneumonia komunitas *severe* (Horita et al., 2016). Suatu meta analisis terbaru oleh Kyprianou et al., (2023), menyatakan bahwa terdapat manfaat klinis penambahan makrolida dalam pengobatan pneumonia komunitas. Terdapat penurunan risiko relatif terhadap kematian sebesar 35% dan terdapat peningkatan resolusi pneumonia sebesar 23% yang menunjukkan efektivitas klinis terhadap patogen penyebab pneumonia komunitas paling umum yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Meskipun menurut Postma et al., (2015) menunjukkan hasil bahwa monoterapi BL mungkin lebih bermanfaat dibandingkan rejimen BL+MD pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate*, akan tetapi penambahan MD pada rejimen BL mungkin bermanfaat pada pasien pneumonia komunitas *severe*.

Antibiotik makrolida terbaru seperti solitromisin dibandingkan efektivitas dan keamanannya dengan antibiotik generasi keempat FK yaitu moksifloksasin. Studi kontrol terandomisasi oleh Barrera et al., (2016), menunjukkan hasil bahwa oral solitromisin tidak kalah dengan oral moksifloksasin dari segi efektivitas dan keamanan pada pasien pneumonia komunitas bakterial. Pada penelitian ini kelompok perlakuan dibagi menjadi 2 kelompok, di mana kelompok 1 yaitu dengan monoterapi FK (moksifloksasin 400 mg selama 7 hari) dan kelompok 2 dengan monoterapi MD (solitromisin 800 mg pada hari 1, 400 mg pada hari 2–5, plasebo pada hari 6–7). Pasien yang menerima solitromisin sebanyak 426 orang dan moksifloksasin sebanyak 434 orang. Pasien *follow-up* hingga hari ke 28-35 setelah dosis pertama. Solitromisin *non-inferior* dibandingkan moksifloksasin dalam pencapaian *early clinical response*, di mana hasilnya terdapat 333 pasien (78,2%) yang mencapai *early clinical response* pada kelompok solitromisin dibandingkan pada kelompok moksifloksasin yaitu sebanyak 338 pasien (77,9%) (perbedaan 0,29, 95% CI -5,5 hingga 6,1). Kedua obat tersebut memiliki profil keamanan yang serupa, yaitu terdapat 43 dari 155 (10%) efek samping yang muncul akibat pengobatan dengan kelompok solitromisin dan 54 dari 154 (13%) kejadian serupa pada kelompok moksifloksasin. Efek samping yang paling umum yang terlihat dalam penelitian ini adalah sebagian besar dengan tingkat keparahan ringan pada kelompok solitromisin dan kelompok moksifloksasin berturut-turut yaitu gangguan gastrointestinal berupa diare (18 pasien [4%] vs 28 pasien [6%]), mual (15 pasien [4%] vs 17 pasien [4%]) dan muntah (10 pasien [2%] vs 10 pasien [2%]); dan gangguan sistem saraf berupa sakit kepala (19 pasien [4%] vs 11 pasien [3%]) dan pusing (9 pasien [2%] vs 7 pasien [2%]).

Studi kontrol terandomisasi lainnya yang termasuk dalam review ini juga membandingkan antara solitromisin dan moksifloksasin, perbedaannya adalah pada penelitian ini melibatkan pemberian antibiotik secara intravena ke oral masing-masing kelompok. Solitromisin intravena ke oral tidak kalah dengan moksifloksasin intravena ke oral. Dari penelitian ini menunjukkan bahwa solitromisin berpotensi memberikan pilihan monoterapi intravena dan oral untuk pneumonia komunitas bakterial. Pada populasi ITT, 79,3% pasien solitromisin dan 79,7% pasien moksifloksasin mencapai *early clinical response* (perbedaan -0,46; CI 95%, -6,1 hingga 5,2). Pada populasi mikro-ITT, 80,3% pasien solitromisin dan 79,1% pasien moksifloksasin mencapai *early clinical response* (perbedaan 1,26; 95% CI, -8,1 hingga 10,6). Pada populasi ITT, 84,6% pasien solitromisin dan 88,6%

pasien moksifloksasin mencapai keberhasilan klinis di *short-term follow-up* berdasarkan penilaian peneliti. Sebagian besar insiden *infusion events* berupa nyeri lokasi penyuntikan, plebitis, eritema, dan trombosis lebih tinggi pada kelompok solitromisin. Efek samping lainnya sebanding antar kelompok perlakuan (File et al., 2016). Kedua studi kontrol terandomisasi menunjukkan hasil bahwa antara monoterapi solitromisin dan monoterapi moksifloksasin memiliki efektivitas dan kemanan yang serupa selain pada penggunaan secara intravena. Di mana, monoterapi intravena solitromisin menunjukkan angka kejadian *infusion events* yang lebih tinggi dibandingkan dengan monoterapi intravena moksifloksasin.

Pada kedua studi kontrol terandomisasi ditemukan patogen atipikal, yaitu *Legionella sp* dan *Mycoplasma pneumoniae* di mana kedua kelompok menunjukkan *early clinical response success* yang serupa, yang menunjukkan efektivitas melawan patogen atipikal (Barrera et al., 2016; Fogarty et al., 2004). Sebuah meta analisis mendukung studi kontrol terandomisasi tersebut dan hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara monoterapi FK dan monoterapi MD pada pasien dewasa dengan pneumonia komunitas yang disebabkan oleh bakteri atipikal (RR = 1,57 [95% CI 0,73 hingga 3,38]; p = 0,251; I2 = 0%), di mana *Chlamydia pneumoniae* (RR = 2,12 [95% CI 0,63 hingga 7,14]; p = 0,223; I2 = 0%), *M. pneumoniae* (RR = 1,28 [95% CI 0,57 hingga 2,92]; p = 0,550; I2 = 0%), dan *L. pneumophila* (RR = 0,24 [95% CI 0,02 hingga 2,86]; p = 0,256; I2 = 0%) (Basilim et al., 2022).

KESIMPULAN

Monoterapi dengan FK memiliki efektivitas yang serupa dengan terapi rejimen BL+MD pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate*. Monoterapi BL, rejimen BL+MD, dan monoterapi FK memiliki efektivitas yang serupa pada pasien pneumonia komunitas *mild* hingga *moderate* dan yang dirawat inap di ruangan non-ICU. Monoterapi MD tidak kalah dengan monoterapi FK dari segi efektivitas pada pasien pneumonia komunitas bakterial *mild* hingga *moderate*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh rekan-rekan yang telah membantu dalam penyusunan review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Barrera, C. M., Mykietiuik, A., Metev, H., Nitu, M. F., Karimjee, N., Doreski, P. A., Mitha, I., Tanaseanu, C. M., Molina, J. M. D., Antonovsky, Y., Van Rensburg, D. J., Rowe, B. H., Flores-Figueroa, J., Rewerska, B., Clark, K., Keedy, K., Sheets, A., Scott, D., Horwith, G., ... Oldach, D. (2016). Efficacy and Safety of Oral Solithromycin versus Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia: A Global, Double-blind, Multicentre, Randomised, Active-controlled, Non-inferiority Trial (SOLITAIRE-ORAL). *The Lancet Infectious Diseases*, 16(4), 421–430. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00017-7)
- Basilim, A., Wali, H., Rabaan, A. A., & Eljaaly, K. (2022). Efficacy of Empiric Macrolides versus Fluoroquinolones in Community-Acquired Pneumonia Associated with Atypical Bacteria: A Meta-Analysis. *Respiratory Medicine and Research*, 82, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100931>
- Choi, S. H., Cesar, A., Snow, T. A. C., Saleem, N., Arulkumaran, N., & Singer, M. (2023). Respiratory Fluoroquinolone Monotherapy vs. β -Lactam Plus Macrolide Combination Therapy for Hospitalized Adults with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 62(3), 106905. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106905>
- Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., Jose, A. S., & Torres, A. (2016). Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). <https://doi.org/10.3390/ijms17122120>
- File, T. M., Rewerska, B., Vucinić-Mihailović, V., Gonong, J. R. V., Das, A. F., Keedy, K., Taylor, D., Sheets, A., Fernandes, P., Oldach, D., & Jamieson, B. D. (2016). SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 63(8), 1007–1016.

- <https://doi.org/10.1093/cid/ciw490>
- Fogarty, C., Siami, G., Kohler, R., File, T. M., Tennenberg, A. M., Olson, W. H., Wiesinger, B. A., Scott Marshall, J. A., Oross, M., & Kahn, J. B. (2004). Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Levofloxacin versus Ceftriaxone Sodium and Erythromycin Followed by Clarithromycin and Amoxicillin-Clavulanate in the Treatment of Serious Community-Acquired Pneumonia in Adul. *Clinical Infectious Diseases*, 38(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1086/378406>
- Horita, N., Otsuka, T., Haranaga, S., Namkoong, H., Miki, M., Miyashita, N., Higa, F., Takahashi, H., Yoshida, M., Kohno, S., & Kaneko, T. (2016). Beta-lactam plus Macrolides or Beta-Lactam Alone for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respirology*, 21(7), 1193–1200. <https://doi.org/10.1111/resp.12835>
- Izadi, M., Dadsetan, B., Najafi, Z., Jafari, S., Mazaheri, E., Dadras, O., Heidari, H., SeyedAlinaghi, S., & Voltarelli, F. (2018). Levofloxacin Versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patient. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 13(3).
- Kyprianou, M., Dakou, K., Aktar, A., Aouina, H., Behbehani, N., Dheda, K., Juvelekian, G., Khattab, A., Mahboub, B., Nyale, G., Oraby, S., Sayiner, A., Shibl, A., El Deen, M. A. T., Unal, S., Zubairi, A. B. S., Davidson, R., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2023). Macrolides for Better Resolution of Community-Acquired Pneumonia: A Global Meta-Analysis of Clinical Outcomes with Focus on Microbial Aetiology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 62(4), 106942. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106942>
- Lim, W. S. (2022). Pneumonia-Overview. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 4, 185–197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11636-8>
- López-véjar, C. E., Cruz, L. C., Meraz-ortega, R., Román-flores, A., Geuguer-chávez, L., Pedro-gonzález, A., Lozano-nuevo, J. J., & Rubio-guerra, A. (2013). Effectiveness of Levofloxacin in NAC 2013 Medigraphic (Spanyol). *Med Int Mex*, 29, 587–594.
- Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), 45–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- National Institute for Health and Care Excellent. (2022). Pneumonia in adults: diagnosis and management. In *NICE Guideline*.
- Postma, D. F., van Werkhoven, C. H., van Elden, L. J. R., Thijsen, S. F. T., Hoepelman, A. I. M., Kluytmans, J. A. J. W., Boersma, W. G., Compaijen, C. J., van der Wall, E., Prins, J. M., Oosterheert, J. J., & Bonten, M. J. M. (2015). Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1312–1323. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406330>
- Raz-Pasteur, A., Shasha, D., & Paul, M. (2015). Fluoroquinolones or Macrolides Alone versus Combined with β -lactams for Adults with Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(3), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010>
- Sitong, L., Tong, X., Ma, Y., Wang, D., Huang, J., Zhang, L., Wu, M., Wang, L., Liu, T., & Fan, H. (2019). Respiratory Fluoroquinolones Monotherapy vs. β -Lactams with or without Macrolides for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00489>
- Xu, L. Y., Wang, C. C., Peng, X. X., Jiao, Y., Zhao, C. Z., Zhang, L., & Ma, L. (2022). Empirical Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia: A Network Meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 30, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.05.009>
- Yadegarynia, D., Tehrani, S., Nejad, F. M., Shojaeian, F., & Keyvanfar, A. (2022). Levofloxacin versus ceftriaxone and azithromycin for treating community-acquired pneumonia: a randomized clinical trial study. *Iranian Journal of Microbiology*, 14(4), 458–465. <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i4.10231>