

## PROFIL KEAMANAN OBAT BEDAQUILINE TERHADAP JANTUNG PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

I Gusti Agung Ayu Putu Sri Darmayani<sup>1</sup>, Purwastyastuti Ascobat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, FK UI

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Terapeutik, FK UI

### ABSTRACT

*Bedaquiline is a new antibiotic particularly developed for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Based on the results of studies during drug development, the safety aspect of bedaquiline to the heart was a major concern, since it caused prolongation of QT interval. However, this safety concerns were obtained by observing only small number of patients with incomplete cardiac safety monitoring data. Additional safety data of the heart needs to be systematically collected after the drug is widely used as a programmatic drug. Services and patient safety will be enhanced by implementing active drug safety monitoring (aDSM) from WHO.*

**Keywords:** Bedaquiline, prolongation QT interval, safety profile

### ABSTRAK

Bedaquiline merupakan antibiotik baru yang dikembangkan khusus untuk pengobatan tuberkulosis resisten obat. Berdasarkan hasil studi pada saat pengembangan obat, aspek keamanan bedaquiline terhadap jantung menjadi perhatian utama karena menyebabkan pemanjangan interval QT. Namun, sinyal efek samping tersebut diperoleh dari observasi pasien dengan jumlah yang masih sedikit, tanpa data monitoring keamanan terhadap jantung yang lengkap. Data keamanan tambahan terhadap jantung perlu dikumpulkan secara sistematis setelah obat digunakan luas sebagai obat program. Pelayanan dan keselamatan pasien akan meningkat dengan melaksanakan program *active drug safety monitoring* (aDSM) dari WHO.

**Kata kunci:** Bedaquiline, pemanjangan interval QT, profil keamanan

pada tahun 2014 menjadi 3.117 pada tahun 2017.<sup>2</sup>

Pengobatan TB-RO menjadi tantangan karena berbagai hal yaitu banyaknya obat yang diperlukan, harga obat yang mahal, efektivitas pengobatan yang rendah, serta pemakaian obat jangka panjang.<sup>3</sup> Pengobatan TB-RO saat ini sangat kompleks karena pemberian suntikan setiap hari selama 2 tahun, bersama dengan banyak obat per oral yang memiliki efek samping yang berat dan dapat mengancam jiwa.<sup>4</sup> Efek samping ini berkontribusi terhadap morbiditas tambahan, putus obat, kegagalan pengobatan, resistensi kuman, penurunan kualitas hidup, dan kematian.<sup>5</sup>

Untuk pertama kalinya dalam 50 tahun terakhir, dua obat baru yaitu Bedaquiline (BDQ) dan Delamanid (DLM) disetujui untuk pengobatan TB-RO. Hal ini menjadi

### PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki beban tertinggi untuk kasus Tuberkulosis Resisten Obat (TB-RO) dengan perkiraan 6.800 kasus baru setiap tahun. Data nasional menunjukkan 2,8% diantaranya merupakan kasus TB baru dan 16% merupakan kasus dengan riwayat pengobatan TB.<sup>1</sup> Jumlah pasien TB-RO terus meningkat dari 1.299 orang

#### Address for corespondance :

I Gusti Agung Ayu Putu Sri Darmayani<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, FK UI  
email: sdarmayani@gmail.com

#### How to cite this article :

**PROFIL KEAMANAN OBAT BEDAQUILINE TERHADAP JANTUNG PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT**

catatan sejarah penting dalam pengobatan TB karena secara khusus obat dikembangkan untuk pengobatan TB-RO dan langsung direkomendasikan sebagai obat program oleh Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization/WHO*), meskipun dengan catatan adanya risiko efek samping terhadap jantung.<sup>4</sup> Di Indonesia, BDQ memperoleh izin edar pada bulan Mei 2018, sedangkan DLM belum terdaftar di Indonesia.

Sebagai bagian dari kesiapan suatu negara untuk penggunaan BDQ, diperlukan sistem monitoring keamanan obat yang baik.<sup>5</sup> Berdasarkan hasil studi pada saat pengembangan obat, aspek keamanan BDQ yang menjadi perhatian utama adalah perubahan elektrofisiologi

jantung berupa pemanjangan interval QT. Kondisi tersebut berpotensi menyebabkan fibrilasi ventrikel dan kematian mendadak pada pasien. Namun, sinyal keamanan tersebut diperoleh dari observasi pasien dengan jumlah yang masih sedikit, serta data monitoring keamanan terhadap jantung yang tidak lengkap dan tidak seragam.<sup>6</sup> Oleh sebab itu, data keamanan tambahan terhadap jantung perlu dikumpulkan secara sistematis setelah obat digunakan luas sebagai obat program. Pada tulisan ini akan dibahas mengenai profil keamanan BDQ terhadap jantung serta sistem monitoring aspek keamanannya.

### Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Bedaquiline termasuk golongan *diarylquinoline*, bekerja menghambat mikobakterial *ATP sintase*, suatu enzim penting untuk menghasilkan energi pada *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Penghambatan *ATP sintase* ini menghasilkan efek bakterisidal pada bakteri yang aktif bereplikasi maupun yang *dormant*.<sup>7</sup> Kadar hambat minimal untuk M.tb adalah 0,008-0,12 mg/L. N-monodesmetil (M2) adalah metabolit BDQ yang tidak memiliki efikasi klinik karena tingkat pajanan yang lebih rendah (23-31%) pada manusia dan aktivitas antimikobakterial yang lebih rendah (3-6 kali lebih rendah) dibandingkan senyawa induk.<sup>7</sup>

Kadar puncak plasma ( $C_{max}$ ) BDQ dicapai dalam waktu 5 jam setelah pemberian oral. Nilai  $C_{max}$  dan jumlah obat (AUC) dalam darah

meningkat secara proporsional hingga dosis tertinggi (700 mg dosis tunggal dan 400 mg sekali sehari dosis multipel). Pemberian BDQ dengan makanan meningkatkan bioavailabilitas relatif 2 kali dibandingkan kondisi puasa. Oleh sebab itu, BDQ harus diberikan bersama makanan untuk meningkatkan bioavailabilitas oralnya sehingga mencapai kadar terapi yang dibutuhkan. Ikatan protein plasma >99,9% untuk senyawa induk dan 99,8% untuk M2.<sup>7</sup> Isoenzim CYP3A4 berperan dalam metabolisme *in vitro* BDQ dan pembentukan M2. Eliminasi sebagian besar melalui feses, ekskresi dalam bentuk BDQ melalui renal tidak signifikan (<0,001%). Setelah  $C_{max}$  tercapai, kadar BDQ menurun secara eksponensial dengan waktu paruh eliminasi rata-rata sekitar 5 bulan (bervariasi dari 2 hingga 8 bulan). Fase eliminasi terminal yang lama menunjukkan eliminasi BDQ dan M2 yang lambat dari jaringan perifer.<sup>7</sup>

### Elektrokardiografi dan Pemanjangan QTc

Interval QT pada elektrokardiografi (EKG) menggambarkan fase depolarisasi-repolarisasi miokardium, yang menyebabkan jantung berkontraksi. Pengukuran dimulai dari awal gelombang Q hingga gelombang T berakhir. Durasi repolarisasi tergantung pada denyut jantung, semakin panjang jika denyut jantung lebih lambat, dan sebaliknya. Untuk membandingkan interval QT dari waktu ke waktu, pengukuran harus dikoreksi sesuai frekuensi denyut jantung menggunakan formula Fridericia (*QT corrected Fridericia/QTcF*) yang dinyatakan memiliki faktor koreksi yang optimal, sehingga direkomendasikan pemakaiannya oleh WHO. Beberapa perangkat EKG dapat mengukur dan mengoreksi interval secara otomatis. Beberapa aplikasi *smartphone* juga dapat digunakan untuk menghitung QTc. Variasi QTc dapat bervariasi hingga 75 ms pada setiap orang dalam 1 hari yang sama.<sup>8</sup>

Interval QT yang memanjang menyebabkan ventrikel kiri lebih rentan terhadap impuls elektrik yang prematur. Hal ini dapat memicu takikardi ventrikel polimorfik, yang dikenal sebagai *torsades de pointes* (TdP), terjadi pada frekuensi denyut jantung 160–240 kali per menit. Kondisi tersebut dapat simptomatik (takikardi, palpitasi, sesak, sinkop), tidak berkelanjutan dan

hilang spontan, atau memburuk dalam waktu singkat menjadi fibrilasi ventrikel yang dapat menyebabkan kematian mendadak. Risiko TdP berhubungan tidak hanya dengan nilai absolut interval QTc, tetapi juga dengan peningkatan >60 ms dibandingkan dengan nilai *baseline*.<sup>3,8</sup>

Tipe, durasi dan waktu monitoring merupakan variabel penting dalam penilaian EKG. Pemilihan waktu monitoring harus berdasarkan farmakokinetik senyawa induk dan metabolit. Obat-obat yang menginduksi perubahan EKG biasanya stabil ketika kondisi *steady state* tercapai, sedangkan perkembangan aritmia mungkin tidak hanya tergantung pada pencapaian kondisi *steady state*, tetapi juga pada pemberian obat lain bersamaan, perubahan elektrolit atau status metabolik, gangguan komorbid, perubahan pada otomatisasi jantung. Sebagai contoh, jika obat memperpanjang interval QT dengan risiko ringan untuk menjadi TdP, maka TdP tidak akan terjadi kecuali jika pasien juga mengonsumsi obat lain yang juga memperpanjang interval QT (misal clofazimine, golongan fluoroquinolone, makrolid, antagonis reseptor serotonin 5-HT<sub>3</sub>, antifungal azole, anti-retroviral, anti-malaria, dan beberapa obat-obatan psikiatri seperti haloperidol, chlorpromazine), pasien mengalami hipokalemia atau hipomagnesia (misal gastroenteritis), atau pasien mengalami bradikardia (misal selama episode vagal).<sup>3</sup> Peningkatan QTcF >60 ms dari *baseline* dan interval QTcF >500 ms berhubungan dengan pemberian BDQ bersamaan dengan moxifloxacin dan methadone.<sup>9</sup>

Pemanjangan QTc merupakan prediktor terbaik untuk TdP. Risiko TdP dan kematian bukan merupakan fungsi linear dari panjang interval QT selama pengobatan. Beberapa faktor risiko pemanjangan QTc terkadang ada pada seorang pasien. Semakin banyak faktor risiko, maka semakin besar risiko pemanjangan QTc dan aritmia. Faktor-faktor risiko tersebut antara lain: ketidakseimbangan elektrolit, kelainan struktur dan fungsional jantung, malnutrisi, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati, dan hipotiroidism.<sup>8</sup>

### Profil Keamanan Bedaquiline

Profil keamanan obat diperoleh dari penilaian keamanan obat sejak dari

pengembangan hingga setelah obat dipasarkan. Anti bakteri mungkin bisa mendapat izin edar walaupun hanya didukung oleh data manfaat yang terbatas untuk infeksi yang belum ada obat terbaiknya misal TB yang disebabkan oleh bakteri yang *multi-drug resistant* karena pilihan obatnya terbatas.<sup>10</sup>

BDQ memperoleh percepatan persetujuan izin edar dari US FDA pada bulan Desember 2012. Data dukung efikasi untuk registrasinya berdasarkan hasil uji klinik fase IIb yang membandingkan pengobatan standar anti TB lini kedua dengan atau tanpa BDQ selama 24 minggu. Pada saat itu, fase III belum dilaksanakan. Dilaporkan kematian lebih banyak terjadi pada kelompok BDQ dibandingkan dengan kelompok pengobatan standar anti TB lini kedua saja (10 versus 2 kematian, p=0,017). Berdasarkan investigasi, semua kematian tidak berhubungan dengan pemberian obat, namun satu kematian terjadi ketika pemberian BDQ dihentikan. Mengingat BDQ memiliki waktu paruh yang panjang, potensi perannya dalam kematian ini tidak dapat dikesampingkan.<sup>4</sup>

Pada uji klinis fase IIb, efek merugikan tersering (>20% pasien) terkait BDQ diantaranya mual (35,3%), artralgi (29,4%), sakit kepala (23,5%), hiperurisemia (22,5%) dan muntah (20,6%). Efek samping hepatotoksik (2/79) dan peningkatan interval QT >500 ms (1/79) ditemukan lebih banyak pada kelompok BDQ. Pemanjangan QTcF dibandingkan *baseline* meningkat pada minggu ke-18 (15,7 ms) pada kelompok BDQ, bertahan hingga minggu ke-24 lalu menurun secara gradual. Risiko pemanjangan QTcF lebih tinggi pada pasien yang juga mendapat clofazimine. Peningkatan QTcF terbesar dalam kelompok plasebo sebanyak 6,2 ms (pada minggu ke-18).<sup>11,12</sup>

Dilaporkan terjadi 36 kematian selama fase pengembangan obat, yaitu 30 kasus terjadi pada kelompok BDQ dan 6 kasus pada kelompok plasebo. Analisis rinci karakteristik *baseline* dan faktor risiko tidak dapat menjelaskan hal ini. Selain itu, tidak ditemukan hubungan antara kadar BDQ serum atau QTcF >500 ms dengan angka harapan hidup. Akibat banyaknya jumlah kematian dan efek interval QT pada kelompok BDQ, US- FDA menambahkan *black box warning* pada brosur obat BDQ.<sup>13</sup>

Pada tahun 2017, Pontali melakukan analisis kualitatif aspek keamanan BDQ terhadap jantung berdasarkan 23 studi BDQ (1266 pasien) yang dipublikasi hingga 30 Juni 2017. Sebanyak 8 dari 44 pasien tidak melanjutkan studi (0,6%) karena pemanjangan interval QTc. Obat-obat TB lainnya yang diketahui dapat menyebabkan pemanjangan interval QTc adalah fluoroquinolone, clofazimine, pretomanid, DLM dan azithromycin. Informasi QTc bervariasi, sebagian besar studi melaporkan rata-rata pemanjangan <20 ms dengan pemberian obat berisiko bersamaan, serta 4 studi melaporkan pemanjangan yang lebih besar (49; 36,2; 31,9; dan 28,5 ms). Informasi pemanjangan >60 ms dari *baseline* dan pemanjangan >450 ms tidak dilaporkan secara sistematis oleh para peneliti. Interval QTc>500 ms terjadi pada 42 pasien (3,2%). Terdapat 2 *cardiac events* selama pengobatan dengan BDQ, namun keduanya tidak terkait dengan BDQ. Terjadi 1 kematian dengan abnormalitas pada EKG pada studi kohort di Italia (428 pasien TB-RO mendapat BDQ), tetapi tidak berhubungan dengan pemberian BDQ.<sup>3</sup>

Berdasarkan studi kohort di Perancis, pemberian obat fluoroquinolone merupakan faktor *independent* yang berhubungan dengan lebih cepatnya konversi sputum. Tidak ada kasus aritmia, dan 3 pasien (9%) memiliki QTcB >500 ms, dan 2 pasien yang mendapat BDQ keluar dari studi (6%) akibat pemanjangan QTcB yang persisten (1 pasien juga mendapat moxifloxacin, dan 1 pasien mendapat clofazimine dan amiodarone).<sup>4</sup> Studi kohort multisenter di Korea pada Januari 2015 – Oktober 2017, sebanyak 3 dari 39 pasien (7,7%) mengalami pemanjangan interval QT. Pada studi ini, pemberian bersama obat-obat lain (Clofazimine, clarithromycin) merupakan faktor risiko yang bermakna untuk pemanjangan interval QT.<sup>14</sup>

### Monitoring Keamanan Bedaquiline

Farmakovigilans (PV) adalah kegiatan mendeteksi, menilai, memahami dan mencegah efek samping terkait penggunaan obat.<sup>15</sup> Hal ini bertujuan untuk meningkatkan pelayanan pasien dan *patient safety* terkait penggunaan obat, serta mendukung tersedianya informasi yang relevan untuk penilaian manfaat dan risiko

obat.<sup>5</sup> Sebagai bagian dari standar pengobatan pasien, PV bertujuan untuk memperoleh hasil terbaik dari terapi obat-obatan. Pelaksanaan PV yang baik akan mampu mengidentifikasi faktor-faktor risiko dalam waktu singkat setelah obat dipasarkan.<sup>15</sup> Monitoring efek samping obat atau masalah terkait obat lainnya berperan penting dalam aktivitas farmakovigilans karena menginformasikan aspek keamanan obat terhadap pasien pada penggunaan luas. Pada tahun 2013, WHO merekomendasikan farmakovigilans aktif sebagai bagian dari lima kondisi yang harus dipenuhi pada saat menggunakan BDQ untuk pengobatan TB-RO. Selanjutnya pada tahun 2015, WHO merekomendasikan untuk melakukan *active drug safety monitoring and management* (aDSM) pada pasien dengan pengobatan menggunakan obat anti-TB baru dan paduan obat TB-RO baru. Tujuan aDSM adalah untuk melaporkan kasus yang diduga atau terkonfirmasi akibat toksisitas obat melalui penilaian aktif dan sistematis terhadap aspek klinis dan laboratorium pada pasien untuk mendeteksi dan mengelola kasus tersebut.<sup>5,16</sup>

Persyaratan inti aDSM adalah pencatatan dan pelaporan *Serious Adverse Event* (SAE) sebagai target utama. Penanganan yang sesuai dan tepat terhadap semua kejadian yang tidak diinginkan (*Adverse Event/AE*) menjadi komponen integral aDSM dan pelayanan pasien. Koordinasi dengan struktur PV pada suatu negara diperlukan dalam pelaksanaan aDSM untuk menghindari duplikasi dan tumpang tindihnya aktivitas. Walaupun suatu negara telah memiliki sistem PV yang baik, aDSM tetap diperlukan dalam program TB untuk menjamin bahwa pasien diawasi secara adekuat, serta seluruh SAE terdeteksi dan dilaporkan dengan cepat kepada PV nasional di Indonesia (Badan Pengawas Obat dan Makanan).<sup>16</sup>

Tiga aktivitas penting aDSM sebagai berikut:

1. Pasien sebagai target untuk aDSM menjalani penilaian klinis dan laboratorium secara aktif dan sistematis selama pengobatan untuk mendeteksi toksisitas obat dan kejadian medis yang merugikan. Perlu disusun jadwal monitoring untuk pasien dengan paduan obat yang diperpendek atau

pengobatan dengan obat baru.

2. Penanganan yang tepat untuk seluruh AE yang terdeteksi sebagai bagian pelayanan pasien yang terbaik.

Pengumpulan dan palaporan secara sistematis data terstandar untuk setiap SAE yang terdeteksi. Hal ini diperlukan untuk mengenali tipe SAE, menilai keamanan pengobatan, dan menginformasikan usulan kebijakan terkait penggunaan obat selanjutnya.<sup>16</sup>

Dokumentasi pemeriksaan klinis dan laboratoris pada sebelum pengobatan dan secara teratur (misal setiap bulan) harus terintegrasi dengan catatan pengobatan program TB. Perlu formulir terstandar (di kertas atau secara elektronik) untuk menambah kewaspadaan jika terjadi efek samping serius.<sup>16</sup> Selanjutnya, negara harus mengembangkan *database* nasional yang berisi data keamanan dari aDSM (national aDSM) dengan informasi yang lengkap dan rinci tentang kejadian efek samping obat.<sup>6</sup> Sejak tahun 2015, WHO mengundang kontribusi negara-negara untuk melaporkan aDSM pada tingkat nasionalnya ke *WHO Global aDSM database*. Dengan demikian, akan terkumpul data yang cukup untuk dianalisis menjadi suatu *evidence* baru dalam perkembangan pengobatan TB-RO.<sup>6</sup>

Waktu monitoring EKG pada pasien TB-RO dengan pengobatan BDQ adalah sebelum terapi dimulai, minggu ke-2, 4, 8, 12, dan 24 setelah pemberian obat. Frekuensi pemeriksaan EKG menjadi lebih sering jika ada gangguan hepar, hipotiroidism, gangguan elektrolit, serta pengobatan bersamaan dengan obat-obat lain yang memperpanjang interval QT. Koreksi interval QT dianjurkan menggunakan metode Fredericia<sup>17</sup>:

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Pemanjangan interval QT<sub>cF</sub> yang bermakna jika nilai absolut >450 ms pada pria atau >470 ms pada wanita, atau peningkatan >60 ms dari sebelum pengobatan. Kadar elektrolit (potassium, kalsium, dan magnesium) yang rendah atau tinggi pada pemanjangan interval QT merupakan predisposisi terjadinya aritmia. Oleh karena itu, perlu diukur kadar *baseline* dan dikoreksi jika abnormal. Jika

memungkinkan, hindari pemakaian obat-obat lain yang memperpanjang interval QT.<sup>17</sup> Jika terdapat gejala-gejala jantung (takikardi, sinkop, palpitasi, lemas), segera lakukan EKG untuk mengukur interval QT. Oleh karena BDQ memiliki waktu paruh yang panjang, monitoring EKG setiap minggu tetap dilanjutkan hingga minggu ke-24 setelah pengobatan, sampai interval QT mencapai nilai normal.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Hasil studi aspek keamanan bedaquiline terhadap jantung masih terbatas dan belum dilaporkan secara lengkap dan sistematis. Berdasarkan hasil studi yang ada, profil keamanan bedaquiline terhadap jantung cukup baik. Pemanjangan interval QT terjadi selama penggunaan obat, namun dengan proporsi yang rendah dan tidak signifikan menyebabkan *cardiac events*. Risiko pemanjangan interval QT lebih besar dengan pemakaian bersamaan obat clofazimine, moxifloxacin dan amiodarone. Selama ini data yang terkumpul menunjukkan adanya kasus kematian dan *cardiac events* selama studi, tidak berhubungan dengan penggunaan bedaquiline.

Monitoring keamanan penggunaan bedaquiline sebaiknya dilakukan melalui aktivitas *active drug safety monitoring (aDSM)*, yaitu pelaporan setelah pemantauan klinis dan hasil laboratorium pasien secara aktif dan sistematis. Pemeriksaan EKG, elektrolit dan klinis pasien dilakukan secara berkala untuk monitoring keamanan terhadap jantung, frekuensinya mempertimbangkan faktor risiko lain yang menyertai. Kegiatan aDSM yang konsisten dan berkelanjutan, diharapkan dapat meningkatkan pelayanan dan *patient safety*. Kolaborasi global melalui aDSM WHO akan mendukung tersedianya data keamanan yang cukup untuk dianalisis menjadi suatu *evidence* baru dalam perkembangan pengobatan TB-RO.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Maug AKJ, Hasbulah R, Manik B, Bhatia V. *RGLC Country Support Mission Report for Indonesia*.; 2017.
2. Crada S. *Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis (PMDT) Monitoring Report*.; 2018.

3. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: A systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J.* 2017;50:1-10.
4. Brigden G, Hewison C, Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: Clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infect Drug Resist.* 2015;8:367-78.
5. World Health Organization. *Introduction of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis at Country Level.*; 2015.
6. Halleux CM, Falzon D, Merle C, et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2018;51:1-9.
7. The European Medicine Agency. *Summary of Product Characteristics of Sirturo (Bedaquiline 100 Mg Tablets).*; 2014.
8. Monedero-Recuero I, Hernando-Marrupe L, Sánchez-Montalvá A, et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:1411-21.
9. Guglielmetti L, Veziris N, Yazdanpanah Y, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017;49:1-11.
10. Badan Pengawas Obat dan Makanan. *Pedoman Penilaian Efikasi Dan Keamanan Antibakteri.* Jakarta; 2004.
11. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:170-84.
12. World Health Organization (WHO). *WHO Model List of Essential Medicines Application Bedaquiline 100mg tablet.* :1-25.
13. US Center for Disease Control and Prevention. *Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Vol 62.; 2013.
14. Kim CT, Kim T, Shin H, Ko YC, Choe YH, Kim H. Early View Original article Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis : A Multi-center Cohort Study in Korea. *Eur Respir J.* 2018;54:1-41.
15. World Health Organization (WHO). *A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Medicines Used in the Treatment of Tuberculosis.*; 2012.
16. World Health Organization. *Active Tuberculosis Drug-Safety Monitoring and Management.*; 2015.
17. World Health Organization. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.*; 2014.