

# Bedaquilin – nowy lek przeciwegruźliczy

## Bedaquiline - new antituberculosis drug

### Streszczenie:

Gruźlica jest jedną z groźniejszych, a jednocześnie najbardziej rozpowszechnionych chorób zakaźnych na świecie. Wzrost oporności prątków na leczenie staje się coraz większym problemem dla współczesnej medycyny i może w przyszłości znacząco komplikować farmakoterapię. Bedaquilin (znany też pod handlową nazwą Sirturo, lub TMC207) jest pierwszym od ponad 40 lat chemioterapeutycznym, należącym do nowej klasy leków przeciwegruźliczych, dopuszczonym do leczenia przez FDA w Stanach Zjednoczonych. Posiada on unikalny mechanizm działania, który stanowi alternatywę dla obecnie stosowanych leków. Wiąże się z syntazą ATP, hamując jej aktywność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia Sirturo były nudności, bóle stawów i bóle głowy. Istotnym klinicznie działaniem niepożądanym było wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie.

**Słowa kluczowe:** wielolekoopna gruźlica, bedaquilin, Sirturo

### Abstract:

Tuberculosis continues to cause significant morbidity and mortality worldwide. Increasing rates of drug-resistant tuberculosis are a significant concern and pose serious implications for current and future treatment of the disease. Bedaquiline (also known by its trade name, Sirturo, or as TMC207) is the first in over 40 years new drug from a new drug class to treat TB to be approved by the United States Food and Drug Administration (FDA). Bedaquiline's unique mechanism of action presents an alternative approach to current antimycobacterial killing. Bedaquiline binds to subunit of mycobacterial ATP synthase and inhibits its activity. The most common side-effects reported with bedaquiline therapy are nausea, arthralgia, and headache. Important cardiovascular adverse effect is QT prolongation.

**Key words:** multi-drug-resistant tuberculosis, Bedaquiline, Sirturo

Zatwierdzono do publikacji: marzec 2014 r.

Gruźlica jest jedną z groźniejszych, a jednocześnie najbardziej rozpowszechnionych chorób zakaźnych na świecie. Rocznie odnotowuje się około 7-8 mln zachorowań, z czego aż 2-3 mln śmiertelnych. Gruźlica dotyka głównie mieszkańców regionów biednych i słabo rozwiniętych. Rozwojowi tej choroby sprzyja niedożywienie i osłabienie organizmu. Zakażenie przenosi się głównie drogą kropelkową. W ostatnich latach został również odnotowany wzrost liczby zachorowań w krajach Europy zachodniej. Coraz częściej zdarzają się zachorowania ludzi, u których prątki rozwinęły się wykorzystując osłabienie układu odpornościowego spowodowane przemęczeniem, niedoborem snu oraz nieregularnymi posiłkami. Istotnym czynnikiem rozwoju gruźlicy jest również AIDS. U pacjentów z upośledzonym systemem immunologicznym dochodzi do szybkiego rozwoju tej choroby. Zakażenie wirusem HIV jest jednym z czynników sprzyjającym uczynnie-

niu się prątków uśpionych, czyli rozwojowi infekcji endogennej [1].

Sytuację dodatkowo pogarsza rozwój gruźlicy lekoopornej, w szczególności wielolekoopornej (MDR-TB *multidrug resistant tuberculosis*) i gruźlicy z lekoopornością wielolekową o rozszerzonej oporności (XDR-TB *extensively drug resistant tuberculosis*). Problemem jest również długość terapii; obecnie pacjenci muszą przyjmować przez wiele miesięcy kilka leków. Powszechnie stosowany sposób leczenia obejmuje fazę intensywną trwającą dwa miesiące, wówczas przyjmowane są cztery leki: pirazynamid, izoniazyd, rifampicyna i etambutol lub streptomycyna, a następnie fazę podtrzymującą, trwającą następnie cztery miesiące, gdzie podawany jest izoniazyd i rifampicyna. W przypadku wystąpienia gruźlicy lekoopornej, gdy trzeba korzystać z leków drugiego rzutu, czas terapii znacząco się wydłuża, a stosowane leki są bardziej toksyczne [2]. Z tego powodu wydaje się



mgr farm. Krzesimir Ciura,  
dr hab. n. farm. Joanna Nowakowska

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej  
Wydziału Farmaceutycznego  
Gdańskiego  
Uniwersytetu Medycznego

koniecznym rozwój badań nad nowymi lekami, które zwiększą skuteczność farmakoterapii gruźlicy przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka dla pacjentów.

Bedaquiline (TMC207 i R207910) jest pierwszym od ponad 40 lat nowym lekiem przeciwegruźliczym, który wprowadzono na rynek. Lek ten został odkryty przez firmę Johnson & Johnson podczas badań przesiewowych ponad 70 tys. związków przeciwko saprofitycznym bakteriom *Mycobacterium smegmatis*. Rozwój dalszych badań nastąpił dzięki wsparciu Globalnego Sojuszu na Rzecz Rozwoju Leków Przeciw Gruźlicy TB (*The Global Alliance for TB Drug Development* – TB Alliance). Obecnie Bedaquiline jest zarejestrowany przez FDA (*Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych pod nazwą handlową Sirturo. Trwa również jego rejestracja na terenie Unii Europejskiej prowadzona w procedurze centralnej przez EMA (*European Medicines Agency*). FDA pozwoliła na rejestrację Sirturo w procedurze przyśpieszonej. Procedura ta dotyczy leków na poważne i zagrażające życiu choroby, gdy nie są jeszcze wykonane wszystkie badania skuteczności

i bezpieczeństwa terapii. W szczególności dotyczy to badań długoterminowych wpływu na chorobę lub przeżycie. Decyzje podejmuje się na podstawie dostępnych wyników badań, a sponsor i producent leku zobowiązani są do wykonania dalszych analiz i przedstawienia ich wyników przed urzędnikami z FDA. W przypadku bedaquilinu, w roku 2013 ma zostać przedstawiony raport dotyczący bezpiecznego i skutecznego podawania go razem z efawirenzem u pacjentów mających wirusa HIV i wielolekooporną gruźlicę. W roku 2019 będzie złożony raport dotyczący oceny częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym śmierci u wszystkich pacjentów otrzymujących bedaquilin w USA. Natomiast w roku 2022 zostanie przedstawiona ocena długoterminowych wyników niepowodzeń leczenia, nawrotów choroby lub śmierci w okresie co najmniej sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia oraz raport dotyczący III fazy badań klinicznych.

Wskazaniem do stosowania Sirturo jest leczenie wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB) u osób dorosłych. Lek ten stosowany jest w połączeniu z innymi dostępnymi lekami przeciwgruźliczymi. Nie jest on wskazany do leczenia utajonej, pozapłucnej czy wrażliwej na inne leki postaci gruźlicy [3].

Sirturo należy stosować tylko w połączeniu z co najmniej trzema innymi lekami przeciwgruźliczymi, na które są wrażliwe prątki. U pacjentów, u których nie ma możliwości przeprowadzenia badań mikrobiologicznych płwociny i określenia, na jakie leki są wrażliwe prątki, Sirturo powinno się stosować jako czwarty lek przeciwgruźliczy.

### Mechanizmy działania i oporności

Bedaquilin posiada unikalny mechanizm działania; hamuje syntazę ATP przez co blokuje powstanie ATP w komórkach prątków prowadząc do ich śmierci. Wiąże się on do oligomerycznej białkowo-lipidowej podjednostki syntazy ATP, przez co blokuje działanie pompy protonowej niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania enzymu. Bedaquilin wykazuje aż 20 tys. razy większe powinowactwo do syntazy ATP u Prokariota niż do jej odpowiednika w ludzkich mitochondriach [4].

Za rozwój oporności wśród prątków na bedaquilin odpowiedzialne są zmiany w genie *etpE*. Prowadzą one do zakłócenia zdolności wiązania się substancji leczniczej z syntazą ATP. Obecność mutacji powoduje zamianę aminokwasów w pozycji 63 (z proliny na alaninę) lub w pozycji 66 (z metioniny na leucynę). Zmiany takie obserwowane były u niektórych mutantów *Mycobacterium tuberculosis*. W przypadku niektórych niegruźliczych prątków z rodzaju *Mycobacterium* (np. *Mycobacterium xenopi*) zmiany te występują naturalnie [5].

### Farmakokinetyka Działania niepożądane

Lek podawany jest doustnie, a jego maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się około 5 godzin po podaniu. Obecność tłuszczu w jedzeniu zwiększa jego wchłanianie aż dwukrotnie, w porównaniu z podawaniem leku na czczo. Dlatego Sirturo powinno się przyjmować z posiłkiem. Bedaquilin bardzo silnie wiąże się z białkami osocza, aż w 99,9 proc.. Metabolizowany jest w wątrobie przez CYP3A4, co jest przyczyną licznych interakcji z lekami o podobnym metabolizmie. W badaniach *in vitro* głównym produktem metabolizmu była chemiczna pochodna pozbawiona grupy metylowej związanej z atomem azotu (M2). Powstały związek wykazywał również aktywność przeciwprątkową, jednak jego siła działania była około 4-6-krotnie mniejsza. Bedaquilin i jego produkt metabolizmu M2 wydalany jest głównie z kałem. Ułamek dawki (0,001 proc.) w postaci niezmetabolizowanego leku wydalany jest z moczem. Eliminacja leku i jego metabolitu z organizmu jest bardzo długa, okres półtrwania wynosi aż 5,5 miesiąca, co wskazuje na bardzo silną adsorpcję leku oraz jego metabolitu w tkankach obwodowych [3,4].

Podczas badań klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu. W grupie osób leczonych Sirturo odnotowano więcej przypadków zgonów (9/79, 11,4 proc.) niż w grupie otrzymującej placebo (2/81, 2,5 proc.). W grupie przyjmującej Sirturo pięć przypadków śmierci pacjentów spowodowane było rozwojem choroby, pozostałych przy-

padków nie udało się wyjaśnić i powiązać z żadnymi przyczynami. Dlatego Sirturo jest ordynowany jedynie wtedy, kiedy inne leki nie są skuteczne [3].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia Sirturo były nudności, bóle stawów i bóle głowy [6]. Występowały one u więcej niż 10 proc. pacjentów przyjmujących lek. Często obserwowane były również krwiooplucie i ból w klatce piersiowej.

Bedaquilin może powodować zaburzenia w pracy serca, objawiające się wydłużeniem odstępu QT na elektrokardiogramie. Dlatego istotne jest, aby nie podawać go z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Bedaquilin może również powodować zakłócenia pracy wątroby, co objawia się zwiększeniem stężenia enzymów wątrobowych [3,4].

### Interakcje

Bedaquilin jest metabolizowany przez CYP3A4, stąd też na jego stężenie będą miały wpływ zarówno induktory jak i inhibitory tego cytochromu. W badaniach, w których był podawany zdrowym ochotnikom z silnym induktorem CYP3A4 jakim jest ryfampicyna, jego stężenie spadło aż o 52 proc., co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności. Jednoczesne podawanie z silnym inhibitorem jakim jest ketokonazol prowadziło do zwiększenia AUC o 22 proc., co z kolei może spowodować nasilenie działań niepożądanych. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z Sirturo. Wskazany jest co najmniej 14-dniowy odstęp przed rozpoczęciem terapii. W wyjątkowych sytuacjach, w których ewentualne korzyści przewyższają ryzyko, możliwe jest łączenie bedaquilinu z inhibitorami CYP3A4. Zalecane jest wówczas monitorowanie stanu pacjenta pod kątem wystąpienia możliwych działań niepożądanych [3,4].

Jednoczesne podawanie bedaquilinu z lekami wydłużającymi odstęp QT na elektrokardiogramie może prowadzić do nasilenia tego efektu; zostało to zaobserwowane w czasie badań, podczas których bedaquilin podawano razem z klofazyminą i ketokonazolem, który jest często sto-

sowany u pacjentów z wirusem HIV [8].

Z klinicznego punktu widzenia ważne są interakcje bedaquilinu z innymi lekami stosowanymi w terapii gruźlicy. Podanie z ryfapentyną i ryfampicyną powoduje zmniejszenie stężenia bedaquilinu w osoczu. Należy pamiętać, że leki te są stosowane w terapii postaci gruźlicy z nie rozwiniętą opornością prątków na leki. W przypadku wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB) prątki z definicji są odporne na ryfampicynę i leki te nie powinny być stosowane razem. W trakcie stosowania razem z kanamycyną, dochodziło do prawie dwukrotnego wzrostu jej stężenia w osoczu. Wydaje się, że w przypadku stosowania obu tych leków jednocześnie konieczna jest korekcja dawki kanamycyny. Podczas podawania bedaquilinu razem z klofazyminą dochodziło do wydłużenia odstępu QT na elektrokardiogramie [8].

Brak jest obecnie danych dotyczących możliwych interakcji i bezpieczeństwa terapii u pacjentów z wirusem HIV dodatkowo chorujących na wielolekooporną gruźlicę.

### Specjalne grupy pacjentów

Badania na szczurach i królikach nie wykazały uszkodzeń płodu. Stężenie leku u szczurów (AUC) było dwa razy wyższe niż u ludzi. Lek ten ma kategorię B i powinien być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby.

W chwili obecnej brak jest informacji na temat przechodzenia bedaquilinu do mleka kobiecego. W badaniach na szczurach otrzymujących bedaquilin w dawkach terapeutycznych zaobserwowano wysokie stężenie tego związku w mleku. To stężenie w mleku szczurów było 6-12-

krotnie wyższe od stężenia leku w osoczu, a potomstwo szczurów charakteryzowało się mniejszą masą w porównaniu z grupą kontrolną. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub przerwania terapii matki, biorąc pod uwagę znaczenie leku dla matki.

Brak jest badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii w populacji pediatrycznej oraz geriatrycznej. W przypadku łagodnej i umiarkowanej niewydolności wątroby nie ma potrzeby konieczności korygowania dawki. Sirturo nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, a należy go stosować ostrożnie u tych pacjentów i tylko wtedy gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Bedaquilin jest tylko w niewielkiej części wydalany przez nerki, dlatego też nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek [3].

### Podsumowanie

Bedaquilin posiada unikalny mechanizm działania, który stanowi alternatywę dla obecnie stosowanych leków. Wiąże się on z syntazą ATP i hamuje jej aktywność. Wprowadzenie go do leczenia zwiększy ilość dostępnych leków przeciwprątkowych, co jest niewątpliwie bardzo korzystne w sytuacji ciągłego wzrostu oporności prątków. Jego wykorzystanie należy rozważyć w grupie pacjentów, których terapia bazująca na lekach drugiej linii nie powiodła się. Przede wszystkim na dzień dzisiejszy brak jest jeszcze wyników pełnych badań dotyczących bez-

pieczeństwa i skuteczności jego stosowania. Wydaje się, że kolejne raporty dotyczące wyników dalszych badań powinny przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa terapii.

Adres do korespondencji:  
krzesimir.ciura@gmail.com

### Literatura:

1. Nowakowska J, Pikul P, Ciura K, PA 824 – rewolucja w farmakoterapii gruźlicy. *Farmacja Polska* 2012, t.68, nr 6, 382-385
2. W. Kostowski, Z. S. Herman; *Farmakologia Podstawy farmakoterapii*. 2010 tom 2,
3. Charakterystyka produktu leczniczego Sirturo [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/204384s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s0001bl.pdf) (stan z dnia 11.12.2013)
4. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, 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, A diaryquinoline drug active on ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307, 223-227.
5. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A, TMC207: the first compound of a new class of potent antituberculosis drugs. *Future Microbiol.* 2010, 5(6), 849-858
6. Gras J, Bedaquiline for the treatment of pulmonary, multidrug-resistant tuberculosis in adults. *Drugs Today* 2013; 49(6), 353-361
7. Deoghare S, Bedaquiline: a new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(5), 536-537.
8. Lessem E, McKenna L. An Activist's Guide to Bedaquiline, <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/publications/2013/activist-guide-bedaquiline>

### Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace powinny być zaopatrzone w tytuł, streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w językach polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres [gfarm@kwadryga.pl](mailto:gfarm@kwadryga.pl)), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”