



(Pertemuan Ilmiah Pulmonologi & Kedokteran Respirasi)
PIPKRA 2020
 The 17th Scientific Respiratory Medicine Meeting

Deep Dive on Bedaquiline Clinical Data:

Obat Baru untuk Tuberkulosis

dr. Levina Pakasi

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan besar di dunia termasuk Indonesia, terutama setelah munculnya kasus-kasus resistensi obat, yaitu multidrug resistant (MDR) dan extended-drug resistant (XDR) TB. Untuk mengatasi resistensi obat antituberkulosis (OAT), badan dunia World Health Organization (WHO) telah mengeluarkan panduan penatalaksanaan dengan berbagai obat selain regimen standar dan juga rekomendasi penggunaan obat-obatan baru.

Salah satu obat baru yang dianjurkan oleh WHO dan mendapat persetujuan dari *United States Food and Drug Administration* (US FDA) adalah *bedaquiline*. Uniknya, obat ini mendapat persetujuan dipercepat setelah uji klinik fase II selesai, tidak menunggu hasil fase III. Hal ini terungkap dalam acara Pertemuan Ilmiah Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi (PIPKRA) 2020 di Hotel Borobudur, Jakarta pada tanggal 22 Februari 2020. Alasannya adalah karena situasi darurat saat ini yang membutuhkan OAT efektif untuk membasmi MDR- dan XDR-TB.

Dalam pertemuan ini, hadir Dr. Chrispin Kambili dari Johnson & Johnson Global Public Health, New Jersey, USA yang menjelaskan data uji klinis *bedaquiline* sebagai penyokong lahirnya persetujuan FDA tersebut. Dijelaskan oleh beliau dalam pembukaannya, bahwa

setelah puluhan tahun tidak ada OAT baru, *bedaquiline* muncul sebagai obat dengan mekanisme kerja yang baru terhadap *M. tuberculosis*. *Bedaquiline* merupakan anggota dari kelompok obat baru yang disebut *diarylquinoline*. Obat ini bersifat bakterisidal dan bekerja dengan cara menyekat pompa proton untuk *adenosine triphosphate* (ATP) *synthase* yang sangat spesifik untuk *mycobacteria*. Oleh karena itu, *bedaquiline* tidak dapat dipakai untuk spesies bakteri lainnya. "Enzim ATP *synthase* sangat penting untuk produksi energi *M. tuberculosis*, sehingga bakteri ini akan mati karena tidak dapat menghasilkan energi," demikian papar Dr. Kambili.

Selanjutnya Dr. Kambili memaparkan prasyarat OAT yang efektif, yaitu 1) harus memiliki aktivitas bakterisidal dini sehingga cepat mengeliminasi bakteri dalam jumlah

besar; 2) aktivitas sterilisasi untuk membunuh bakteri yang persisten (dorman) sehingga tidak relaps setelah terapi selesai; 3) tidak memicu resistensi dan dapat dipakai kombinasi dengan lebih dari 1 jenis OAT lainnya; serta 4) memiliki toksisitas minimal. "Pada regimen standar yang dipakai sekarang, terdapat isoniazid (INH) untuk mengeliminasi bakteri yang cepat bereplikasi dan rifampisin (RIF) untuk membunuh kuman yang dorman. Jadi INH dan RIF memiliki karakteristik yang berbeda. Unik-nya, *bedaquiline* memiliki kedua aktivitas tersebut sehingga dapat membunuh baik bakteri yang cepat bereplikasi maupun yang dorman," Dr. Kambili menuturkan.

Aktivitas bakterisidal *bedaquiline* setara dengan obat TB sebelumnya (RIF-INH-pirazinamid [PZA]) dan memiliki aktivitas sterilisasi setara RIF serta bersinergi dengan PZA.

Dengan target dan cara kerja yang unik, *bedaquiline* menurunkan potensi resistensi silang dengan obat-obat anti-TB lainnya, INH, RIF, EMB, PZA, streptomisin, amikacin atau moxifloxacin. *Bedaquiline* aktif pula pada galur-galur *M. tuberculosis* yang MDR dan XDR.

Khusus untuk efek bakterisidal, *bedaquiline* menunjukkan sifat *time-dependent*, artinya dapat membunuh lebih banyak bakteri sesuai dengan lama waktu (durasi) pengobatan. *Bedaquiline* dengan konsentrasi yang lebih tinggi memiliki kinetika yang sama dan tidak membunuh lebih banyak bakteri atau dengan kata lain, tidak bersifat *dose-dependent*. Aktivitas sterilisasi *bedaquiline* tampak ketika *M. tuberculosis* ditempatkan pada lingkungan anaerobik (sehingga menjadi dorman) dan diberikan metronidazole, antibiotik untuk kuman anaerob. Pada kondisi ini, INH tidak dapat membunuh bakteri, tetapi *bedaquiline* dapat membunuh bakteri yang dorman tersebut.

Uji klinis fase I *bedaquiline* telah dimulai sekitar tahun 2005 yang dilanjutkan dengan studi fase II skala kecil dan skala besar. Persetujuan FDA diperoleh pada tahun 2012 setelah mempertimbangkan hasil uji klinis fase II (C208 dan C209). Uji C208 adalah uji klinis acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo dengan dua tahap berbeda. Dalam uji ini, pasien diacak untuk mendapat *bedaquiline* atau plasebo bersama dengan regimen latar (*background regimen*). Luaran primernya adalah waktu sampai *sputum culture conversion* (SCC) yaitu waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan dua kultur sputum negatif secara berurutan setelah terapi dimulai. Luaran tahap kedua adalah angka konversi pada minggu ke-24. Hasil uji C208 memperlihatkan bahwa median waktu SCC secara

bermakna lebih singkat pada pasien yang mendapat kombinasi dengan *bedaquiline* dibandingkan plasebo dan angka konversi sputum yang lebih tinggi pada kelompok *bedaquiline*. Studi kedua (C209), adalah uji klinis terbuka pada pasien MDR-TB (tanpa perbandingan dengan plasebo). Luaran primer dan sekunder sama dengan uji klinis sebelumnya. Hasilnya mendapatkan median waktu sampai SCC adalah 57 hari dan angka konversi sputum mencapai 79,5% pada minggu ke-24.

Dalam studi kedua juga terungkap mengenai isu keamanan terapi *bedaquiline*. Efek samping yang dilaporkan antara lain adalah mual (30%), artralgia (26%), dan sakit kepala (22%). Namun, efek samping kardiovaskular yang terpenting adalah pemanjangan interval QT pada elektrokardiografi (EKG). Pemanjangan interval QT berpotensi menyebabkan aritmia *torsades de pointes* yang fatal. Oleh karena itu, sebelum pemberian *bedaquiline*, EKG harus dievaluasi. Demikian pula pemantauan interval QT selama terapi harus dilakukan untuk mencegah terjadinya *torsades des pointes* tersebut. Efek samping penting lainnya adalah peningkatan enzim-enzim hati yang moderat tetapi reversibel setelah terapi selesai.

Saat ini, *bedaquiline* sudah disetujui di Indonesia. Indikasinya berdasarkan panduan *interim* WHO adalah untuk MDR-TB jika regimen terapi yang efektif berisi 4 obat lini kedua selain PZA tidak dapat diberikan; jika terdapat resistensi terhadap fluoroquinolon selain MDR, dan dianjurkan untuk orang dewasa usia 18 tahun ke atas dengan pemantauan yang cermat. Dosisnya adalah 400 mg setiap hari pada 2 minggu pertama dan 200 mg 3 kali seminggu untuk 22 minggu berikutnya berkombinasi dengan *background regimen*. MD

