

EFEKTIVITAS TERAPI BEDAQUILIN DAN DELAMANID PADA PENGOBATAN MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB): SEBUAH REVIEW

Evita Sari^{1,*}, Neily Zakiah^{1,2}, Prayudi Santoso⁴, Melisa I Barliana^{1,2,3}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

²Departemen Farmasi Biologi, Laboratorium Farmasi Bioteknologi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

³Center of Excellence in Higher Education for Pharmaceutical Care Innovation, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

⁴Departemen Respirologi dan Perawatan Kritis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. RS Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

*Alamat korespondensi: evita5230@gmail.com

Abstrak

Bedaquiline dan delamanid merupakan kombinasi obat yang sering digunakan untuk pengobatan Tuberkulosis Resistan Obat Ganda (TB-MDR) atau Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Selama penggunaannya bedaquiline dan delamanid dikaitkan dengan efektivitasnya dalam konversi kultur dan potensi efek sampingnya. Ulasan ini menguraikan efektivitas terapi dan efek samping dalam penggunaan obat tersebut. Desain penulisan ini adalah *study literature review*. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa bedaquiline dan delamanid dinilai dapat meningkatkan hasil pengobatan pada TB-MDR karena mampu mempercepat terjadinya konversi kultur bakteri yaitu di atas waktu rata-rata yang telah ditetapkan oleh WHO. Namun dari segi keamanan, beberapa penelitian menyebutkan bahwa penggunaan bedaquiline dan delamanid memiliki potensi efek samping perpanjangan interval QT sehingga perlu monitoring ketat selama penggunaannya. Data keamanan efektivitas terapi obat bedaquiline dan delamanid dibutuhkan dalam rangka pengobatan TB-MDR untuk meningkatkan pelayanan dan keamanan terhadap pasien.

Kata kunci : Bedaquiline, delamanid, efektivitas, efek samping

Abstract

Bedaquiline and delamanid are a combination of drugs that are often used for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). During their use, bedaquiline and delamanid were associated with their effectiveness in culture conversion and their potential side effects. This review outlines the therapeutic effectiveness and side effects of using these drugs. The design of this writing is a literature review study. Several research results show that bedaquiline and delamanid are considered to be able to improve treatment outcomes in MDR-TB because they can accelerate the conversion of bacterial cultures which is above the average time set by WHO. However, in terms of safety, several studies suggest that the use of bedaquiline and delamanid have potential side effects of prolonging the QT interval so that close monitoring is necessary during their use. Data on the safety of the effectiveness of the drugs bedaquiline and delamanid are needed for treatment of drug-resistant tuberculosis. Thus, active monitoring is needed to improve care and safety for patient.

Keywords : Bedaquiline; delamanid; effectiveness; side effect

PENDAHULUAN

Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) merupakan masalah kesehatan dunia yang mengakibatkan kematian terbesar akibat agen infeksi (World Health Organization, 2017). Data terbaru menyebutkan terdapat 206.030 kasus TB-MDR di seluruh dunia pada tahun 2019, hal tersebut menunjukkan adanya peningkatan sebesar 10% dari 186.883 kasus di tahun 2018 (WHO, 2020). Laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 menyebutkan sebanyak 9,6% kasus TB-MDR di 92 negara di dunia disebabkan karena adanya resistensi pada injeksi lini kedua dan floroquinolon (World Health Organization, 2013).

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) adalah suatu kondisi infeksi tuberkulosis dan terjadi resistensi sekurangnya terhadap isoniazid dan rifampisin. TB-MDR memiliki tingkat resistensi lebih tinggi yaitu sepuluh kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada pasien TB biasa dan TB sensitif (WHO, 2018). Tingkat penyembuhan pada pengobatan MDR-TB terbilang rendah dengan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 48% dibandingkan dengan TB sensitif terhadap obat yang melebihi 85% (Ahmad et al., 2018; WHO 2018). TB-MDR pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia (*man-made phenomenon*), sebagai akibat pengobatan tuberkulosis yang tidak adekuat. Pengobatan tidak adekuat ini dipengaruhi oleh tiga faktor yaitu faktor

penyedia pelayanan kesehatan, faktor obat dan faktor pasien (Balaji et al., 2010).

Pengobatan TB-MDR menjadi beban diantaranya karena durasi pengobatan yang panjang, harga obat yang mahal serta penggunaan obat-obatan dengan efek samping yang merugikan, sehingga diperlukan upaya yang lebih besar untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan (Zumla et al., 2012, D'Ambrosio et al., 2017). Terapi utama MDR-TB terdiri dari kombinasi sekurangnya 5 (lima) jenis OAT termasuk lini kedua injeksi yang terbukti masih efektif yang diberikan selama 9 bulan sampai dengan 2 tahun lebih tergantung pada regimen pengobatannya (Ahmad et al., 2018).

Pada tahun 2018, untuk yang pertama kalinya setelah lebih dari 40 tahun terakhir, WHO mengeluarkan rekomendasi agen anti TB terbaru, yaitu obat bedaquilin dan delamanid (Brigden et al., 2015). U.S *Food and Drug Agency* (FDA) telah menyetujui bedaquilin dan delamanid untuk pengobatan TB-MDR (Food and Drug Administration, 2012). Dalam penggunaannya, pengobatan TB-MDR dengan paduan bedaquiline diketahui lebih baik dibandingkan paduan sebelumnya yaitu injeksi lini kedua (Watanabe et al., 2011).

Hingga saat ini, terdapat 105 negara (dengan beban tinggi TB-MDR) yang telah memasukkan bedaquilin dan delamanid ke dalam paduan pengobatan (WHO, 2018). Bedaquilin dan delamanid dinilai dapat meningkatkan hasil pengobatan yang lebih baik pada TB-MDR karena mampu mempercepat

terjadinya konversi kultur bakteri secara konsisten di berbagai populasi pasien (Andreas H. Diacon et al., 2014, Skripconoka et al., 2013, Olayanju et al., 2018).

Bedaquiline dan delamanid merupakan paduan pengobatan TB-MDR dengan rute oral yang pertama kalinya direkomendasikan oleh WHO pada tahun 2018 pada *Rapid Communication "Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin resistant tuberculosis"*. Rekomendasi ini kemudian dimasukkan ke dalam panduan terbaru pada awal 2019 (WHO, 2019). Selain itu, WHO juga merekomendasikan penggunaan delamanid pada pengobatan TB-MDR dengan hasil evaluasi keamanan dan efikasi yang baik (Andreas H. Diacon et al., 2014).

Sebelumnya, bedaquiline dan delamanid dikelompokkan ke dalam daftar grup lima, yang artinya penggunaan obat-obat tersebut tidak dianjurkan untuk penggunaan rutin (World Health Organization, 2010). Hal tersebut dikarenakan adanya keterbatasan data mengenai efektivitas dan keamanan jangka panjangnya (WHO, 2014). Selain itu, penggunaan delamanid dan bedaquiline memiliki peringatan "*black box*" karena adanya laporan kematian dan perpanjangan interval QTc (Kim et al., 2018, A. H. Diacon et al., 2012). Dikarenakan data keamanan dalam pengembangan obat yang dimiliki saat ini masih terbatas, WHO merekomendasikan *monitoring* ketat pada penggunaan bedaquiline dan delamanid (WHO, 2016, World Health Organization, 2016).

Kajian ini mengulas hasil efektivitas terapi obat bedaquiline dan delamanid pada pengobatan TB-MDR dengan memfokuskan hasil pada pengukuran klinis. Yaitu membandingkan antara paduan standar pengobatan dengan paduan standar yang menambahkan obat bedaquiline atau delamanid dan atau paduan standar yang mengganti injeksi lini kedua menjadi bedaquiline atau delamanid. Indikator kesehatan yang diukur pada ulasan pustaka efektivitas terapi adalah konversi kultur. Dikatakan mengalami konversi apabila terjadi perubahan hasil biakan sputum dari positif menjadi negatif pada 2 kali pemeriksaan berturut-turut dengan jarak 30 hari. Konversi kultur merupakan prediktor keberhasilan pelaksanaan pengobatan TB-MDR (Kemenkes, 2020).

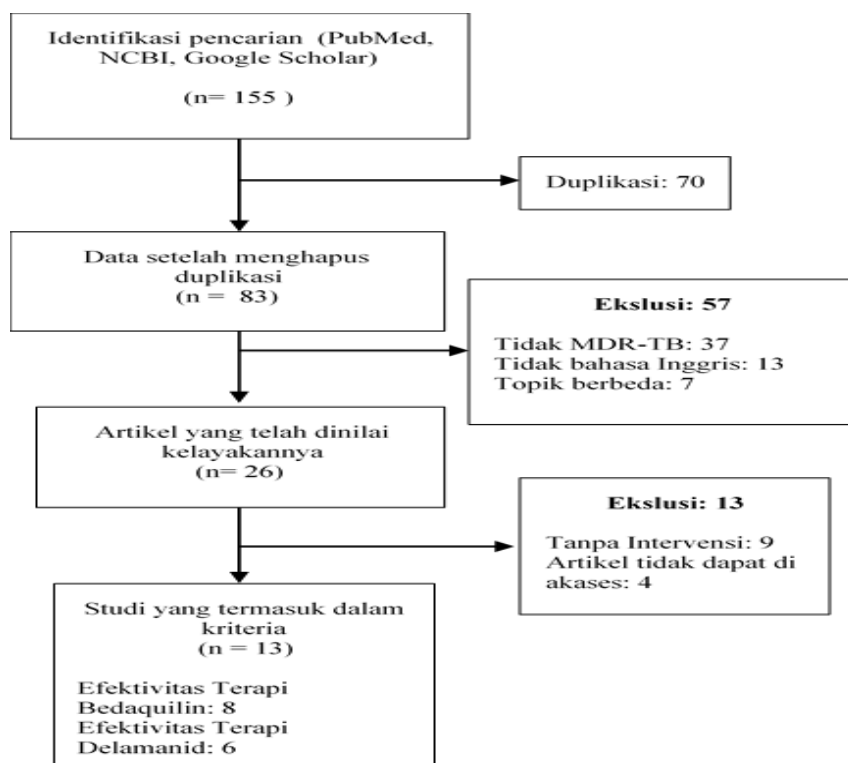
Ulasan ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas dan keamanan obat bedaquiline dan delamanid sebagai bahan pertimbangan dan rekomendasi prospek penggunaan kedua obat tersebut pada pelayanan klinis.

METODOLOGI

Pencarian literatur yang dipublikasikan pada kurun waktu 10 tahun terakhir dengan menggunakan kata kunci "*effectiveness bedaquiline and delamanid*", "*bedaquiline and delamanid for treatment MDR-TB*", "*outcome bedaquiline and delamanid*", "*culture conversion bedaquiline and delamanid*". Referensi yang digunakan yaitu jurnal internasional dan nasional yang di akses dari PubMed, NCBI, dan Google Scholar. Sebanyak

155 artikel diperoleh pada pencarian awal, kemudian diekstraksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi, adapun kriteria inklusi yang termasuk yaitu literatur dengan dengan sampel pasien yang diagnosis utamanya TB-MDR, literatur dengan sampel pasien yang mendapatkan terapi paduan bedaquilin atau paduan delamanid dan paduan standar tanpa bedaquilin, Literatur yang menilai hasil konversi kultur dan efek samping. Dan kriteria eksklusi nya adalah literatur dengan sampel pasien yang mengalami pergantian terapi antibiotik TB-MDR, literatur dengan sampel

pasien yang tidak mendapatkan intervensi kesehatan, literatur dengan sampel pasien disertai komorbid penyakit infeksi yang lain. Hasil ulasan disimpulkan dengan membandingkan hasil waktu konversi kultur terapi antibiotik paduan standar dengan paduan standar kombinasi bedaquilin atau paduan standar kombinasi delamanid. Studi non-bahasa Inggris dan studi yang tidak terkait, seperti studi non-manusia, dikeluarkan. Selain itu, artikel ini juga memuat referensi dari data terkait yang dapat diakses di situs resmi WHO yang dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan Alir Pencarian

DEFINISI OPERASIONAL

No	Istilah	Definisi Istilah
1.	Efektivitas Terapi	Efektivitas merujuk pada kemampuan suatu obat dalam memberikan peningkatan kesehatan (<i>outcome</i>) kepada pasien dalam praktek klinik.
2.	Interpretasi Klinis	Indikator kesehatan yang digunakan dalam analisis CEA dan CUA yang disebut dalam unit alamiah.
3.	Indikator kesehatan	Ukuran yang digunakan untuk menganalisa kemajuan dari implementasi suatu pengobatan atau program kesehatan.
4.	Intervensi Kesehatan	Upaya untuk meningkatkan kesehatan, seperti terapi farmakologi dan non farmakologi (misalnya, melalui pemberian obat atau perawatan kesehatan).
5.	Konversi Kultur	Bila terjadi perubahan hasil pemeriksaan mikroskopis atau biakan sputum dari positif menjadi negatif, pada 2 kali pemeriksaan berturut-turut dengan jarak 30 hari. Hasil pemeriksaan negatif pertama merupakan waktu konversi.
6.	Paduan standar TB-MDR	Terdiri dari 3 obat grup A, tambahkan 1 atau 2 obat dari grup B dan apabila jumlah obat dari grup A + B belum mencukupi 5 jenis obat, maka tambahkan 1 atau lebih obat dari grup C untuk melengkapi paduan pengobatan.
7.	Efektif	Sesuatu yang mampu mencapai hasil akhir yang diinginkan. Biaya terapi dikatakan efektif apabila tujuan terapi yang diinginkan tercapai dan mampu mengoptimalkan biaya yang digunakan.
8.	Sampel	Bagian dari populasi yang dipilih dengan sampling tertentu untuk dapat mewakili seluruh objek penelitian.
9.	TB-MDR	Resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin (HR), dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada awal 2019, WHO memasukkan bedaquilin dan delamanid dalam panduan pengobatan TB-MDR, dan merekomendasikan untuk mempertimbangkan penambahan bedaquilin dan delamanid pada terapi TB-MDR apabila terdapat kontraindikasi dan resistensi tambahan pada empat obat yang efektif terhadap TB, termasuk fluoroquinolon dan obat suntik selain pirazinamid (WHO, 2016, World Health Organization, 2016). Adanya berbagai pilihan paduan yang dikombinasikan dengan bedaquilin atau delamanid pada pengobatan TB-MDR, menyebabkan efektivitas dan hasil terapi yang diterima akan berbeda. Oleh karena itu, diperlukan analisis dari aspek efektivitas terapi dalam pemilihan antibiotik yang paling optimal.

Berikut ulasan tentang efektivitas terapi dan keamanan pada obat bedaquilin dan delamanid dalam pengobatan TB-MDR.

Efektivitas Terapi Bedaquilin

Bedaquilin merupakan obat antituberkulosis yang memiliki mekanisme kerja baru yang bekerja dengan memblokir aksi ATP sintase dan merupakan yang pertama dalam kelas baru agen antituberkular. dan telah disetujui penggunaannya untuk pengobatan TB-MDR (Andries et al., 2005). Mekanisme kerja bedaquilin adalah dengan mengikat subunit-c yang terikat membran dari F1F0-ATP sintase, dan pengikatan ini mencegah rotasi dan transfer proton dari subunit ini, yang diperlukan agar enzim dapat berfungsi. Pengikatan dan

pemblokiran rotasi subunit-c (perubahan konformasi yang diperlukan terkait dengan aliran proton) mengakibatkan penghambatan produksi ATP atau produksi energi dari enzim ATP sintase, yang mengakibatkan kematian sel (Worley & Estrada, 2014).

Sebuah studi di Latvia, Eropa utara menunjukkan perbandingan waktu konversi kultur pada kelompok bedaquilin lebih cepat dibandingkan kelompok plasebo, dengan perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,001$). Selain itu, kelompok bedaquilin meningkatkan hasil konversi kultur pasien sebesar 79% selama 24 minggu ($p = 0,008$) dan sebesar 62% selama 120 minggu ($p = 0,04$) (Andreas H. Diacon et al., 2014).

Sejalan dengan studi tersebut, penelitian yang dilakukan di Korea juga menunjukkan bahwa hasil konversi kultur kelompok bedaquilin lebih besar dibandingkan dengan kelompok bedaquilin dan delamanid dalam satu paduan ($p < 0,001$) (Kim et al., 2018). Tingkat konversi kultur kelompok bedaquilin mendapatkan hasil yang lebih tinggi di Afrika dengan persentase 87,4% kelompok bedaquilin dan 78,3% pada kelompok standar terapi (Zhao, 2018). Efektivitas terapi kelompok bedaquilin di Armenia menunjukkan hasil konversi kultur yang lebih besar dibandingkan kelompok standar terapi ($p = 0,001$). Selain itu disebutkan juga waktu rata-rata konversi kultur pada kelompok bedaquilin lebih cepat yaitu 2,7 bulan dibandingkan kelompok standar terapi yang rata-rata 5,7 bulan (Bastard et al., 2018).

Di Prancis, sebanyak 97% pasien kelompok bedaquilin mengalami konversi kultur dan waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk mencapai konversi kultur yaitu 85 hari (IQR 42-101) (Papier et al., 2014). Pengobatan dengan paduan bedaquilin memiliki efektivitas yang baik di Jerman dengan tingkat konversi kultur sebesar 100%, dan waktu rata-rata konversi kultur adalah 49 hari (IQR 13-74), yang dilakukan selama enam bulan pengobatan (Olaru, Heyckendorf, Andres, Kalsdorf, & Lange, 2017). Selain itu, tingkat keberhasilan kelompok bedaquilin di Afrika lainnya sebesar 71,3% dan waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk mencapai konversi kultur yaitu 60 hari (IQR 33-90) (Borisov et al., 2017). Hasil yang selaras juga ditunjukkan dalam studi yang dilakukan di Afrika, dimana selama enam bulan pengobatan tingkat konversi kultur pada kelompok bedaquilin mencapai 79-81% dan selama 120 minggu sebesar 62-72% (Pym et al., 2016). Hal ini sesuai dengan pernyataan WHO yang menyatakan bahwa pengobatan pasien TB-MDR dengan paduan yang mengandung bedaquilin memiliki tingkat kesembuhan sebesar 58% pada 120 minggu, sedangkan tingkat kesembuhan pasien dengan paduan tanpa bedaquilin hanya sebesar 32% pada 120 minggu. Selain itu waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konversi kultur selama pengobatan dengan TB-MDR biasanya selama 125 hari (World Health Organization, 2013).

Keamanan Bedaquilin

Secara keseluruhan sebanyak 5 dari 6 studi menunjukkan adanya kejadian efek samping dengan tingkat ringan-sedang dalam penggunaan paduan bedaquilin (Tabel III.2). Kejadian efek samping di Latvia yaitu 13%, hal ini lebih besar dibandingkan kelompok standar terapi yang hanya 2% (Andreas H. Diacon et al., 2014). Selain itu disebutkan juga adanya perpanjangan interval QT dengan persentase 95%, namun tidak terdapat manifestasi lanjutan dan kematian dari kejadian tersebut (Olaru et al., 2017). Sebanyak 5,8% pasien di Afrika mengalami efek samping dengan tingkat ringan-sedang selama penggunaan paduan bedaquilin (Borisov et al., 2017). Terjadi perpanjangan interval QT pada 20% pasien di Prancis dan sebanyak 9% pasien mengalami nilai QT lebih dari 500 Ms. Namun, tidak terjadi manifestasi lanjutan dan aritmia jantung dari perpanjangan QT tersebut (Papier et al., 2014). Adanya penghentian pengobatan yang terjadi di Afrika yang diakibatkan oleh kejadian efek samping sebanyak 2,6% pasien pada kelompok bedaquilin dan 31,1% pasien pada kelompok standar terapi (Pym et al., 2016).

Efektivitas Terapi Delamanid

Delamanid merupakan turunan *nitroimidazooxazole* yang menunjukkan aktivitas *in vitro* dan *in vivo* antituberkular yang kuat dalam melawan strain *mycobacterium tuberculosis* yang rentan dan resisten terhadap obat (Kuksa, Barkane, Hittel, & Gupta, 2017). Delamanid telah disetujui penggunaannya di

Eropa pada tahun 2014, namun karena masih kurangnya data pendukung yang belum komperhensif sehingga izin tersebut diberikan dengan status “*conditional marketing authorization*” atau izin edar bersyarat (European Medicines Agency (EMA), 2019, European Medicines Agency., 2013).

Latvia, Eropa utara merupakan salah satu negara petama yang memulai pengobatan dengan delamanid setelah obat tersebut disetujui di Eropa. Penggunaan paduan delamanid menunjukkan tingkat kesembuhan sebesar 84,2% terhitung sejak awal mulai pengobatan hingga akhir pengobatan (Kuksa et al., 2017). Terjadi peningkatan hasil konversi kultur pada kelompok delamanid di Filipina. Dengan rincian kelompok delamanid 100 mg sebesar 53% ($p=0,008$) dan kelompok delamanid 200 mg 41,9% ($p=0,04$) (Pardo et al., 2012). Sebuah studi di Prancis menyatakan tingkat konversi kultur pasien selama enam bulan pengobatan dengan paduan delamanid yaitu 73,6% (Hewison et al., 2017). Sebanyak 87,6% pasien di Afrika mengalami konversi kultur dengan pengobatan delamanid, lebih besar dibandingkan kelompok standar terapi 81,6% ($p=0,71$). Namun, hasil akhir selama 30 bulan pengobatan menunjukkan adanya kemunduran pada kelompok delamanid, dimana kelompok standar terapi mencapai 77,2% dan kelompok delamanid hanya 76,5% ($p=0,90$) (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019). Pengobatan pada kelompok delamanid dinilai efektif di Korea, dengan waktu konversi yang lebih cepat dibandingkan dengan

kelompok standar terapi ($p=0,004$) (Kim et al., 2018).

Keamanan Delamanid

Sebanyak 1 pasien di mengalami alopesia dari kelompok delamanid, tidak ada efek samping lainnya yang terjadi termasuk perpanjangan QT (Kim et al., 2018). Studi lainnya yang selaras di Latvia, Eropa utara disebutkan tidak ada efek samping yang dikaitkan pada kelompok delamanid (0,0%) (Kuksa et al., 2017). Tingkat kematian pada kelompok delamanid lebih rendah dibandingkan kelompok standar terapi yaitu 8,3% ($p=0,001$) (Skripconoka et al., 2013). Kejadian perpanjangan QT di Filipina lebih banyak pada kelompok delamanid dibandingkan kelompok standar terapi. Namun, tidak ada satupun yang mengalami aritmia dan gangguan jantung lainnya (Pardo et al., 2012). Sebanyak 5% pasien di Afrika pada kelompok delamanid mengalami kejadian efek samping dan memiliki frekuensi yang lebih tinggi dibanding dengan kelompok standar terapi (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019). Namun demikian, delamanid tetap dimasukkan ke dalam pedoman pengobatan TB-MDR berdasarkan pertimbangan manfaat-risiko, dimana data pendukung menunjukkan bahwa penggunaan delamanid memiliki manfaat yang lebih besar daripada risikonya (European Medicines Agency (EMA), 2019, European Medicines Agency., 2013). Karakteristik studi dari studi efektivitas terapi bedaquiline dan delamanid disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Studi Dari Studi Efektivitas Terapi Bedaquilin dan Delamanid.

No	Penulis/Tahun	Negara	Desain Studi	Tipe Intervensi	Pengukuran hasil		Kesimpulan
					Efektivitas	Keamanan/Efek Samping	
1.	(Andreas H. Diacon et al., 2014)	Latvia	<i>Randomized controlled trial</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a - Plasebo (Standar Terapi TB ^a)	- Bedaquilin mengurangi waktu konversi kultur lebih cepat dibandingkan plasebo (HR=2,44, 95% Cl. (1,57-3,80, $p<0,001$). - Bedaquilin meningkatkan tingkat konversi kultur pada 24 minggu (79% vs 58%, $p=0,008$). Pada 120 minggu (62% vs 44%, $p=0,04$)	10 dari 79 pasien (13%) kelompok bedaquilin dan 2 dari 81 pasien (2%) kelompok placebo meninggal ($p=0,02$).	Efektivitas terapi bedaquilin lebih baik dalam pengobatan TB-MDR.
2.	(Kim et al., 2018)	Korea	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin dan/ atau delamanid - Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a - Delamaid + Standar Terapi TB ^a	Penggunaan bedaquilin dan delamaid dalam satu paduan membutuhkan waktu konversi yang lebih lama dibandingkan dengan paduan bedaquilin ($p<0,001$) atau regimen delamanid ($p= 0,004$)	- 1 pasien mengalami efek samping alopesia dari kelompok delamanid. - 5 pasien (8,2%) mengalami efek samping berat, 4 diantaranya perpanjangan QT pada kelompok bedaquilin dan/ atau delamanid.	- Kelompok pengobatan dengan bedaquilin menghasilkan waktu konversi kultur yang lebih cepat dan baik. - Dan menimbulkan efek samping dengan tingkat ringan – sedang.

3.	(Olaru et al., 2017)	Jerman	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a	- Sebanyak 12 pasien (60%) mengalami konversi kultur dalam waktu 8 minggu. - Sebanyak 20 pasien (100%) mengalami konversi kultur dalam waktu 6 bulan pengobatan. - Waktu rata-rata untuk konversi kultur adalah 49 (IQR 13-74) hari.	Terjadi perpenjangan interval QT pada 20/21 pasien (95%), tidak ada aritmia jantung dan kematian yang tercatat.	Bedaquilin aman dan secara umum dapat ditoleransi dengan baik dan tidak ada pasien yang memerlukan penghentian pengobatan karena efek samping terkait bedaquilin.
4.	(Borisov et al., 2017)	Afrika selatan	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a	- Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk mencapai konversi kultur adalah 60 hari (IQR 33-90). - Tingkat keberhasilan penggunaan bedaquilin 71,3 %.	Sebanyak (5,8%) 25/427 pasien mengalami efek samping dengan tingkat ringan- sedang.	Penggunaan bedaquilin dapat ditoleransi dengan baik dan efektif.
5.	(Zhao, 2018)	Afrika selatan	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a - Standar Terapi TB ^a	- Tingkat konversi kultur kelompok bedaquilin (87,4%) 95% CI (81,1-92,4) lebih besar dibandingkan dengan kelompok non-bedaquilin (78,3%), 95% CI (71,0 -85,0).	-	Efektivitas terapi bedaquilin lebih efektif dibandingkan dengan non-bedaquilin

6.	(L. Kuksa, V. Riekstina, V. Leimane, I. Ozere, G. Skenders, R. Van den Bergh, K. Kremer, C. D. Acosta, 2014)	Latvia	<i>Retrospective cohort study</i>	- Delamanid + Standar Terapi TB ^a	Persentase tingkat keberhasilan pengobatan yaitu 84,2%.	Tidak ada efek samping yang dikaitkan pada pengobatan delamanid (0,0%).	Delamanid efektif dengan tingkat efek samping yang rendah.
7.	(Pardo et al., 2012)	Manila, Filipina	<i>Randomized controlled trial</i>	- Delamanid 100 mg + Standar Terapi TB ^a - Delamanid 200 mg + Standar Terapi TB ^a - Placebo (Standar Terapi TB ^a)	- Proporsi tingkat konversi kultur pada kelompok delamanid 100 mg sebanyak 53%, lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo $p=0,008$ - Proporsi tingkat konversi kultur pada kelompok delamanid 200 mg sebanyak 41,9%, lebih tinggi dibandingkan kelompok placebo. ($p=0,04$).	- Tidak terdapat efek samping yang berbahaya pada penggunaan delamanid dengan kedua dosis tersebut. - Terjadi lebih banyak episode perpanjangan QT pada kelompok delamanid dibandingkan placebo. Tapi tidak satupun yang mengalami aritmia dan gangguan lainnya.	Penambahan delamanid terbukti efektif dan memiliki keamanan yang baik.
8.	(Skripconoka et al., 2013)	USA	<i>Randomized controlled trial</i>	- Delamanid + Standar Terapi TB ^a	-	- Tingkat kematian pada kelompok placebo 8,3%, sedangkan pada kelompok delamanid	Penambahan delamanid ke dalam paduan mampu mengurangi tingkat

				- Plasebo (Standar Terapi TB ^a)	lebih kecil yaitu 1,0% (P=0,001).	kematian pasien MDR-TB.
9.	(Hewison et al., 2017)	Prancis	<i>Retrospective cohort study</i>	- Delamanid + Standar Terapi TB ^a	- Dalam 6 bulan pengobatan terdapat 73,6% (39/53) pasien mengalami konversi kultur.	- Penambahan delamanid terbukti efektif dilihat dari jumlah persentase pasien yang mengalami konversi kultur.
10.	(Papier et al., 2014)	Prancis	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a	- Dalam kelompok bedaquilin, selama 6 bulan pengobatan terdapat 97% (28/29) pasien yang mengalami konversi kultur. - Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk konversi kultur pada kelompok bedaquilin adalah 85 hari (IQR 42-101).	- Terdapat 7 (20%) pasien mengalami perpanjangan nilai QT - 3 pasien (9%), memiliki nilai QT lebih dari 500 Ms. - Tidak ada manifestasi lain dan aritmia jantung dari perpanjangan QT.
11.	(von Groote-Bidlingmaier et al., 2019)	Afrika selatan	<i>Randomized, double blind controlled trial</i>	- Delamanid + Standar Terapi TB ^a - Plasebo (Standar Terapi TB ^a)	- Proporsi tingkat konversi kultur dalam 6 bulan pengobatan pada kelompok delamanid sebanyak 87,6%, lebih tinggi dibanding kelompok plasebo yaitu 81,6%.	- Kejadian efek samping pada kelompok delamanid sebanyak 5%. Dan memiliki frekuensi yang tinggi dibanding kelompok plasebo. Hasil keamanan dan efektivitas terapi dalam kedua kelompok tersebut tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinis atau statistik yang signifikan.

								95% CI, 1.017 (0.927-1.115). ($p=0.71$).		
								- Proporsi kesuksesan terapi dalam 30 bulan pada kelompok delamanid 76,5% (173/226) pasien, lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo yaitu 77,2% (78/101) pasien. 95% CI, 0.991 (0.872-1.127). ($p=0.90$).		
12.	(Bastard et al., 2018)	Armenia	<i>Retrospective cohort study</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a - Standar Terapi TB ^a	- Proporsi konversi kultur kelompok bedaquilin lebih besar dibandingkan kelompok standar dalam 6 bulan pengobatan. Yaitu 73,0% (27/37) dan 35.06% (31/87). ($p=0,001$) - Waktu rata-rata untuk konversi kultur adalah 2,7 bulan (IQR 1,9-4,9) pada kelompok bedaquilin dan 5,7 bulan (IQR 2,7–11,4) pada kelompok standar.	-		Efektivitas terapi bedaquilin lebih efektif dibandingkan dengan non-bedaquilin		

13.	(Pym et al., 2016)	Afrika Selatan	<i>Randomized controlled trial</i>	- Bedaquilin + Standar Terapi TB ^a - Standar Terapi TB ^a	- Dalam 6 bulan pengobatan, konversi kultur pada kelompok bedaquilin 79-81%, dan 62-72% dalam 120 minggu pengobatan.	Adanya kejadian efek samping pada kelompok bedaquilin, yaitu sebanyak 6 (2.6%) pasien, sehingga harus menghentikan pengobatan dan sebanyak 73 (31.1%) pasien pada kelompok standar.	Penambahan bedaquilin secara klinis dalam paduan dapat ditoleransi dengan baik dan memberikan hasil yang baik untuk pasien TB-MDR.
-----	--------------------	----------------	------------------------------------	---	--	---	--

^aStandar Terapi TB-MDR secara umum adalah kanamisin, etionamid, levofloxacin, sikloserin, etambutol, dan pirazinamid;

CI= *Confidence interval*; IQR=Interkuartil; MDR-TB=*Multidrug resistant tuberculosis*;

KESIMPULAN

Artikel ini merangkum 13 studi yang memenuhi kriteria inklusi dari 155 literatur yang dipelajari terkait dengan efektivitas terapi dan keamanan obat bedaquilin dan delamanid dalam menilai hasil konversi kultur, waktu rata-rata konversi kultur dan keamanan, efek samping di negara Armenia, Prancis, Latvia, Filipina, Afrika dan Korea dengan jenis studi yang berbeda. Hasil telaah menunjukkan kelompok bedaquilin dan delamanid dinilai efektif, karena menghasilkan waktu rata-rata konversi kultur yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok standar, dan di atas waktu rata-rata yang telah ditetapkan oleh WHO. Bukti lainnya yang menunjukkan bahwa efektivitas bedaquilin dan delamanid lebih baik yaitu dari hasil tingkat konversi pada pasien yang menggunakan paduan bedaquilin memiliki rata-rata tingkat konversi sebesar 78,85% dan kelompok standar 56,66%. Dan penelitian dengan paduan delamanid memiliki rata-rata tingkat konversi yang lebih tinggi pula yaitu sebesar 69,46% dibandingkan kelompok standar sebesar 60,75%.

Selain itu dari aspek efek samping, 9 dari 13 penelitian melaporkan adanya kejadian perpanjangan interval QT pada penggunaan paduan bedaquilin, 2 diantaranya melaporkan perpanjangan interval QT >500 ms. Selanjutnya 2 dari 13 artikel melaporkan adanya kematian yang diakibatkan karena perpanjangan interval QT pada penggunaan bedaquilin. Namun demikian, bedaquilin dan delamanid tetap dimasukkan ke dalam

pedoman pengobatan TB-MDR berdasarkan pertimbangan manfaat-risiko, dimana data pendukung menunjukkan bahwa penggunaan delamanid memiliki manfaat yang lebih besar daripada risikonya (European Medicines Agency (EMA), 2019, European Medicines Agency., 2013). Sehingga dalam penggunaan paduan bedaquilin dan delamanid, kejadian efek samping pada perpanjangan interval QT menjadi fokus yang disarankan dalam penggunaan obat bedaquilin dan delamanid.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, N., Ahuja, S. D., Akkerman, O. W., Alffenaar, J. W. C., Anderson, L. F., Baghaei, P., Bang, D., Barry, P. M., Bastos, M. L., Behera, D., Benedetti, A., Bisson, G. P., Boeree, M. J., Bonnet, M., Brode, S. K., Brust, J. C. M., Cai, Y., Caumes, E., Cegielski, J. P., ... Menzies, D. (2018). Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*, 392(10150), 821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)
- Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H. W. H., Neefs, J. M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., De Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N., & Jarlier, V. (2005). A diarylquinoline drug active on the ATP

- synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 307(5707), 223–227.
<https://doi.org/10.1126/science.1106753>
- Balaji, V., Daley, P., Anand, A. A., Sudarsanam, T., Michael, J. S., Sahni, R. D., Chordia, P., George, I. A., Thomas, K., Ganesh, A., John, K. R., & Mathai, D. (2010). Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS ONE*, 5(3), 1–6.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009527>
- Bastard, M., Guglielmetti, L., Hueriga, H., Hayrapetyan, A., Khachatryan, N., Yegiazaryan, L., Faqirzai, J., Hovhannisyan, L., Varaine, F., & Hewison, C. (2018). Bedaquiline and repurposed drugs for fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: How much better are they? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(9), 1228–1231.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0019LE>
- Borisov, S. E., Dheda, K., Enwerem, M., Leyet, R. R., D'Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., Tiberi, S., Alffenaar, J. W., Maryandyshev, A., Belilovski, E., Ganatra, S., Skrahina, A., Akkerman, O., Aleksa, A., Amale, R., Artsukevich, J., Bruchfeld, J., Caminero, J. A., ... Migliori, G. B. (2017). Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. *European Respiratory Journal*, 49(5).
<https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Brigden, G., Hewison, C., & Varaine, F. (2015). New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: Clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infection and Drug Resistance*, 8, 367–378.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S68351>
- D'Ambrosio, L., Centis, R., Tiberi, S., Tadolini, M., Dalcolmo, M., Rendon, A., Esposito, S., & Migliori, G. B. (2017). Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic review. *Journal of Thoracic Disease*, 9(7), 2093–2101.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
- Diacon, A. H., Donald, P. R., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R. F., Mahanyele, R., Bantubani, N., Narasimooloo, R., De Marez, T., Van Heeswijk, R., Lounis, N., Meyvisch, P., Andries, K., & McNeeley, D. F. (2012). Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: Long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 3271–3276.
<https://doi.org/10.1128/AAC.06126-11>
- Diacon, Andreas H., Pym, A., Grobusch, M. P.,

- De Los Rios, J. M., Gotuzzo, E., Vasilyeva, I., Leimane, V., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., De Paepe, E., Van Heeswijk, R. P. G., & Dannemann, B. (2014). Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 371(8), 723–732.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
- European Medicines Agency. (2013). European Medicines Agency Sirturo. In *European Medicines Agency recommends approval of a new medicine for multidrug-resistant tuberculosis* (Vol. 44, Issue December). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158699.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2019). Deltyba (delamanid) An overview of Deltyba and why it is authorised in the EU What. In *European Medicines Agency* (Vol. 31, Issue 0). https://www.usgs.gov/faqs/what-remote-sensing-and-what-it-used?qt-news_science_products=0#qt-news_science_products
- Food and Drug Administration. (2012). Full Prescribing Information Sirturo (bedaquiline). *Food and Drug Administration*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf
- Hewison, C., Ferlazzo, G., Avaliani, Z., Hayrapetyan, A., Jonckheere, S., Khaidarkhanova, Z., Mohr, E., Sinha, A., Skrahina, A., Vambe, D., Vasilyeva, I., Lachenal, N., & Varaine, F. (2017). Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerging Infectious Diseases*, 23(10), 1746–1748.
<https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>
- Kemenkes. (2020). *Kementrian Kesehatan* (616.995).
- Kim, C. T., Kim, T. O., Shin, H. J., Ko, Y. C., Choe, Y. H., Kim, H. R., & Kwon, Y. S. (2018). Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A multicentre cohort study in Korea. *European Respiratory Journal*, 51(3).
<https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>
- Kuksa, L., Barkane, L., Hittel, N., & Gupta, R. (2017). Final treatment outcomes of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *European Respiratory Journal*, 50(5), 2–5.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01105-2017>
- L. Kuksa, V. Riekstina, V. Leimane, I. Ozere, G. Skenders, R. Van den Bergh, K. Kremer, C. D. Acosta, A. D. H., & [Http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0041](http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0041).

- (2014). Multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia: trends, characteristics and treatment outcomes. *Public Health Action Vol 4 Supplement 2 Published 21 October 2014 International*, 1(56), 31–49.
- Olaru, I. D., Heyckendorf, J., Andres, S., Kalsdorf, B., & Lange, C. (2017). Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*, 49(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00742-2017>
- Olayanju, O., Limberis, J., Esmail, A., Oelofse, S., Gina, P., Pietersen, E., Fadul, M., Warren, R., & Dheda, K. (2018). Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *European Respiratory Journal*, 51(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00544-2018>
- Papier, K., Williams, G. M., Luceres-catubig, R., Ahmed, F., Remigio, M., Mcmanus, D. P., Chy, D., Chau, T. N. P., Gray, D. J., & Ross, A. G. P. (2014). Compassionate use of bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases Advance*, 1–8.
- Pardo, J. A. P., Monje, M. H. G., Rodríguez, B. F., Sperling, S. A., Marín, D. M., Guida, P., Frech, F. A., Obeso, I., Salas, C. G., Desojo, L. V., Elias, W. J., & Obeso, J. A. (2012). Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Maria. *The New England Journal of Medicine Established*, 366, 2151–2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016311>
- Pym, A. S., Diacon, A. H., Tang, S. J., Conradie, F., Danilovits, M., Chuchottaworn, C., Vasilyeva, I., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., Van Baelen, B., Van Heeswijk, R. P. G., Dannemann, B., Chen, X., Chu, N., De Los Rios, J., ... Zhang, X. (2016). Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 47(2), 564–574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>
- Skipriconoka, V., Danilovits, M., Pehme, L., Tomson, T., Skenders, G., Kummik, T., Cirule, A., Leimane, V., Kurve, A., Levina, K., Geiter, L. J., Manissero, D., & Wells, C. D. (2013). Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 41(6), 1393–1400. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125812>
- von Groote-Bidlingmaier, F., Patientia, R., Sanchez, E., Balanag, V., Ticona, E., Segura, P., Cadena, E., Yu, C., Cirule, A., Lizarbe, V., Davidaviciene, E., Domete,

- L., Variava, E., Caoili, J., Danilovits, M., Bielskiene, V., Staples, S., Hittel, N., Petersen, C., ... Gupta, R. (2019). Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(3), 249–259. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0)
- Watanabe, S., Zimmermann, M., Goodwin, M. B., Sauer, U., Barry, C. E., & Boshoff, H. I. (2011). Fumarate reductase activity maintains an energized membrane in anaerobic *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002287>
- WHO. (2014). Companion handbook. In *World Health Organization*.
- WHO. (2016). Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. In *World Health Organization* (Issue June). <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?ua=1>
- WHO. (2018). Global tuberculosis report 2018. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/274453>. In *Global Tuberculosis*.
- WHO. (2019). Rapid Communication : Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. In *World health organisation* (Issue December).
- WHO. (2020). GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020. In *World Health Organization*.
- World Health Organization. (2010). Treatment Of Tuberculosis guidelines “FOURTH EDITION.” In *World Health Organization* (Vol. 25, Issue SUPPL.1).
- World Health Organization. (2013). Global Tuberculosis Report. In *World Health Organization* (Issue September). <https://doi.org/9789241564502>
- World Health Organization. (2016). Interim policy guidance. In *World Health Organization*.
- World Health Organization. (2017). END TB, Global Tuberculosis Report 2017. In *WHO - Technical Report Series*;727. http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf?ua=1
- Worley, M. V., & Estrada, S. J. (2014). Bedaquiline: A novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacotherapy*, 34(11), 1187–1197. <https://doi.org/10.1002/phar.1482>
- Zhao, Y. (2018). Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Oxford University Press for the Infectious*

Diseases Society of America, August.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciy727/5079>

132

Zumla, A., Abubakar, I., Raviglione, M.,
Hoelscher, M., Ditiu, L., McHugh, T. D.,
Squire, S. B., Cox, H., Ford, N.,
McNerney, R., Marais, B., Grobusch, M.,
Lawn, S. D., Migliori, G. B., Mwaba, P.,
O'Grady, J., Pletschette, M., Ramsay, A.,
Chakaya, J., ... Atun, R. (2012).
DrugResistant tuberculosis-current
dilemmas, unanswered questions,
challenges, and priority needs. *Journal of
Infectious Diseases*, 205(SUPPL. 2).
<https://doi.org/10.1093/infdis/jir858>.