



Efektivitas Dan Keamanan Terapi dengan Regimen Bedaquiline dalam Terapi *Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR)*: Kajian Sistematis

I Gusti Agung Ari Kusuma Yana¹, Fauna Herawati²

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian Universitas Surabaya (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 09 September 2021
Penerimaan naskah revisi: 15 Maret 2022
Disetujui untuk dipublikasikan: 27 Mei 2022

Kata kunci :

bedaquiline, tuberculosis, multi-obat resistansi, efektivitas, keamanan

ABSTRAK

TB-MDR merupakan penyakit tuberculosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang sudah resistansi terhadap isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa resistansi terhadap obat lini pertama lainnya. Perkembangan tuberculosis yang resistan terhadap obat menyebabkan kekhawatiran di seluruh dunia. Secara global pada tahun 2019, hampir setengah juta penderita TB dimana 78% di antaranya menderita TB-MDR. Pada beberapa tahun terakhir penderita TB-MDR meningkat sebanyak 10% dari 186.883 penderita pada tahun 2018 menjadi 206.030 pada tahun 2019. Bedaquiline telah direkomendasikan oleh WHO guidelines. Studi terkait efektivitas dan keamanan bedaquiline masih sedikit sehingga perlunya informasi yang mumpuni untuk persiapan suatu negara khususnya Indonesia untuk penggunaan terapi bedaquiline tersebut terlebih Indonesia merupakan peringkat kedua dari dua pertiga total TB global. **Tujuan:** untuk memaparkan efektivitas dan keamanan bedaquiline pada terapi kombinasi untuk pengobatan TB-MDR. **Metode:** Penelusuran pustaka dilakukan secara mandiri oleh peneliti menggunakan basis data online Science Direct, Pubmed, dan Cochrane tanpa dilakukan pembatasan tipe penelitian maupun tahun publikasi. Kata kunci yang digunakan dalam penelitian ini dikombinasi dengan Boolean operator yaitu “bedaquiline” AND “tuberculosis” AND “multi-drug resistant”. **Hasil:** tujuh penelitian memenuhi kriteria inklusi, intervensi pemberian bedaquiline selama 24 minggu dapat mengurangi waktu rata-rata konversi kultur sekitar 60-85 hari. Persentase tingkat konversi kultur lebih tinggi pada pemberian bedaquiline (kisaran 70-85%) dibandingkan plasebo (58%). Efek samping yang paling banyak timbul adalah mual dan hiperurisemia. Mayoritas studi melaporkan terjadi perpanjangan interval QT pada pasien yang diterapi bedaquiline. **Kesimpulan:** Pada kajian sistematis ini menunjukkan bedaquiline efektif dan aman digunakan pada terapi TB-MDR. Namun efek samping serius pemanjangan interval QT timbul pada beberapa responden yang diterapi bedaquiline. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memantau efek samping pemanjangan interval QT terkait dengan pemberian bedaquiline pada terapi TB-MDR.

Kata kunci: bedaquiline, tuberculosis, multi-obat resistansi, efektivitas, keamanan

Keywords:

bedaquiline, tuberculosis, multi-drug resistance, efficacy, safety

ABSTRACT

MDR-TB is a tuberculosis disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* which is resistant to isoniazid and rifampin with or without resistance to other first-line drugs. The development of drug-resistant tuberculosis is causing worldwide concern. Globally in 2019, almost half a million TB sufferers of which 78% had MDR-TB. In recent years, MDR-TB patients increased by 10% from 186,883 patients in 2018 to 206,030 in 2019. Bedaquiline has been recommended by WHO guidelines. Studies related to the effectiveness and safety of Bedaquiline are still few so that there is a need for qualified information to prepare a country, especially Indonesia, for the use of Bedaquiline therapy, especially since Indonesia is ranked second out of two-thirds of the total global TB. **Objective:** to describe the effectiveness and safety of Bedaquiline in combination therapy for the treatment of MDR-TB. **Methods:** The literature search was carried out independently by researchers using the online databases of Science Direct, Pubmed, and Cochrane without restrictions on the type of research and year of publication. The keywords used in this study were combined with Boolean operators, namely “bedaquiline” AND “tuberculosis” AND “multi-drug resistant”. **Results:** Seven studies met the inclusion criteria, the intervention of giving Bedaquiline for 24 weeks can reduce the average time of culture conversion by about 60-85 days. The percentage of culture conversion rate was higher with Bedaquiline (range 70-85%) than placebo (58%). The most common side effects are nausea and hyperuricemia. The majority of studies report a prolongation of the QT interval in patients treated with Bedaquiline. **Conclusion:** This systematic review showed that Bedaquiline is effective and safe to use in the treatment of MDR-TB. However, serious side effects of QT prolongation occurred in some respondents treated with Bedaquiline. Further studies need to be conducted to monitor the side effects of QT prolongation associated with the administration of Bedaquiline in the treatment of MDR-TB.

Keywords: bedaquiline, tuberculosis, multi-drug resistance, efficacy, safety

PENDAHULUAN

Menurut World Health Organization (WHO) diperkirakan 10 juta (kisaran, 8,9 – 11 juta) orang menderita Tuberculosis (TB) pada tahun 2019 (1,2). Secara geografi penderita penyakit TB tertinggi berada di Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%), dengan persentase yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,2%), Amerika (2,9%) dan Eropa (2,5%) (1). Indonesia menduduki urutan kedua setelah India dari delapan negara yang menyumbang dua pertiga dari total TB global. Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total global: India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) dan Afrika Selatan (3,6%) (1). Tercatat bahwa pria (usia ≥ 15 tahun) merupakan paling tinggi sebagai penderita TB (56%), wanita (32%) dan anak-anak (usia < 15 tahun) sebanyak 12%. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* telah berkembang kemampuan untuk terus melawan agen antituberkular meskipun penggunaan obat-obatan yang manjur dalam berbagai kombinasi dalam rejimen pengobatan. Perkembangan tuberkulosis yang resistan terhadap obat menyebabkan kekhawatiran di seluruh dunia. Secara global pada tahun 2019, hampir setengah juta penderita TB berkembang menjadi TB yang resistan terhadap obat rifampisin (TB-RR), di mana 78% di antaranya menderita TB yang resistan terhadap beberapa obat atau *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB-MDR) (1). Pada beberapa tahun terakhir penderita TB RR/MDR meningkat sebanyak 10% dari 186.883 penderita pada tahun 2018 menjadi 206.030 pada tahun 2019 (1).

TB-MDR merupakan penyakit tuberkulosis yang sudah resistan terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) dengan atau tanpa resistansi terhadap obat lini pertama lainnya. Resistansi obat oleh *Mycobacterium tuberculosis* terutama muncul karena mutasi pada kromosom, gen yang mengkode target obat atau enzim pengaktif obat, sebagai respons terhadap tekanan seleksi antibiotik (3,4). Mutasi sekuensial pada gen tambahan dapat menyebabkan resistansi terhadap target obat tambahan dan munculnya strain yang resisten terhadap banyak obat (5,6). WHO merekomendasikan pengobatan TB-MDR dengan empat kombinasi atau lebih obat TB *second line* (1). Terapi untuk pengobatan TB-MDR ada dua rejimen yaitu rejimen terapi jangka panjang dan jangka pendek (1). Pada terapi jangka panjang direkomendasikan menggunakan tiga agen grup A dan setidaknya satu agen grup B untuk memastikan bahwa pengobatan dimulai dengan setidaknya empat agen TB yang diperkirakan efektif. Apabila hanya satu atau dua agen grup A yang digunakan maka ditambahkan dua agen grup B. Apabila rejimen tidak dapat digunakan agen dari grup A dan

B saja maka agen grup C digunakan untuk melengkapinya (rekomendasi rendah). Durasi pengobatan total 18-20 bulan disarankan untuk kebanyakan pasien, durasinya dapat diubah sesuai dengan respons pasien terhadap terapi. Pada terapi jangka pendek direkomendasikan untuk pasien TB-MDR yang tidak pernah menggunakan obat lini kedua selama lebih dari satu bulan, tidak resistan terhadap fluorokuinolon atau obat injeksi lini kedua dengan empat atau lebih obat lini kedua dengan durasi pengobatan 9-12 bulan (1,7). WHO guideline 2019 merekomendasikan bedaquiline pada terapi kombinasi TB-MDR (8). Klasifikasi bedaquiline pada WHO guideline berada di grup A (8,9).

Bedaquiline merupakan obat anti-TB baru pertama yang diperkenalkan ke pasar dalam hampir 50 tahun. Obat ini termasuk dalam golongan diarylquinoline dan memiliki mekanisme aksi baru melawan *M. tuberculosis*. Bedaquiline terdistribusi luas di jaringan dan dapat terikat pada protein plasma ($> 99\%$). Bedaquiline dimetabolisme melalui sitokrom P450 (CYP) isoenzim 3A4 yang mengkatalisis N-demetilasi untuk membentuk metabolit M2 (10,11). Aktivitas bakterisidal dan sterilisasi yang kuat berfungsi untuk mekanisme unik dan spesifiknya sebagai penghambat pompa proton mikrobakteri ATP sintase, enzim penting yang terikat membrane, mengganggu produksi energi dan pengaruhnya terhadap pembentukan kembali metabolisme bakteri lebih lanjut (12-14). Bedaquiline memiliki kadar puncak plasma (C_{max}) dicapai dalam kurun waktu lima jam setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh yang sangat panjang berkisar 5 bulan (10,15). Di Amerika bedaquiline telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2012 dan dikenal dengan merk dagang Sirturo (16,17). Di Indonesia bedaquiline baru terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tahun 2018 dalam bentuk sediaan tablet dengan dosis sebesar 100 mg (18). Di Indonesia sendiri masih sedikit penelitian yang meneliti penggunaan bedaquiline pada terapi TB-MDR secara sistematis. Mengingat potensi penggunaan obat ini, maka diperlukan untuk evaluasi sistematis dari semua bukti yang tersedia mengenai efektivitas dan keamanan bedaquiline sebagai persiapan suatu negara khususnya Indonesia untuk penggunaan terapi bedaquiline tersebut terlebih Indonesia merupakan peringkat kedua dari dua pertiga total TB global.

METODE

Kajian kritis pada artikel yang dipilih dalam kajian *Systematic Review* ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA), dengan mengikuti petunjuk atau langkah kajian literatur yang terdapat pada *PRISMA checklist* (19).

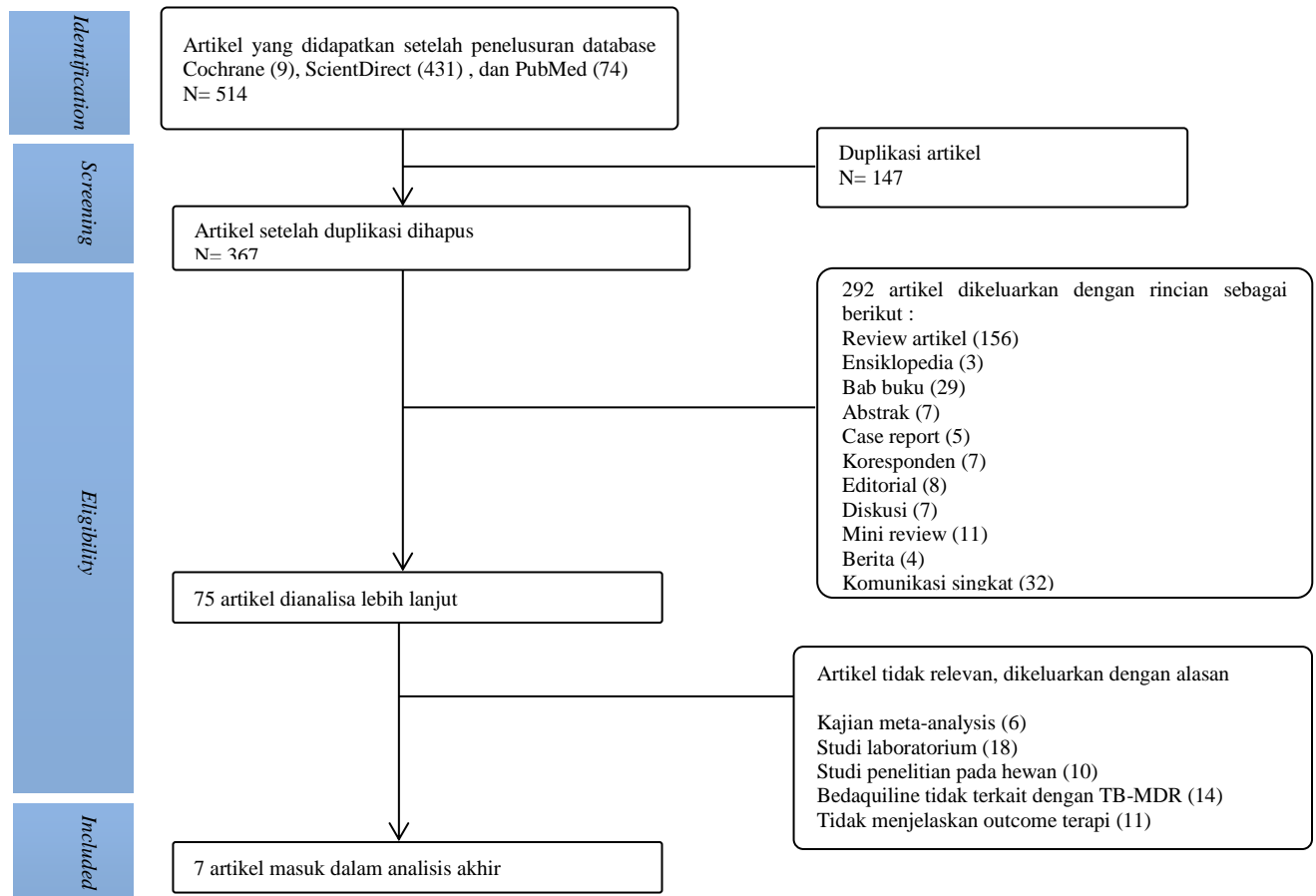
Penelusuran studi pustaka digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi yang dilakukan sebagai upaya untuk memperkaya kajian literatur berikut. Penelusuran pustaka dilakukan secara mandiri oleh peneliti menggunakan basis data online *Cochrane*, *SicenceDirect* dan *PubMed*. Pengkajian artikel terpublikasi hingga tanggal 28 Maret 2021. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran ini dikombinasi dengan *Boolean operator* “AND” yaitu (*bedaquiline*) AND (*tuberculosis*) AND (*multi-drug resistant*). Hanya penelitian yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris yang diikutsertakan dalam kajian akhir.

Semua artikel yang memenuhi kriteria inklusi, walaupun terbit lebih dari 10 tahun sejak dilakukannya kajian sistematis ini tetap digunakan dalam analisis demi mendapatkan gambaran yang komprehensif. Kriteria inklusi artikel penelitian adalah artikel yang memuat: 1) TB-MDR yang dialami pada subjek manusia, 2) kasus TB-MDR disertai terapi regimen pengobatan, 3) memuat efektivitas dan/ keamanan bedaquiline pada terapi kombinasi TB-MDR.

Kriteria eksklusi artikel penelitian meliputi : 1) studi penelitian pada hewan, 2) review dan editorial tentang bedaquiline, 3) *case series/case reports*, 4) *guideline*, 5) studi laboratorium, 6) pasien yang didiagnosis TB-MDR tidak dikonfirmasi hasil konversi kultur bakteri.

Data yang diekstraksikan dari setiap artikel terpublikasi untuk kajian sistematis ini meliputi: 1) identitas artikel (nama jurnal, nama peneliti, dan tahun penelitian), 2) metodologi, 3) setting negara pelaksanaan penelitian, 4) ukuran sample, 5) jenis intervensi yang diberikan, 6) outcome penelitian. Hasil utama yang dilihat dari kajian sistematis ini adalah waktu konversi kultur sputum positif menjadi kultur sputum negatif pada pasien yang didiagnosis TB-MDR yang diterapi dengan bedaquiline. Hasil sekunder yang dilihat adalah tingkat konversi kultur sputum positif menjadi kultur sputum negatif, persentase kesembuhan, efek samping.

HASIL DAN DISKUSI



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA penelusuran studi pustaka

Tabel 1. Hasil analisis data pada artikel kajian akhir terkait efektivitas

Peneliti	Metode	Negara	Sampel	Intervensi	Efektivitas
Diacon <i>et al.</i> (2014) (20)	randomized, double blind, placebo-controlled study	Brazil,India,Latva,Peru, Philippines, Russia,South Africa, dan Thailand	282 Pasien umur antara 18-65 tahun yang baru didagnosis, BTA positif, TB MDR berdasarkan hasil metode proporsi, positif tes skrining cepat	Pasien menerima bedaquiline (400 mg sekali sehari selama 2 minggu, diikuti oleh 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu, diberikan sebagai tablet 100 mg) atau placebo, ditambah dengan lima obat pilihan rejimen TB lini kedua (ethionamide, pyrazinamide, ofloxacin, kanamycin,dan cycloserine)	Bedaquiline mengurangi waktu rata-rata untuk konversi kultur, dibandingkan dengan plasebo, dari 125 hari menjadi 83 hari dengan nilai rasio Hazard 2.44 (95% CI 1.57-3.80; p<0,001) dan meningkatkan tingkat konversi kultur pada 24 minggu dibandingkan plasebo (79% vs 58%; p=0,008) dan pada 120 minggu (62% vs 44%; p=0,04). Persentase kesembuhan pada 120 minggu adalah 58% kelompok bedaquiline dan 32% kelompok plasebo.
Pym <i>et al.</i> (2015) (21)	placebo-controlled, phase 2, multicentre, open label, single-arm trial	11 negara di Asia (China, South Korea, Philippines, Thailand) dan Eastern Europe (Estonia, Latvia, Russia, Turkey, Ukraine), Peru dan South Africa	294 pasien berusia ≥18 tahun dengan TB-MDR paru, yang memiliki sputum kultur positif M. tuberculosis dan dikonfirmasi resisten terhadap isoniazid dan rifampisin dengan tes kerentanan obat berbasis kultur (DST) atau dengan tes skrining asam nukleat cepat di 6 bulan sebelumnya	Peserta menerima bedaquiline 400 mg sekali sehari selama 2 minggu kemudian 200 mg 3 kali seminggu selama 22 minggu berikutnya dalam kombinasi dengan regimen obat yang dipilih oleh peneliti sesuai dengan pedoman Program TB Nasional (NTP)	Tingkat konversi adalah 73,1% (95% CI= 62,9-81,8) pada pasien dengan TB-MDR (resistensi terbatas pada isoniazid dan rifampisin).
Lorenzo <i>et al.</i> (2014) (22)	retrospective cohort	Francis	35 pasien TB-MDR yang diterapi bedaquiline dan dievaluasi pada 6 bulan terapi bedaquiline	Pasien menerima bedaquiline dengan rata-rata 4 antibiotik tambahan (rentang 2-5 obat lain) antara lain linezolid (94,3%), PAS (74,3%), amikacin (71,4%), imipenem dengan co-amoxiclav (65,7%), cycloserine (54,3%), Fq (45,7%), ethambutol (31,4%), pyrazinamide (28,6%), ethio-namide (22,9%), clofazimine (14,3%).	Pada 6 bulan pengobatan bedaquiline, konversi kultur dicapai pada 28 (97%) dari 29 kasus dengan TB paru kultur-positif pada inisiasi bedaquiline. Waktu rata-rata untuk konversi kultur adalah 85 (kisaran, 8-235) hari.
Borisov <i>et al.</i> (2017) (23)	retrospective, observational study	25 pusat rujukan TB - MDR berlokasi di 15 negara Afrika, Asia, Western dan Eastern Eropa, Oceania dan Southern America, Australia, Belarus, Belgium, Greece, India, Italy, the	428 pasien TB-MDR ≥ 15 tahun	Pasien menerima bedaquiline dengan regimen terapi lain, antara lain linezolid (82,0%), clofazimine (52.6%), moxi-floxacin (58.4%), second-line injectables (45.8%), carba-penems (15.3%) dan ofloxacin (1.6%) dengan durasi terapi rata-rata 18 bulan (rentang 10-22 bulan)	Dari 247 kasus TB-MDR yang dikonfirmasi dengan kultur yang menyelesaikan pengobatan, 71,3% mencapai keberhasilan (62,4% sembuh, 8,9% menyelesaikan pengobatan), 13,4% meninggal, 7,3% mangkir dan 7,7% gagal. Waktu rata-rata konversi kultur adalah 60 hari. Tingkat konversi kultur adalah 30,1%, pada 30 hari; 56,7%, pada 60 hari; 80,5%, pada 90 hari dan 91,2%, pada akhir pengobatan TB-MDR (bagi yang menyelesaikannya).

		Netherlands, Peru, Portugal, Russian Federation, Spain, Sweden, United Kingdom			
Salhotra <i>et al.</i> (2020) (24)	prospective cohort	India	620 pasien TB-MDR	Pasien menerima bedaquiline 400 mg 1 kali sehari selama 2 minggu kemudian dilanjutkan 200 mg tiga kali seminggu selama 24 minggu. Bedaquiline diterapi rata-rata dengan 4 obat secondline lain (3-6 obat) dengan clofazamine dan suntikan.	Setelah diterapi dengan bedaquiline selama 6 bulan konversi kulture sputum dikonfirmasi pada 513 (83%) pasien TB resisten terhadap obat. Waktu rata-rata untuk konversi kultur adalah 60 hari (rentang 55,6-64,4hari). Indeks massa tubuh yang lebih tinggi adalah satu-satunya faktor yang terkait dengan konversi kultur yang lebih cepat (HR 1.97; 95% CI 1.24-2.9)
Gao <i>et al.</i> (2020) (25)	This multicentre, open-label observational study	China	177 pasien TB-MDR	Pasien menerima bedaquiline diberikan selama 24 minggu sebagai satu dosis 400 mg setiap hari selama 2 minggu awal diikuti dengan 200 mg diberikan 3 kali seminggu selama 22 minggu tersisa. Dikombinasi dengan regimen pengobatan standar terdiri dari fase intensif enam bulan, diikuti dengan fase lanjutan 18 bulan: 6 Z, Am (Cm), Lfx (Mfx), Cs (PAS, E), Pto / 18 Z, Lfx (Mfx) , Cs (PAS, E),Pto(Am,amikacin; Cm,capreo mycin; Cs, cycloserine; E, ethambutol Lfx, levofloxacin; Mfx, moxifloxacin; PAS, asam p-aminosalicylic; Pto, protionamide;Z,pyrazinamide	Dari 177 pasien TB-MDR yang menyelesaikan pengobatan selama 24 minggu, konversi kultur sputum terjadi pada 151/177 (85,3%). Tingkat konversi kultur kumulatif adalah 43,5% pada 4 minggu, 67,2% pada 8 minggu, 77,9% pada 12 minggu, 82,4% pada 16 minggu, 84,7% pada 20 minggu, dan 85,3% pada 24 minggu, sementara 26 pasien memiliki hasil yang tidak menguntungkan, termasuk 3/177 (1,7%) kematian dan 23/177 (13,0%) tidak ada respon saat pengobatan selesai. Waktu rata-rata untuk konversi kultur sputum adalah 4 (IQR: 2-8) minggu.
Koirala <i>et al.</i> (2021) (26)	prospective observational	52 pusat dari 29 negara / wilayah (Argentina, Australia, Brazil, Bulgaria, Chile, Eswatini, China, Greece, India, Latvia, Lithuania, Mexico, Nepal, The Netherlands, Niger, Paraguay, Portugal, Romania ,Russian Federation,Slovakia, Spain, Sudan,	883 pasien TB-MDR/ resisten obat yang diterapi dengan bedaquiline dan/atau delamanid	Pasien menerima regimen terapi yang berisi bedaquiline dan /atau delamanid dengan durasi terapi rata-rata 18 bulan (13-23 bulan)	Dari 383 pasien diobati dengan bedaquiline tanpa delamanid, 284 (74,2%) mencapai keberhasilan pengobatan. Waktu rata-rata konversi sputum semua pasien adalah 58 hari.

		Swedenand, Switzerland, Belarus,Belgium, Italy, Peru dan United Kingdom			
--	--	---	--	--	--

Tabel 2. Hasil analisis data pada artikel kajian akhir terkait keamanan

Peneliti	Tahun	Keamanan
Diacon <i>et al.</i> (20)	2014	Selama percobaan tidak terdapat perbedaan terkait efek samping yang terjadi antara kelompok inisial dan kontrol. Efek samping yang paling sering terjadi adalah mual, artralgia, dan muntah.
Pym <i>et al.</i> (21)	2015	Efek samping yang terjadi terkait terapi bedaquiline selama 24 minggu terjadi pada 77 pasien (33,0%). Sebagian besar efek samping yang paling sering terjadi merupakan grade 3 yaitu hiperurisemia (9,5%) dan peningkatan aspartat aminotransferase (AST) (3,5%). 27 (11,6%) pasien memiliki QTcF 450-480 ms, 3 (1,3%) memiliki QTcF 480-500 ms, dan 1 (0,4%) memiliki QTcF > 500 ms
Lorenzo <i>et al.</i> (22)	2014	7 pasien (20%) mengalami peningkatan QTcB \geq 60 ms dari baseline dan 3 pasien (9%) memiliki nilai QTcB lebih besar dari 500 ms
Borisov <i>et al.</i> (23)	2017	Dari 429 pasien, 25 pasien (5,8%) menghentikan bedaquiline karena mengalami efek samping. Efek samping paling banyak terjadi adalah mual (31,5%). 24 (9,7%) dari total 247 pasien mengalami terjadi peningkatan perpanjangan interval QTcF > 500 ms.
Salhotra <i>et al.</i> (24)	2020	Terdapat 100 pasien (16,2%) mengalami peningkatan interval QTc \geq 60ms.
Gao <i>et al.</i> (25)	2020	Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa pasien dengan indeks massa tubuh rendah (rasio odds, 7,356; 95% CI 2,652-20,401) secara signifikan berisiko tinggi untuk mendapatkan hasil yang tidak diinginkan, dengan efek samping serius yang dicatat pada 15 (8,5%) pasien, termasuk 6 dengan QT yang dikoreksi interval (QTc) waktu perpanjangan (> 500 ms).
Koirala <i>et al.</i> (26)	2021	Tidak dijelaskan.

Sebanyak 514 artikel diperoleh dari hasil penelusuran studi pustaka (gambar 1, diagram alur PRISMA). Dari sejumlah artikel tersebut didapatkan sebanyak 7 artikel yang digunakan dalam kajian akhir. Artikel yang masuk dalam kajian akhir berasal dari beberapa negara yang berbeda. Berdasarkan hasil beberapa penelitian yang ada, bedaquiline diberikan 400 mg satu kali sehari selama 2 minggu kemudian dilanjutkan 200 mg tiga kali seminggu selama 24 minggu dalam kombinasi dengan pilihan regimen obat lainnya (20,21,24,25). Dosis bedaquiline yang diberikan sesuai dengan WHO guideline (2019) (8).

Waktu rata-rata konversi kultur

Seluruh tujuh studi yang dikaji menunjukkan outcome efektivitas terapi terkait waktu rata-rata konversi kultur pada pemberian bedaquiline pada pasien TB-MDR. Pada penelitian Diacon *et al.* (2014) dan Pym *et al.* (2015) masing-masing memiliki waktu rata-rata konversi yaitu 83 hari dan 84 hari (20,21). Pada artikel penelitian lainnya memiliki waktu rata-rata konversi yang bervariasi yaitu 58 hari, 60 hari hingga 85 hari (22-26). Terdapat satu studi yang mengaitkan indeks massa tubuh dengan waktu konversi

kultur dimana pasien yang memiliki nilai indeks massa tubuh yang lebih tinggi secara signifikan memiliki waktu konversi kultur yang lebih cepat (24).

Tingkat konversi kultur

Pada beberapa penelitian masing-masing memiliki outcome pada tingkat konversi kultur setelah diterapi bedaquiline selama enam bulan yaitu pada penelitian Diacon *et al.* (2014) pada 282 pasien menunjukkan tingkat konversi kultur sebesar 79% dibandingkan dengan plasebo (58%) dan pada penelitian Pym *et al.* (2015) juga signifikan menunjukkan tingkat konversi kultur sebesar 73,1% (95% CI= 62,9-81,8) (20,21). Hal serupa juga terjadi pada penelitian lainnya. Pada penelitian Guglielmetti *et al.* (2014) di Francis pada 35 pasien TB-MDR yang diterapi bedaquiline dan dievaluasi pada enam bulan terapi memiliki tingkat konversi kultur sebesar (97%) (22). Penelitian Borisoy *et al.* (2017) di 15 negara pada 428 pasien menunjukkan bahwa tingkat konversi kultur adalah 30,1% pada 30 hari, 56,7% pada 60 hari, 80,5% pada 90 hari dan 91,2% pada akhir pengobatan TB-MDR (23). Pada penelitian Gao *et al.* (2020) di China pada 177 pasien TB-MDR menunjukkan tingkat konversi kultur kumulatif

adalah 43,5% pada 4 minggu, 67,2% pada 8 minggu, 77,9% pada 12 minggu, 82,4% pada 16 minggu, 84,7% pada 20 minggu, dan 85,3% pada 24 minggu (25).

Pada kajian sistematis ini, bedaquiline memiliki waktu rata-rata konversi kultur yang relatif singkat. Dilihat pada empat hasil penelitian memiliki waktu rata-rata konversi kultur yaitu 58 hari hingga 60 hari (23-26). Beberapa evidence menyatakan konversi kultur dalam waktu dua bulan setelah diterapi memiliki peluang/tingkat keberhasilan pengobatan yang tinggi pada pasien TB-MDR (27,28). Waktu konversi yang lambat akan memperpanjang periode penularan dan memprediksi tingkat kegagalan pengobatan yang lebih tinggi (27,28). Pada tiga penelitian lainnya memiliki hasil penelitian waktu rata-rata konversi kultur lebih dari dua bulan yaitu 83 hari, 84 hari, dan 85 hari (20,21,22). Kemungkinan hal ini disebabkan karena ada faktor lain yang dapat menghambat konversi kultur. Sebuah penelitian oleh Assemie *et al.* (2020) pada 2458 pasien TB-MDR menunjukkan bahwa faktor independen yang menyebabkan konversi kultur sputum yang lambat adalah indeks masa tubuh dibawah 18,5 kg/m² dengan nilai HR 3.1 (95% CI= 2,0-6,7).[29] Penelitian Gao *et al.* (2020) juga menunjukkan bahwa hasil analisis multivariat pasien dengan indeks massa tubuh rendah (<18,5 kg/m²) (rasio odds, 7,356; 95% CI 2,652-20,401) secara signifikan berisiko tinggi untuk mendapatkan hasil yang tidak diinginkan, dengan efek samping serius (25). Tidak dipungkiri juga faktor lain yang dapat menyebabkan terhambatnya waktu konversi kultur. Selain waktu rata-rata konversi kultur, tingkat konversi kultur yang tinggi juga menunjukkan keberhasilan pengobatan terapi bedaquiline. Beberapa penelitian menunjukkan persentase tingkat konversi kultur lebih tinggi pada penggunaan bedaquiline dibandingkan plasebo (20). Penelitian lainnya yaitu penelitian oleh Borisov *et al.* (2017) pada 428 pasien TB-MDR menunjukkan tingkat konversi kultur yang tinggi (91,2%) pada akhir pengobatan TB-MDR (6 bulan) dengan outcome 71,3% pasien mencapai keberhasilan pengobatan (23). Sehingga, dengan outcome yang meliputi waktu rata-rata konversi kultur yang lebih singkat dan tingkat konversi yang tinggi pada penggunaan bedaquiline membuktikan bedaquiline efektif untuk pengobatan pasien dengan TB-MDR.

Namun perlu diwaspadai penggunaan bedaquiline terhadap efek samping yang timbul. Beberapa penelitian melaporkan efek samping yang serius terjadi pada penggunaan bedaquiline yaitu peningkatan perpanjangan interval QT (tabel 2). Perpanjangan interval QT yang bermakna apabila memiliki nilai absolut >450ms pada pria dan >470ms pada wanita atau >60ms dari sebelum dilakukan terapi/baseline. Pada penelitian Guglielmetti *et al.* (2014) 7 pasien (20%) mengalami peningkatan QTcB \geq 60

ms dari baseline dan 3 pasien (9%) memiliki nilai QTcB lebih besar dari 500 ms. Penelitian Borisov *et al.* (2017) dari 247 pasien, 24 pasien (9,7%) mengalami peningkatan perpanjangan interval QTcF > 500 ms. Penelitian Salhotra *et al.* (2019) sebanyak 100 pasien (16,3%) mengalami peningkatan interval QT \geq 60ms (24). Dan pada penelitian Gao *et al.* (2020) 6 pasien memiliki QT yang dikoreksi interval (QTc) waktu perpanjangan (> 500 ms) (25). Pemanjangan interval QT berhubungan dengan kadar elektrolit dalam tubuh seperti magnesium, kalsium dan potassium. Kadar elektrolit yang tinggi atau rendah merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya aritmia.

Pemberian terapi bedaquiline walaupun memiliki efektivitas dalam meningkatkan konversi kultur tetapi pada kebanyakan studi hanya sedikit menjelaskan mengenai efek samping perpanjangan interval QT sehingga tidak ada data keamanan terkait QT pasien apabila diberikan dosis bedaquiline yang lebih tinggi. Oleh sebab itu perlu dilakukan pemantauan dan monitoring terkait penggunaan bedaquiline serta apabila memungkinkan hindari pemakaian obat-obat lain yang memiliki efek memperpanjang interval QT. Keterbatasan dari kajian sistematis penelitian ini adalah sebagian besar studi yang terpilih memiliki *quality evidence* yang rendah, hal tersebut dikarenakan masih sedikitnya penelitian dengan desain randomisasi dan jumlah responden yang masih sedikit di beberapa studi yang kemungkinan dapat menimbulkan bias.

KESIMPULAN

Pada kajian sistematis ini menunjukkan bedaquiline efektif digunakan pada terapi TB-MDR. Hasil analisis dari seluruh artikel kajian akhir (n=7) membuktikan bedaquiline memiliki waktu konversi kultur yang relatif singkat serta tingkat konversi kultur dan persentase kesembuhan yang tinggi terhadap TB-MDR. Namun beberapa artikel melaporkan terjadinya efek samping serius pemanjangan interval QT pada terapi bedaquiline. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memantau efek samping pemanjangan interval QT terkait dengan pemberian bedaquiline pada terapi TB-MDR.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. 2020.
2. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklilu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis* 2021;4–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107>.
3. Culyba MJ, Mo CY, Kohli RM. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry* 2015;54:3573–82.

- <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00109>.
4. Von Wintersdorff CJH, Penders J, Van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, Van Alphen LB, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol* 2016;7:1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>.
 5. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics* 2014;3:317–40. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>.
 6. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:291–360. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6).
 7. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udawadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2019;394:953–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31882-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31882-3).
 8. WHO. Consolidated *Guidelines On Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. 2019.
 9. Gao JT, Du J, Wu GH, Pei Y, Gao MQ, Martinez L, et al. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect Dis Poverty* 2021;10:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00819-2>.
 10. Cohen K, Maartens G. A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:875–82. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1648429>.
 11. Svensson EM, Dosne AG, Karlsson MO. Population Pharmacokinetics of Bedaquiline and Metabolite M2 in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis: The Effect of Time-Varying Weight and Albumin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016;5:682–91. <https://doi.org/10.1002/psp4.12147>.
 12. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:170–84. <https://doi.org/10.1177/2040622315582325>.
 13. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res* 2019;80:98–105. <https://doi.org/10.1002/ddr.21498>.
 14. Khoshnood S, Goudarzi M, Taki E, Darbandi A, Kouhsari E, Heidary M, et al. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;25:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017>.
 15. Van Heeswijk RPG, Dannemann B, Hoetelmans RMW. Bedaquiline: A review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2310–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dku171>.
 16. Food and Drug Administration. Full Prescribing Information Sirturo (bedaquiline). *Food Drug Adm* 2012;https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab.
 17. Yadav S, Rawal G, Baxi M. Bedaquiline: A novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Diagnostic Res* 2016;10:FM01–2. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19052.8286>.
 18. Badan POM. *Sirturo Tablet 100 mg Bedakuiline DKII855203010A1*. <http://pionas.pom.go.id/obat-baru/sirturo-tablet-100-mg> 2018.
 19. Zhang J, Han L, Shields L, Tian J, Wang J. A PRISMA assessment of the reporting quality of systematic reviews of nursing published in the Cochrane Library and paper-based journals. *Med (United States)* 2019;98:1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018099>.
 20. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723–32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1313865>.
 21. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2015;47:564–74. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>.
 22. Guglielmetti L, Du D Le, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis Adv* 2014:1–8.
 23. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Leyet RR, D’Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. *Eur Respir J* 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>.
 24. Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, Parmar M, Ramachandran R, Padmapriyadarsini C, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug-resistant tuberculosis in India: An interim analysis. *Indian J Tuberc* 2020;67:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.10.002>.
 25. Gao M, Gao J, Xie L, Wu G, Chen W, Chen Y, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.004>.
 26. Koirala S, Borisov S, Danila E, Mariandyshev A, Shrestha B, Lukhele N, et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>.
 27. Ige OM, Oladokun RE. Time to sputum culture conversion and treatment outcome among the first

- cohort of multidrug resistant tuberculosis patients in a high burden country. *Indian J Tuberc* 2018;65:322–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.07.006>.
28. Phillips PPJ, Fielding K, Nunn AJ. An Evaluation of Culture Results during Treatment for Tuberculosis as Surrogate Endpoints for Treatment Failure and Relapse. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063840>.
29. Assemie MA, Alene M, Petrucka P, Leshargie CT, Ketema DB. Time to sputum culture conversion and its associated factors among multidrug-resistant tuberculosis patients in Eastern Africa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;98:230–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.029>.