

Laporan Singkat: Simposium Bangkok Pengobatan HIV ke-9

Saya menghadiri 9th Bangkok Symposium on HIV Medicine (Simposium Bangkok Pengobatan HIV ke-9), dilaksanakan oleh HIV-NAT 18-20 Januari, didanai oleh IHPCP. Pertemuan ini terutama membidik profesional medis dari seluruh Asia. Saya rasa kemungkinan saya di antara hanya sedikit aktivis yang hadir. Ada 400 peserta, dengan 16 dari Indonesia, termasuk dari RSCM, RSPI dan RS Soetomo Surabaya.

Pada setiap hari, waktu sampai makan siang dipakai untuk sesi paripurna (setiap hari enam sesi), sementara program untuk dua hari setelah makan siang memberi pilihan sesi yang mempresentasikan studi kasus. Sayangnya, tingkat keterlibatan pada diskusi di studi kasus yang saya ikuti agak rendah. Hampir semua sesi bermutu tinggi, sangat praktis, dan dipresentasikan secara jelas dan sesuai dengan keadaan di negara berkembang. Hampir semuanya menyampaikan pesan yang dapat dibawa pulang. Dalam laporan ini, saya akan membahas pesan tersebut yang mengesankan saya, dan yang ada dampak pada keadaan di Indonesia.

1. Infeksi Primer. Kesan saya dulu *viral load* mulai melonjak pas setelah seseorang tertular HIV. Menurut presentasi topik ini, *viral load* baru mulai melonjak sekitar dua minggu setelah tertular. Secara praktis, tampaknya informasi yang diberikan tidak mendukung secara kuat melakukan upaya lebih tegas untuk mengenal infeksi pada tahap primer, walaupun tentu kita harus coba mencari kasus lebih dini. Bila dokter lebih bersifat curiga waktu bertemu pasien dengan gejala seperti flu, hal ini mungkin akan membantu.

Beberapa pembicara membahas sebuah penelitian baru yang menunjukkan bahwa HIV berjalan cepat untuk menular dan merusak sel CD4 di jaringan limfa di perut/usus. Dicatat bahwa 70 persen sel CD4 memori ditempatkan di submukosa di perut/usus, dibandingkan dengan hanya 1 persen di darah. Hal ini memberi kesan bahwa HIV menyebabkan kekurangan kekebalan (*immune deficiency*) akibat tanggapan imun oleh induk, daripada menularkan dan mematikan sel CD4 secara langsung – kurang dari 1 persen sel CD4 di tubuh ternyata terinfeksi HIV.

2. Mulai ART; kapan mulai dan mulai dengan apa. Saya tidak dengar apa saja yang baru mengenai yang pertama (kapan mulai). Pedoman saat ini tampaknya cocok. Namun ada beberapa ide mengenai obat/takaran yang muncul pada presentasi, studi kasus dan diskusi dengan peserta. Rejimen yang mengandung dua NRTI dan satu NNRTI terus dibuktikan paling cocok, dengan efavirenz sebagai pilihan utama, walaupun nevirapine tampaknya serupa. Beberapa dokter memakai takaran d4T yang lebih rendah (20mg untuk orang dengan berat badan rendah), dan kebanyakan tampaknya menghindari 40mg bahkan untuk pasien dengan berat badan lebih tinggi. AZT sering dimulai dengan takaran 200mg daripada 300mg, terutama untuk pasien dengan berat badan rendah atau bila ada tanda anemia. Kita sebaiknya mempertimbangkan perubahan takaran AZT menjadi 250mg (yang disetujui oleh WHO) untuk mengurangi biaya dan efek samping. Pada kasus anemia dengan AZT, ada kesepakatan untuk menggantinya sementara dengan d4T, dengan mencoba kembali AZT setelah Hb kembali normal setelah 3-6 bulan. Lebih dari 20 persen pasien Thailand mengalami lipoatrofi setelah 48 minggu dengan d4T; menggantinya dengan AZT secara dini dapat menghindari masalah ini.

Ada diskusi mengenai cara mulai terapi, dengan mulai NNRTI dua minggu setelah NRTI. Hal ini dapat mengurangi efek samping yang tumpang-tindih, dan menghindari pemberhentian NNRTI setelah dua-tiga minggu bila ada toksisitas dari NRTI, yang dapat menyebabkan resistansi terhadap NNRTI. Cara ini juga dapat mengurangi kejadian sindrom pemulihan kekebalan (IRIS - lihat di bawah), karena sindrom ini tampaknya dirangsang oleh peningkatan cepat pada jumlah CD4. Satu presentasi mencatat bahwa resistansi terhadap 3TC hanya muncul setelah 3-4 terapi dua NRTI, jadi sepertinya cara ini aman.

Ada bukti bahwa dasar (*backbone*) tenofovir (TDF) dan emtricitabine (FTC) adalah lebih baik dibandingkan AZT dan 3TC yang baku. Namun pilihan ini kemungkinan tidak terjangkau sebagai lini pertama di Indonesia untuk beberapa tahun ke depan.

Satu pilihan lain untuk mulai yang dibahas adalah sangat luar biasa: d4T + TDF + 3TC. Rejimen ini relatif murah bila harga spesial TDF dapat dijangkau, dan rejimen tersebut ‘mencadangkan’ NNRTI dan PI. Namun manfaat utamanya adalah bahwa, bila ada kegagalan, mutan yang resistan (K65R dan M184V) tetap memungkinkan (bahkan meningkatkan) penggantinya d4T dengan AZT, tanpa perubahan lain. Walaupun dipakai terus-menerus setelah kegagalan, hal ini tidak akan menyebabkan perkembangan mutan yang lebih mengawatirkan (TAMS) seperti biasanya terjadi.

Interaksi dengan rifampisin pada kasus koinfeksi TB dibahas. Tingkat hampir semua *protease inhibitor* (PI) yang di-*boosted* dikurangi oleh rifampisin, jadi tidak dapat dipakai. Tingkat efavirenz juga dikurangi, tetapi penelitian pada pasien Thailand sudah menunjukkan bahwa takaran baku tetap efektif. Tingkat nevirapine juga dikurangi, tetapi penelitian menunjukkan bahwa takaran baku efektif untuk 86 persen pasien. Bagaimana kita dapat mengenal sisa 14 persen sebelumnya? Saran umum tetap adalah untuk memakai nevirapine bila tidak ada alternatif lain.

3. Berhenti NNRTI. Karena efavirenz dan nevirapine mempunyai masa paro yang panjang dan berbeda-beda, berhenti obat tersebut pada waktu yang sama dengan dasar NRTI hampir pasti akan menghasilkan resistansi terhadap NNRTI. Ada kesepakatan yang muncul bahwa NNRTI sebaiknya dihentikan sedikitnya tujuh hari sebelum NRTI, atau (lebih baik) NNRTI diganti dengan PI untuk sedikitnya satu minggu sebelum berhenti semuanya.

4. Kegagalan Terapi. Ada presentasi yang bagus mengenai jalan pengembangan resistansi. Hampir pasti terapi diteruskan dengan rejimen berdasarkan AZT + 3TC setelah kegagalan akan berarti tidak satu pun NRTI lagi akan tetap efektif. Kegagalan dengan rejimen yang mengandung NNRTI berarti tidak dapat dipakai NNRTI lain yang tersedia saat ini. Hal ini berarti yang tetap efektif hanya dua PI yang di-*boost*, dengan lopinavir, saquinavir dan ritonavir untuk *boosting* (Kaletra + saquinavir) kemungkinan besar pilihan terbaik saat ini.

Beberapa pembicara mencatat bahwa sebagian besar mutan kurang ‘*fit*’, beberapa sangat begitu. Jadi ada manfaat yang dapat timbul bila kita ‘memelihara’ mutan yang resistan. Hal ini terutama berlaku dengan mutan M184V yang muncul sebagai hasil dari resistansi terhadap 3TC; mutan ini meningkatkan efektivitas AZT, dan banyak dokter sekarang mengusulkan 3TC dipakai terus, misalnya dengan rejimen dua PI yang di-*boosted* yang dibahas di atas, untuk tetapkan tekanan tersebut.

5. Data Kelompok. Menjadi semakin jelas dari beberapa presentasi bahwa Thailand sangat berhasil dalam mengumpulkan data yang berguna mengenai riwayat pasien/hasil dan biaya terkait. Peserta Indonesia membahas kebutuhan akan memperkuat tanggapan kita dalam hal ini. Hal ini akan membantu kita mengetahui *cost-effectiveness* dan mencari strategi yang paling cocok.

6. Penularan Ibu-ke-Bayi (MTCT). Kebanyakan diskusi tentang hal ini membahas risiko timbulnya resistansi terhadap nevirapine setelah dosis tunggal untuk mencegah penularan. Sekarang semakin jelas bahwa resistansi ini terjadi dalam mayoritas kasus. Oleh karena ini, pedoman terkini mengusulkan penggunaan AZT + 3TC selama beberapa hari untuk men-*cover* ‘buntut’ nevirapine ini. Ada kekhawatiran bahwa tindakan ini dapat menimbulkan resistansi terhadap 3TC, tetapi uji coba klinis lain memberi kesan bahwa resistansi ini kemungkinan besar tidak akan terjadi dalam waktu yang singkat ini.

Satu pembicara juga mencatat bahwa penggunaan ART sudah mengurangi angka penularan di bawah 2 persen, dan menanyakan apakah bedah Sesar menimbulkan risiko yang lebih besar dibandingkan manfaat bila ART dapat dipakai. Catatan: ART selama kehamilan pasti lebih murah daripada bedah Sesar!

7. Strategi Terapi Pediatrik. Sayangnya hanya sedikit dari sesi ini sebenarnya membahas masalah pengobatan untuk anak, dan memberikan hanya sedikit informasi baru. Ada diskusi mengenai terapi imun, dengan teh hijau sebagai satu calon yang mungkin.

8. Hepatotoksisitas. Efek samping ini sering dibahas, terutama dalam studi kasus. Kebanyakan pakar mengusulkan pemantauan enzim hati yang tinggi saja, walaupun di atas lima kali batas atas, asal tidak ada gejala. Umumnya, enzim tinggi akan turun sendiri setelah beberapa waktu. Saat saya mencatat bahwa dokter di Indonesia biasanya meresepkan ‘hepatoprotektor’ buatan jamu, tampaknya ini dianggap lucu! Tetapi tidak ditawarkan pilihan lain. Mungkin kita harus lebih tegas melakukan uji coba klinis terhadap jamu ini.

9. Micobakterium. Beberapa presentasi mengenai koinfeksi HIV/TB. Ada kesepakatan secara umum bahwa tes kulit (PPD) memberi hanya sedikit manfaat. Tes TBSpot yang baru mungkin lebih berguna, tetapi tes ini belum disetujui untuk orang HIV-positif, dan juga tidak dapat dipakai untuk MAC. Pembicara ragu mengenai manfaat dari profilaksis isoniazid (IPT) secara massal, terutama di daerah TB adalah endemis, karena ada risiko tinggi terhadap reinfeksi/infeksi ulang; dalam keadaan ini, IPT seharusnya diberi seumur hidup, dan ini tidak praktis. ART lebih efektif. Namun satu pembicara menyetujui IPT harus diberikan pada Odha yang terpajan pada TB aktif selama lebih dari delapan jam, mis. bila hidup berumah tangga dengan kasus yang dikonfirmasi.

Rejimen dua kali seminggu untuk TB terbukti kurang efektif untuk Odha dengan CD4 di bawah 100. Ada asumsi bahwa tiga kali seminggu sama efektif dengan sekali sehari pada kelompok ini, tetapi hal ini belum dibuktikan.

Dua studi kasus mencatat bahwa kita sebaiknya tidak melupakan kemungkinan adanya MAC bila CD4 rendah, terutama pada kasus dengan demam – infeksi ini lebih sering menyebabkan demam dibandingkan TB dalam satu penelitian di Thailand.

Kelenjar yang bengkak sebaiknya sering disedot (*aspirated*) untuk menghindari letusan.

10. Manifestasi Neurologis. Walaupun studi kasus terkait masalah ini menarik, hampir semuanya melibatkan pengamatan CT dan MRI, yang kemungkinan tidak terjangkau di Indonesia. Dicatat bahwa meningitis kriptokokkus terjadi relatif sering. Infeksi ini dapat diidentifikasi relatif mudah dan murah dengan antigen dalam contoh darah dan dari sakit kepala pada bagian depan yang tidak pulih dengan penggunaan parasetamol.

11. IRIS (Sindrom Pemulihan Kekebalan). Dicatat bahwa belum ada definisi kasus IRIS, bahwa sindrom ini dapat mengambil dua bentuk (reaktivasi atau ‘*unmasking*’ - membuka topeng), dan tidak ada dasar bukti (*evidence base*) untuk penggunaan kortikosteroid; justru obat ini kadang kala dapat memperburuk masalah. IRIS umumnya terjadi dalam tiga bulan pertama setelah mulai ART, tetapi dapat membutuhkan sampai dua tahun.

12. Sunatan. Beberapa referensi pada bukti baru mengenai sifat pencegahan dari sunatan. Satu komentar yang menarik adalah bahwa ada beberapa bukti dari data retrospektif di Uganda yang memberi kesan bahwa daya menular laki-laki tersunat mungkin lebih rendah.

13. Obat Baru. Sekarang ada banyak keraguan apakah *CCR5 inhibitor* yang saat ini dalam perkembangan akan sampai ke pasar – hampir semuanya tampaknya gagal dalam uji coba klinis. Namun dua NNRTI (TMC-125 and TMC-278) yang efektif terhadap mutan resistan

menunjukkan harapan, walaupun sementara TMC-125 berhasil di AS, obat ini gagal dalam uji coba di Thailand.

14. Hepatitis Virus. Dicatat bahwa kejadian kematian akibat penyakit hati relatif rendah, dan tampaknya ART membantu untuk menstabilkan penyakit hati. Namun, ada bukti bahwa d4T kemungkinan mengakibatkan fibrosis. Hanya ada sedikit bukti bahwa 3TC dalam rejimen ART mempunyai pengaruh besar pada kelanjutan hepatitis B, tetapi belum ada penelitian mengenai dampak TDF pada Odha dengan koinfeksi HBV. Dicatat bahwa “mulai muncul bukti bahwa TDF dapat memberi perubahan besar pada HBV”, dengan tidak ditemukan munculnya kembali oleh virus akibat resistansi setelah tiga tahun.

15. ART untuk IDU. Diskusi mengenai topik ini terbatas. Namun dicatat bahwa “Kepatuhan di antara IDU lebih baik daripada dianggap oleh beberapa dokter.”

16. Peranan Protease Inhibitor. Menjadi jelas hampir tidak ada peranan untuk PI yang tidak di-boosted sekarang – nelfinavir jarang dibahas. Obat kita paling mungkin akan bertemu adalah lopinavir/r (Kaletra) dan saquinavir/r, walaupun mungkin yang lain akan muncul nanti. Obat ini memberikan hasil yang lebih baik, toksisitas kurang dan resistansi sangat jarang pada pasien yang belum memakai ART. Namun mereka masih menimbulkan komplikasi metabolisme, dan harus dipantau secara hati-hati. Satu keprihatinan adalah kombinasi ddI, TDF dan lopinavir/r sebagai rejimen lini kedua. Kombinasi ini sudah tidak disarankan lagi, walaupun masih sering dipakai, terutama karena masalah efek samping lebih berat akibat ddI. Dengan pemantauan secara hati-hati, masalah ini dapat diantisipasi dan dihindari. Masalah lain adalah bahwa lopinavir/r harus dipakai dengan makan, sementara ddI harus dipakai dengan perut kosong. Namun bila hal ini menimbulkan masalah kepatuhan, lebih baik memakai semuanya dengan makan daripada dosis salah satu dilupakan; dampak dari perubahan ini kemungkinan sangat kecil.

17. Efek Samping. Selain yang dibahas di atas, tekanan khusus diberikan pada asidosis laktik dan resistansi insulin. Asidosis laktik, walaupun jarang terjadi, dapat berkembang sangat cepat dan segera menjadi fatal, dan dokter harus selalu mempertimbangkan hal ini bila efek buruk dialami beberapa waktu setelah ART dimulai, terutama dengan d4T. Saya curiga beberapa kasus ‘kematian mendadak’ yang kita alami mungkin diakibatkan asidosis laktik yang tidak didiagnosis. Resistansi insulin lebih umum dengan PI, dan dapat menimbulkan masalah jantung.

Satu topik lain yang sering dibahas adalah lipodistrofi, sebuah masalah yang pasti akan meningkat di Indonesia. Sementara lipohipertofi (pertumbuhan lemak viskeral, mis. ‘punuk kerbau’) sering dibahas, ada bukti bahwa hal ini tidak lebih umum pada Odha (yang pakai ART atau tidak) dibandingkan orang HIV-negatif. Yang lebih memprihatinkan adalah lipoatrofi (kehilangan lemak, biasanya dari pipi dan lengan/kaki), dengan bukti bahwa ini diperburuk oleh d4T, kurang tekanan pada virus, dan usia lebih lanjut (PI tidak menimbulkan dampak dibandingkan dengan lipohipertofi). Walaupun hal ini dapat menghasilkan peningkatan pada trigliserida dan resistansi insulin, masalah yang jauh lebih besar adalah dampak psikologis, dengan pengaruh pada kepatuhan. Mengalihkan dari d4T ke AZT, atau (lebih baik) ABC atau TDF, atau pun ddI dapat membantu. Pengobatan dengan uridin ditunjukkan efektif dalam menumbuhkan kembali lemak.

18. Demensia. Masalah ini masih tetap ditemukan, dan justru menjadi lebih umum, dalam era ART, karena Odha cenderung tahan hidup lebih lama. Sampai saat ini belum ada terapi yang baik, tetapi menggantikan ARV dengan yang lebih efektif menembus sawar darah-otak dapat membantu.

19. Profilaksis Prapajanan (Pre-exposure Prophylaxis/PREP). Kami mendengar mengenai masalah yang dihadapi oleh uji coba klinis yang direncanakan dengan memakai tenofovir dalam

kelompok rentan (pekerja seks dan IDU), yang dipakai sekali sehari untuk mencegah infeksi HIV. Profilaksis macam ini sangat umum (malaria, TB, IO), jadi tidak jelas mengapa para ‘aktivis’ menolaknya. Ada kesepakatan bahwa kita harus berupaya lebih baik dalam hal menjelaskan logikanya. Tetapi kita juga sebaiknya tidak membatasi uji coba pada satu macam obat saja; hampir semua obat yang menghambat riwayat hidup HIV awal dapat efektif, dengan 3TC sebagai calon yang sangat baik karena toksisitasnya rendah. Namun PREP harus dibatasi pada orang yang diyakinkan HIV-negatif (bagaimana?), atau kita akan mendorong penularan dengan virus yang resistan terhadap obat yang dipakai untuk PREP. Secara ideal, kita sebaiknya mencadangkan satu golongan obat khusus untuk maksud ini.

20. Penghentian Pengobatan Sementara (*Structured Treatment Interruptions/STI*).

Presentasi ini didominasi oleh berita yang sangat baru bahwa uji coba klinis SMART dihentikan. Uji coba ini yang sangat besar melihat STI yang dikendalikan oleh jumlah CD4. Oleh karena kemiripan uji coba ini dengan uji coba lain yang berhasil (walaupun lebih kecil), tidak jelas mengapa uji coba SMART gagal, dan hal ini harus dievaluasi lagi. Hasil ini harus mengingatkan kita bahwa STI harus dibatasi pada sarana penelitian, dengan pemantauan yang ketat. STI jelas belum siap untuk dipakai ‘sehari-hari’ dalam praktek klinis biasa, dan orang yang memakai ART harus sangat hati-hati menghentikan terapinya secara sementara tanpa persetujuan penuh dan dukungan oleh dokter.

Chris W. Green, 22 January 2006