

Laporan Simposium Bangkok HIVNAT ke-11

Simposium Bangkok HIV HIV-NAT dilakukan setiap tahun pada bulan Januari. Pada 2008 Simposium ke-11 dilakukan, dan untuk ketiga kali, Babe untung dapat mengikutinya. Ini ada laporan Babe mengenai kesan utama, yang sebelumnya dilaporkan setiap hari ke milis Indonesia.

Hari pertama

1. Clinton Foundation. Simposium dibuka dengan presentasi oleh Dai Ellis, Direktur Drug Access Team Clinton Foundation HIV/AIDS Initiative (CHAI), dengan judul Forecast ARV Sedunia dan Akses pada ARV yang Terjangkau. Dasarnya CHAI ingin agar ada pasaran ARV yang sehat, dengan meningkatkan permintaan agar harga dapat dipotong, tetapi tetap ada untung buat produsen. Upaya ini diharapkan akan meningkatkan permintaan, dengan akibat harga dapat dipotong lagi dan seterusnya. Program CHAI mempunyai dua sisi: Program Akses terkait persediaan (yang bekerja sama dengan produsen) dan Operasi Negara terkait permintaan (yang bekerja sama dengan Program Nasional). CHAI juga berencana meluaskan program untuk melibatkan obat malaria dan obat untuk infeksi oportunistik.

Diperkirakan akan ada beberapa perkembangan dalam 1-2 tahun ke depan. Harga efavirenz yang terus menurun akan mendorong persediaan rejimen sekali sehari menjadi lebih mungkin, dengan harapan secepatnya tersedia rejimen satu pil sekali sehari seperti Atripla – versi generik kombinasi takaran tetap (*fixed dose combination* tenofovir/FDC/efavirenz) ini akan diluncurkan dalam beberapa bulan. 3TC tampaknya juga dapat dipakai sekali sehari, dan sama efektif dengan FTC, tetapi harga lebih murah. Harga tenofovir akan turun secara bermakna selama 2-3 tahun ke depan. Juga diharapkan pedoman akan menyetujui atazanavir/r (satu pil, tahan iklim panas) sebagai alternatif terhadap Kaletra/Aluvia, dengan harga 40-60% lebih murah.

Mengenai ARV baru, Raltegravir (integrase inhibitor) membutuhkan takaran tinggi, jadi harganya akan tetap mahal (300-600 dolar AS per tahun), dan karena itu tetap menjadi obat lini kedua. Tetapi NNRTI baru, ripivirine (TMC-278), yang efektif terhadap virus yang resistan terhadap nevirapine/efavirenz akan jauh lebih murah (25-60 dolar per tahun).

Sekarang 70-80% persediaan ARV di dunia dibuat oleh produsen generik. Upaya CHAI dan tekanan dari negara akan tetap menekan harga, sehingga untung produsen akan menjadi semakin tipis. Ada risiko hal ini akan mempengaruhi mutu: bila satu produsen memutuskan untuk mengutamakan harga dibanding mutu, apakah yang lain harus mengikuti? “Harus dicari cara agar pasaran dapat menjadi lebih sehat,” ujar Ellis.

2. Penggunaan kombinasi NRTI/NNRTI lini pertama. Dr. Andrew Hill menyatakan bahwa di negara berkembang, lini pertama umumnya mengandung AZT atau (lebih sering) d4T, sementara ARV ini jarang dipakai di negara maju. d4T masih ARV yang termurah, dan tidak ada alternatif terjangkau, apa lagi bila pasien mengalami anemia, yang membatasi penggunaan AZT. Sebagai contoh, harga tenofovir/3TC/Kaletra adalah lima kali lipat harga d4T/3TC/nevirapine di negara berkembang, tetapi tidak sampai 50% lebih mahal di negara maju. Lagi pula, lipoatrofi (kehilangan lemak dari pipi dan pantat) menyebabkan d4T hampir tidak pernah dipakai lagi di negara maju.

Dr. Hill membahas takaran untuk AZT. Sebetulnya AZT disetujui dengan takaran 250mg dua kali sehari, dan takaran ini dipakai secara baku di Thailand (mengapa tidak di Indonesia? Bingung!). Tetapi bukti mulai tersedia (termasuk dari uji coba dilakukan oleh HIVNAT) bahwa 200mg dua kali sehari sama manjur dengan 250/300mg. Dengan takaran ini, risiko anemia jauh lebih rendah dan harganya bisa lebih murah.

Sebagai unsur lain, efavirenz sebetulnya terbukti sedikit lebih manjur dengan nevirapine, dan juga ada penelitian yang menunjukkan bahwa kemanjuran efavirenz tetap sama dengan takaran 200mg atau 400mg sekali sehari (takaran yang baku adalah 600mg). Tetap ada masalah dengan NNRTI, karena resistansi sangat mudah timbul – satu mutasi cukup. Dari sisi itu, penggunaan PI diboost ritonavir lebih aman – agak jarang ada kegagalan terapi dengan PI diboost, dan mungkin harus dipertimbangkan PI sebagai lini pertama. Terkait dengan itu, juga ada kesempatan untuk mengurangi takaran lopinavir dan/atau ritonavir

dalam Kaletra/Aluvia. Diharapkan dapat dilakukan uji coba klinis yang membuktikan takaran lebih rendah ini.

Di antara kesimpulannya, Dr. Hill berpendapat bahwa tenofovir adalah pilihan yang lebih baik dibandingkan AZT atau d4T dalam rejimen lini pertama. Tetapi ada pendapat dari satu peserta bahwa d4T masih sangat cocok untuk dipakai pada awal terapi, apa lagi bila CD4 sangat rendah, karena murah dan mudah dipakai (jarang ada efek samping jangka pendek). Namun ada kesepakatan bahwa d4T harus diganti dengan AZT atau NRTI lain secepatnya setelah CD4 mulai pulih.

3. ART lini kedua di negara berkembang. Prof. Jens Lundgren mulai dengan pernyataan bahwa topik ini adalah 'evidence-free zone (bidang tanpa bukti)'. Dia juga menyatakan bahwa, setelah lini pertama dengan 2 NRTI dan 1 NNRTI, pengalihan pada lini kedua terdiri dari 1 PI/r dan 2 NRTI lain dapat dilakukan tanpa dibutuhkan tes resistansi, dengan hasilnya pasien dapat diselamatkan, asal hal ini dilakukan secara hati-hati. Saat pengalihan, harus ditentukan dulu apakah pasien dapat patuh (apakah kegagalan lini pertama karena kurang patuh?), harus ada tujuan untuk menekankan virus secara total (viral load tidak terdeteksi), serta dipakai ARV tanpa resistansi silang, dan termasuk sedikitnya dua ARV baru, dan sebaiknya tiga.

Masalahnya adalah bagaimana kita dapat menentukan kegagalan secara dini? Jumlah CD4 dapat tetap stabil, bahkan meningkat, walau viral load terdeteksi dan resistansi sudah mulai terbentuk. Kalau hal ini dibiarkan terus, jumlah mutasi yang resistan akan meningkat, sehingga virus menjadi sangat resistan terhadap semua NRTI yang tersedia. Sebetulnya pada saat viral load pertama kali melewati 400, kemungkinan sudah terbentuk resistansi terhadap nevirapine, 3TC dan d4T adalah 83%, 85% dan 26% berturut-turut, sementara bila ditunggu sampai terjadi dua peristiwa Stadium 3 (rata-rata lima tahun kemudian), kemungkinan hanya meningkat sedikit (90%, 90% dan 55% berturut-turut).

Dilaporkan bahwa pedoman WHO terbaru (yang saat ini dalam percetakan) akan membatalkan usulan sebelumnya untuk memakai tenofovir + ddi dalam lini kedua – rejimen ini dari awal sangat kontroversial, dan sekarang akhirnya dianggap sebagai tidak cocok oleh WHO. Pedoman baru akan menganjurkan dua alternatif untuk dasar NRTI pada lini kedua: tenofovir + 3TC (tetap, walau 3TC dipakai dalam lini pertama), atau ddi + abacavir. Penting perubahan ini dibahas dengan Depkes agar pedoman (dan rejimen yang disediakan) disesuaikan.

4. ARV baru. Jonathan Schapiro membahas perkembangan dua PI baru, yaitu tipranavir dan darunavir, serta NNRTI baru, etravirine (TMC-125). Tampaknya kedua PI baru lebih cocok sebagai 'deep salvage', buat orang yang resistan terhadap banyak ARV lain, dan tidak ada manfaat besar dibandingkan dengan Kaletra atau atazanavir dalam lini kedua. Etravirine ada manfaat karena efektif terhadap virus yang resistan terhadap NNRTI lain. Namun bila ada berbagai mutasi, atau setelah penggunaan nevirapine, mungkin kemanjurannya tidak begitu tinggi.

5. Golongan baru. Prof. David Cooper membahas dua golongan 'baru', yaitu fusion/entry inhibitor dan integrase inhibitor. "Jaman yang menarik, sepuluh tahun setelah HAART dimulai, dengan obat baru, dan pilihan baru yang menarik." Dia terutama membahas maraviroc (CCR5 inhibitor) dan raltegravir (integrase inhibitor). Sekali lagi, maraviroc tampaknya lebih cocok untuk 'deep salvage', tetapi raltegravir mempunyai beberapa keistimewaan, karena ARV ini bisa menekankan virus pada awal lebih cepat dibandingkan ARV lain. Namun sepertinya juga, obat ini lebih cocok untuk 'deep salvage'.

Mungkin tanggapan yang paling penting mengenai obat baru ini adalah bahwa sekarang tujuan 'deep salvage' dapat diubah dari hanya menahan kehidupan menjadi menekan virus sampai ke tingkat tidak terdeteksi, sama seperti tujuan terapi lini pertama.

6. Kapan mulai? Lektor Sean Emery mengangkat topik ini yang baru menjadi hangat di Indonesia. Baru ini pedoman AS dan Eropa diubah agar semua orang dengan CD4 di bawah 350 dianjurkan untuk mulai ART – sebelumnya, seperti pedoman WHO saat ini, hanya dapat dipertimbangkan untuk mulai dengan CD4 di bawah 350. Lagi pula, pedoman AS memberi kelonggaran untuk mempertimbangkan mulai lebih dini lagi dalam keadaan tertentu, termasuk perempuan hamil.

Mengapa ada perubahan ini? Walau masih belum ada uji coba klinis yang secara eksplisit mendukung ini, satu hasil dari analisis satu subkelompok uji coba SMART terhadap orang yang belum mulai ART

menunjukkan bahwa mereka yang menunda ART sampai CD4-nya 250 mengalami lebih banyak dampak buruk dibandingkan mereka yang langsung mulai.

Emery menyimpulkan bahwa manfaat dari ART lebih dini adalah: mengurangi risiko AIDS/penyakit parah non-AIDS; dan mengurangi penularan HIV. Sementara manfaat menunda ART adalah: mencadangkan obat untuk penggunaan saat benar-benar dibutuhkan; dan mengurangi biaya. Dia menganggap bahwa dengan obat yang ada sekarang, dan dengan obat baru yang dalam perkembangan, manfaat mulai lebih dini lebih besar daripada menunda, dan dia berharap pedoman WHO akan diubah menjadi lebih serupa dengan pedoman AS. Tetapi dia mengaku bahwa perubahan ini kemungkinan tidak akan terjadi kecuali ada data klinis untuk mendukungnya; dibutuhkan lebih banyak penelitian, terutama di negara berkembang yang menyediakan dasar bukti. Dan sekali lagi, perubahan yang dibahas tidak sangat besar: CD4 350 tetap batas; hanya diusulkan untuk mulai di bawah 350, dibandingkan dipertimbangkan untuk mulai di pedoman saat ini.

7. Tenofovir. Ada sesi sambil makan siang, yang didukung oleh Gilead, untuk membahas penggunaan tenofovir, dengan presentasi oleh Prof. Andrew Carr dan Lektor Somnuek Sungkanuprurph. Sebagian dari presentasi ini diarahkan untuk menyamankan peserta mengenai efek samping tenofovir, yaitu nefrotoksisitas dan masalah tulang. Mengenai masalah ginjal, dianjurkan diukur GFR pada awal dan bila tinggi, mempertimbangkan pilihan lain, terus mengukur lagi setiap tiga bulan, dengan pemantauan lebih ketat pada pasien dengan faktor risiko lain. Mengenai masalah tulang, walau satu uji coba menunjukkan penurunan pada kepadatan tulang, tidak ada kasus patah tulang akibat tenofovir.

Satu manfaat tenofovir adalah obat ini tidak menimbulkan lipoatrofi, dan menjadi satu pilihan untuk mengganti d4T atau AZT pada orang yang mengalami efek samping ini. Namun walau ada peningkatan dalam lemak pada pasien ex-d4T dengan lipoatrofi, hasilnya tidak begitu memuaskan. Seperti dibilang, “lebih baik menghindari d4T pada awal.”

8. Studi kasus. Sesi setelah makan siang mempresentasi beberapa studi kasus. Pada setiap langkah, peserta diminta memilih satu dari beberapa jawaban pilihan pada pertanyaan, dengan memakai alat ‘voting’ elektronik. Kasus termasuk koinfeksi TB, pengalihan ARV setelah terapi gagal (dengan membahas berbagai mutasi yang muncul), penanganan lipoatrofi, masalah kulit, dan beberapa topik lain. Sesi menarik, tetapi walau jawabannya anonim dengan alat voting, tetap sulit mendorong mayoritas peserta untuk menyampaikan pendapatnya. Mungkin pantas, karena (misalnya) 30% yang menjawab menganjurkan untuk memberi ART dengan PI pada pasien yang menerima terapi TB dengan rifampisin!

Hari kedua

1. Peran pemantauan laboratorium dalam menahan program pengobatan HIV. Sesi pertama hari ini disampaikan oleh Rober Oerlichs dari World Bank. Fokus utama ada pada tes CD4 dan viral load yang lebih murah/terjangkau. Tes CD4 “bukan hanya efektif-biaya, tetapi esensial” agar terapi lini pertama dapat ditahan untuk jangka panjang, yang akan menghemat pendanaan untuk rejimen lini kedua yang akan tetap lebih mahal. Diperkirakan pada sekitar 2012, biaya untuk terapi lini kedua akan menjadi tiga perempat biaya total untuk ART di dunia.

Dia menggambarkan beberapa alternatif yang lebih murah dan lebih praktis untuk mengukur CD4 dan viral load. Satu alat tes CD4 dapat diangkat naik mobil dan memberi hasil dalam delapan menit. Untuk tes viral load ada kit yang mengandung semua yang dibutuhkan untuk 30 tes, dan menghindari kontaminasi, yang adalah tantangan besar dalam ukuran viral load. Namun tetap ada tantangan dengan mengendalikan mutu; dengan alat disebarkan semakin luas, bagaimana kita dapat menjamin mutu. Selain itu ada masalah dengan penyediaan sumber daya manusia yang terlatih dan ditahan, dalam keadaan (seperti Indonesia) dengan kekurangan petugas layanan kesehatan, termasuk dalam manajemen laboratorium. Juga dibutuhkan sistem untuk mengirim sampel ke lab dan mengembalikan hasilnya pada dokter dan pasien.

Kesimpulannya: laboratorium memainkan peranan yang penting dalam peluasan dan pertahanan pengobatan; kekurangan kapasitas laboratorium mencerminkan masalah dalam sistem kesehatan secara keseluruhan; pilihan teknologi tes adalah luas dan harus dituntun oleh pertimbangan program yang luas; dan manajemen mutu harus dipadukan tetapi menjadi kian sulit dengan desentralisasi.

2. XDR-TB. Sesi ini, yang sangat mengerikan, disampaikan oleh Dr. Anton Pozniak. TB yang resistan terhadap obat adalah masalah yang dibuat oleh manusia. TB yang resistan terhadap isoniazid dan rifampisin (didefinisi sebagai MDR-TB) pertama diketahui pada 1990; sekarang diperkirakan 424.000 kasus di seluruh dunia, dan 116.000 kematian setiap tahun. MDR- TB lebih gawat untuk Odha, sulit dan mahal diobati, dan sering pilihan obat harus dikhususkan pada kasus. Sementara XDR-TB (MDR-TB yang juga resistan terhadap satu fluorokwinolon dan sedikitnya satu dari tiga obat suntik lini kedua. XDR-TB muncul pertama di Afrika Selatan (KwaZulu Natal/KZN) pada 2006. XDR-TB disebarkan dalam sarana medis, sering menularkan Odha, sering kali yang juga petugas kesehatan (terutama perawat) dan penderita umumnya tidak pernah mengalami TB “biasa”. Dasarnya XDR-TB tidak dapat diobati dan kebanyakan penderita meninggal dalam hitungan hari.

Ada kesan bahwa kebijakan DOTS memainkan peranan dalam evolusi XDR-TB, karena strategi untuk mengobati semua pasien didiagnosis TB dengan rejimen yang sama tanpa menentukan apakah TB-nya rentan terhadap obat (melakukan ‘drug susceptibility testing’) menjamin TB yang resistan akan menjadi semakin resistan dan ganas. Namun DOTS tetap adalah strategi yang paling baik untuk menghadapi epidemi TB. Ada beberapa faktor yang bertanggung jawab, termasuk program pengendalian TB yang kurang memadai; ketidakpatuhan terhadap terapi; pengendalian infeksi yang tidak efektif; koinfeksi HIV; dokter yang tidak curiga ada HIV dan atau TB; dan komunikasi yang buruk antara lab dan dokter – hasil tes biakan bakteri sering tidak disampaikan ke dokter karena pasien sudah meninggal.

Bila ada kejangkitan XDR-TB dalam suatu rumah sakit, hal ini menjadi malapetaka. Upaya untuk mengendalikannya sangat mahal, mempengaruhi reputasi dan membutuhkan banyak waktu.

Kesimpulan: Kita harus lebih memperhatikan perkembangan MDR-TB dan XDR- TB. Masalah ini hanya dapat dikendalikan dengan drug susceptibility test.

3. Koinfeksi HIV/HCV. Lektor Greg Dore menanyakan apakah masalah ini adalah prioritas kesehatan masyarakat. Saat ini, koinfeksi HIV dengan virus hepatitis C belum dianggap penting, serta dianggap terlalu mahal dan rumit untuk dihadapi. Namun dengan Odha bertahan hidup semakin lama, semakin banyak mulai meninggal dengan penyakit hati stadium akhir (ESLD). Namun beban HCV semakin berat dengan jumlah CD4 semakin rendah. Jadi tindakan pertama sering kali adalah untuk memulihkan sistem kekebalan tubuh dengan ART.

Untuk dimasukkan dalam konteks, walau proporsi kematian akibat HCV meningkat dalam beberapa tahun terakhir, hal ini sebagian terjadi karena kematian akibat AIDS menurun tajam. Sebetulnya juga ada penurunan yang cukup tajam dalam kematian akibat ESLD sejak ada ART. Lagi pula, tidak ada tanda bahwa toksisitas hati akibat ARV meningkatkan kematian.

Terapi HCV dapat efektif, bahkan dengan koinfeksi HIV. Namun hasilnya jauh dari sempurna, apa lagi dengan genotipe 1/4 dan bila viral load HCV tinggi. HIV lebih lanjut dapat meningkatkan viral load HCV. Sebelum diobati HCV, dianjurkan: melakukan biopsi hati bila ALT tinggi; mengukur viral load dan genotipe; sebaiknya memulihkan fungsi kekebalan (dengan ART) bila CD4 di bawah 350 (dan jangan mulai dengan CD4 di bawah 100); dan menunda terapi bila ALT tetap normal, atau biopsi menunjukkan penyakit hati awal.

Sangat dibutuhkan advokasi agar harga tes dan terapi menurun serupa dengan yang sudah terjadi pada ART dalam tahun-tahun terakhir. Ada pertanyaan apakah interferon biasa (non-pegilasi) yang jauh lebih murah adalah alternatif yang lebih terjangkau untuk negara berkembang. Diperkirakan mungkin bisa dicoba untuk genotipe 1, tetapi mungkin dibutuhkan uji coba untuk memberi dasar bukti.

4. HIV dan kehamilan. Dr. Lynne Mofenson membahas masalah pencegahan penularan HIV dari ibu-ke-bayi (PMTCT). Di antara yang menarik (untuk saya) adalah usulan untuk mengulangi tes HIV pada triwulan ke-3, bila baru dilakukan pada awal kehamilan – bila tidak diulang, serokonversi dalam kehamilan tidak akan ditemukan.

Kebanyakan penularan pada janin (25-35% penularan) terjadi pada akhir kehamilan, setelah minggu ke-28. Jadi AZT (atau ART bila ibu memenuhi kriteria) sebaiknya dimulai paling lambat pada minggu ke-28. Bila setelah saat ini, jelas penularan yang sudah terjadi tidak dapat dihindari.

Yang juga menarik adalah bahwa ARV yang dipakai oleh ibu sebelum melahirkan berperan bukan hanya untuk mencegah penularan dalam kandungan, tetapi juga sebagai profilaksis prapajanan untuk mencegah penularan saat lahir. Lagi pula, profilaksis pada ibu saat melahirkan tanpa profilaksis pascapajanan pada bayi sama sekali tidak efektif.

Penggunaan ART pada ibu dapat terpengaruh oleh kontraindikasi untuk memberikan nevirapine pada perempuan dengan CD4 di atas 250. Namun penelitian di Thailand menunjukkan bahwa ambang sebetulnya adalah 350, jadi kemungkinan ART dengan nevirapine dapat diberikan pada semua perempuan yang memenuhi kriteria.

Akhirnya dibahas bahwa bedah sesar hanya diindikasikan bila viral load ibu lebih dari 1000 pada saat melahirkan. Jadi mungkin adalah efektif-biaya untuk melakukan tes viral load pada minggu ke-28 (sesuai pedoman AS), sedikitnya pada ibu yang memakai ARV, dan hanya menganjurkan seksio bila hasilnya di atas angka ini.

5. Penatalaksanaan infeksi HIV pediatrik. Dr. Thanyawee membahas penggunaan ART pada bayi/anak serta imunisasi untuk bayi dilahirkan oleh ibu HIV-positif. Kapan mulai ART menjadi masa yang lebih hangat daripada untuk orang dewasa, sebagai hasil dari uji coba CHER di Afrika Selatan, yang dibatasi oleh Data Safety Monitoring Board (DSMB) karena kelompok terapi tertunda jelas mendapatkan hasil yang lebih buruk dibandingkan kelompok bayi yang langsung (otomatis) mulai ART. Kelompok ART tertunda baru mulai ART bila CD4% menurun di bawah 20% atau terjadi peristiwa klinis. Kematian di kelompok ini ternyata 16% dibandingkan 4% pada kelompok yang langsung mulai ART.

Ada beberapa masalah yang harus dipertimbangkan berdasarkan uji coba CHER: bagaimana bayi dapat didiagnosis lebih dini (tes viral load pada usia enam minggu); terapi untuk berapa lama (berhenti pada usai 1 atau 2 tahun, atau diteruskan?); dan apakah rejimen yang paling cocok untuk bayi yang terpajan nevirapine dalam upaya PMTCT. Ada penelitian yang menunjukkan bahwa hanya 23% bayi yang terpajan pada nevirapine itu mencapai viral load pada 12 bulan, dibandingkan 91% bayi yang tidak terpajan – sangat berbeda dengan keadaan pada ibu yang terpajan nevirapine dalam PMTCT. Namun hal ini tidak hanya masalah ART; dukungan gizi pada anak juga dibutuhkan.

Rejimen lini pertama untuk anak sama seperti untuk orang dewasa. GPO akan membuat pil kombinasi takaran tetap (FDC) d4T/3TC/nevirapine 7:30:50mg, serupa dengan Triomune Baby dari Cipla, yang sedikit berbeda mengandung takaran 6:30:50 (tidak jelas mengapa GPO pilih takaran d4T lebih tinggi, apa lagi dengan adanya cenderung untuk mengurangi takaran d4T). Untuk anak yang lebih tua (di atas 3 tahun), ada keberhasilan lebih baik dengan ART mengandung efavirenz, dengan 83% kohort di Thailand mencapai viral load tidak terdeteksi pada 192 minggu dibandingkan 61% dengan nevirapine.

Rejimen lini kedua untuk anak lebih rumit. Obat yang disetujui untuk anak terbatas, dan hanya ada sedikit data mengenai kemanjuran PI pada anak yang gagal dengan rejimen mengandung NNRTI. Namun ada satu uji coba sedang dilakukan di Thailand yang memakai PI, 72% Kaletra, 28% indinavir/r. Lebih dari 78% peserta mencapai viral load di bawah 50 pada minggu ke-48.

Terkait imunisasi, WHO sekarang menganjurkan “BCG sebaiknya tidak dipakai pada anak diketahui terinfeksi HIV”, dan mendesak dilakukan pemantauan lebih ketat terhadap dampak buruk dari BCG. Namun untuk kebanyakan anak yang terpajan HIV (terlahir oleh ibu HIV-positif), infeksi HIV baru dapat ditentukan setelah BCG diberikan. Jadi secara praktis, tidak ada perbedaan, tetapi pemantauan lebih ketat memang masuk akal.

WHO juga mengajurkan vaksin konjugat pneumokokal harus menjadi prioritas pada anak dengan U5MR di atas 50 per 1000 lahir hidup. Lagi pula, mungkin dibutuhkan revaksinasi untuk vaksinasi lain.

6. Meningkatkan akses pada ART di India. Dr. N. Kumarasamy dari YRG membahas sejarah akses pada ART di India. Walau ada berbagai produsen ARV di India, ART hanya tersedia luas dalam negeri dengan harga gratis pada April 2004, melalui 137 pusat ART pemerintah. Saat ini 118.000 Odha mendapatkan ART melalui 137 pusat ini – YRG sendiri melayani 5000 pada satu klinik. Tidak ada kesempatan untuk menanyakan bagaimana India (yang memang negara besar sekali) dapat begitu berhasil meningkatkan akses dengan hanya 137 pusat, sementara kita hanya melayani 5000 orang melalui 237 pusat.

Walau banyak Odha di India mengaku ada masalah stigma dalam keluarga, 90% menetapkan anggota keluarga sebagai pendukung pengobatan, Pendukung keluarga ini wajib mengikuti Odha untuk mendapatkan konseling intensif sebelum ART dimulai.

7. Protease inhibitor baru. Ada sesi sambil makan siang oleh Janssen- Cilag yang membahas PI baru, terutama darunavir. Darunavir sudah dibahas kemarin, dan tidak ada banyak yang baru yang ada kaitan dengan kita di Indonesia: obat ini masih mahal, dan paling tersedia untuk kita 2-3 tahun lagi. Yang jelas, PI ini tidak lebih unggul dalam kemanjuran dengan efavirenz. Bedanya, bila terapi dengan efavirenz gagal, resistansi terhadap berbagai macam obat dapat muncul; bila terapi dengan PI diboost ritonavir gagal, resistansi terhadap PI lain agak jarang muncul.

Lokakarya Pengelolaan Infeksi HIV pada Anak

Pada hari kedua, tim kami pisah kelas untuk sesi paralel dan Caoline mengikuti kelas lokakarya “HIV pada anak”. Berikut beberapa poin penting yang disediakan oleh Caroline dari sesi tersebut:

- Monitoring viral load (VL) secara rutin akan mendeteksi kegagalan virologis dan memperbaiki hasil dari pengobatan lini kedua.
- Mendaur ulang 2NRTI+IPI (terutama lopinavir/r) akan membuat kita mencapai kesuksesan virologis pada sebagian besar kegagalan dini.
- Obat golongan PI yang diboost ganda (saquinavir/lopinavir/ritonavir) memicu kepada penekanan VL secara bermakna kepada anak. Hal ini juga disertai dengan kepatuhan yang tinggi.
- Tantangan pemberian ART pada bayi: sistem imunitas yang belum berkembang, viral load yang tinggi, sangat sulit bagi anak untuk mengkonsumsi beberapa pil (setiap hari), rasa obat yang tidak ‘bersahabat’, perubahan dinamis dari sistem tubuh bayi sehingga menyebabkan farmakokinetis yang selalu berubah-ubah. Dan semua yang disebutkan menyebabkan penekanan virus yang lebih buruk. Hanya 50-70% anak bisa mencapai VL yang tidak terdeteksi.
- Rejimen yang memakai nevirapine adalah yang paling realistis dipakai pada anak di negara berkembang. Sekarang ini sudah ada kombinasi dosis tetap (*fixed dose combination*) dari d4T+3TC+NVP dengan merk dagang GPO-VIR dan Triomune. Thailand belum mempunyai formula ini untuk anak tetapi mereka memakai pemotong pil untuk membelah obat.
- Ada beberapa rekomendasi rejimen untuk bayi: AS (2006): 2NRTI+ LPV/r atau 2NRTI+NVP. Eropa (2004): 2NRTI + LPV/r (atau NFV) atau 2NRTI + NVP. WHO (2006): AZT (atau d4T) + 3TC + NVP, ABC + 3TC + NVP.
- Penelitian CHER membuktikan bahwa: ARV yang dimulai pada pada bayi berusia 12 minggu akan mengurangi angka kematian sampai 75% daripada memulai ARV sampai bayi mencapai “standar” yang sudah ditetapkan. Hasil yang relevan untuk inisiasi ARV pada usia yang lebih tua (lebih dari 12 bulan), dengan risiko kematian yang lebih rendah belum diketahui.
- Sekarang sudah bisa dilakukan prosedur pengambilan darah untuk PCR dengan memakai teknik *Dried Blood Spot* (DBS). Proses ini memakan waktu 2-3 minggu mulai dari pengumpulan sampai pada pelaporan hasil di rumah sakit.
- Walaupun tes PCR sudah dilakukan, dengan hasil negatif ataupun positif, bayi tetap harus dites antibodi untuk mengkonfirmasi ulang pada usia 18 bulan.

Hari terakhir

1. Epidemiologi HIV di wilayah Asia-Pasifik. Sesi ini, disampaikan oleh Frits Van Griensven, terutama membahas masalah HIV di antara laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) termasuk pekerja seks laki-laki (PSL), di Bangkok. Walau prevalensi HIV di antara kelompok lain (pengguna narkoba suntikan, pekerja seks perempuan) mulai menurun, prevalensi di kelompok ini terus meningkat, dari 17% pada 2003 menjadi 30% pada 2007. Pada LSL berusia di atas 29 tahun, prevalensi menjadi hampir 40%, sebagian kemungkinan karena mereka lebih menjangkau terapi sehingga tahan hidup lebih lama. Tetapi prevalensi di antara LSL berusia 22 tahun ke bawah juga meningkat, dari 13% pada 2003 menjadi 22% tahun lalu. Dan pada PSL di jalan, prevalensi menjadi 36% tahun lalu.

Apakah intervensi yang cocok untuk kelompok ini? Komunikasi perubahan perilaku (BCC) sendiri jelas tidak cukup. Jadi dibentuk satu penelitian untuk menjangkau kelompok ini, pertama untuk memperoleh data yang dapat dipakai untuk membentuk intervensi. Ternyata penelitian ini, yang berdasarkan satu

klirik di tengah kota Bangkok, yang baru mulai tahun lalu, juga memberi dampak besar, karena untuk pertama kali, kelompok ini terjangkau dan dirasakan dihargai. Namun belum jelas apakah ada intervensi yang akan lebih berhasil; mungkin profilaksis prapajanan (lihat laporan sesi terakhir di bawah)?

2. Sindrom pemulihan kekebalan. Prof. Martin French sekali lagi menyampaikan sesi ini – kami untung karena beliau adalah yang pertama meneliti sindrom ini, yang biasa disebut sebagai IRIS atau IRD, terhadap penerima monoterapi AZT pada 1990. Sejak itu, banyak menjadi lebih jelas, tetapi sepertinya topik menjadi semakin rumit!

IRIS terjadi dengan dua manifestasi: ‘unmasking’ (berkembangnya infeksi aktif yang sebelumnya subklinis) yang terjadi pada awal penggunaan ART (dalam tiga bulan pertama); dan ‘late’ (lamban), yang terjadi 3-24 bulan setelah mulai ART, biasanya akibat patogen yang sudah mati atau sisa antigen dari infeksi sebelumnya. Unmasking sering melibatkan mikobakteria (biasanya TB, tetapi juga bisa MAC, BCG, dan kusta), kriptokokus (meningitis), dan berbagai virus termasuk CMV, HSV, PML, KS, dan HBV/HCV. Dengan virus hepatitis, IRIS sering mengakibatkan ‘flare’ (peningkatan tiba-tiba pada ALT, yang mungkin sering salah dianggap sebagai efek samping ARV. Infeksi oportunistik (IO) ini sebaiknya diobati (kembali) seperti biasa.

Yang lamban bisa juga melibatkan CMV dan kriptokokus, tetapi karena disebabkan oleh patogen mati, tidak ada manfaat mengobati manifestasi ini (mis. uveitis CMV atau meningitis aseptis) dengan obat melawan IO tersebut, walau ada yang dapat menimbulkan angka kematian yang tinggi.

Kurang lebih 20% pasien yang mulai ART akan mengalami IRIS. Angkanya paling tinggi bila ada banyak IO dan ART dimulai dengan jumlah CD4 yang sangat rendah. Yang sering dianggap kasus TB yang baru setelah mulai ART sebetulnya sering adalah ‘unmasking’ TB yang ada sebelumnya.

Faktor risiko untuk IRIS terkait mikobakteria atau kriptokokus adalah infeksi diseminata sebelum ART, ART dimulai segera setelah IO diobati, dan jumlah CD4 yang rendah. Tidak jelas apakah peningkatan cepat pada CD4 atau penurunan cepat pada viral load terlibat – kemungkinan tidak. Risiko IRIS terkait TB paling tinggi bila terapi TB dimulai dalam 30 hari setelah OAT. Jadi apakah ada manfaat menunggu lebih dari 2-3 minggu (jangka waktu yang dianjurkan pada pedoman saat ini), mungkin sedikitnya 30-60 hari? Belum jelas!

Penangan IRIS yang dianjurkan tidak berubah: obat antimikroba bila infeksi aktif; teruskan ART asal pasien tidak menjadi terlalu sakit; dan penggunaan terapi antiradang, mis. kortikosteroid, bila dibutuhkan.

3. Penyakit kardiovaskular, diabetes dan penyakit ginjal. Sesi ini disampaikan oleh Prof. Andrew Carr, Menurut Carr, walau penyakit kardiovaskular (CVD) sering dianggap sebagai efek samping PI, sebetulnya risiko terhadap CVD untuk kebanyakan Odha jauh lebih tinggi dari faktor risiko tradisional, terutama meroko, tetapi juga pola hidup kurang sehat lain. Rasio kolesterol total:HDL adalah prediktor yang paling kuat untuk kematian akibat CVD, pada semua kelompok usia dan sama untuk perempuan dan laki-laki.

Walau ART berdampak pada kematian akibat CVD, berhenti ART ternyata meningkatkan risiko kematian, seperti dilihat pada penelitian SMART. Ada beberapa alasan yang diperkirakan, di antaranya karena setiap kali mulai ART lagi setelah berhenti, kolesterol total:HDL meningkat, dengan demikian meningkatkan risiko.

Alat prediksi risiko CVD yang baku, yaitu Framingham Equation, tetap berlaku untuk Odha yang memakai ART, jadi sebaiknya dipakai setiap tahun.

Mengenai masalah ginjal, kreatinin serum tidak efektif untuk pemantauan; yang paling efektif adalah MDRD (estimasi GFR/eGFR). Saya agak bingung dengan ini (karena belum belajar mengenai masalah ginjal), tetapi diusulkan dilakukan eGFR pada semua Odha pengguna ART setiap tiga bulan. Mungkin ada yang dapat menjelaskan apakah ini terjangkau dan praktis di Indonesia?

4. Interaksi obat. Menurut Lektor David Burger, relevansi klinis interaksi sering tidak jelas, walau secara teoretis seharusnya ada dampak besar, dengan meningkatkan toksisitas dan mengurangi kemanjuran. Dasar bukti terbatas, karena sulit diteliti, kebanyakan informasi berasal dari laporan kasus, dan etiket obat sering tidak benar. Jadi konsultasi dengan pakar sering dibutuhkan.

Dia mencontohkan tiga interaksi yang sering dibahas: 1) rifabutin dengan CYP450 inhibitor/inducer; rekomendasi adalah untuk menyesuaikan takaran rifabutin, tetapi dalam dunia nyata, hanya 14% dokter menyesuaikan, dan tidak ada perbedaan dalam hasil. 2) nevirapine dengan PI: rekomendasi meningkatkan takaran PI, namun hanya 55% dokter menyesuaikan, dan tidak ada perbedaan pada hasil. 3) efavirenz dengan PI: sekali lagi rekomendasi adalah untuk meningkatkan takaran PI, yang dilakukan oleh 65% dokter. Dalam kasus ini, pasien yang menerima takaran PI lebih tinggi mencapai hasil yang lebih baik.

Ada beberapa kasus serupa, tetapi yang paling relevan buat kita mungkin adalah interaksi antara NNRTI dengan rifampisin. Walau ada usulan untuk meningkatkan takaran efavirenz menjadi 800mg dengan rifampisin, penelitian di Thailand menunjukkan bahwa takaran baku adalah efektif. Dengan nevirapine, keadaan tidak begitu jelas. Penelitian kohort menunjukkan tanggapannya adalah cukup dengan takaran baku. Masalahnya, bila takaran nevirapine ditingkatkan menjadi 600mg, efek samping ruam meningkat tajam, dan tanggapan hampir sama. Jadi bila tidak ada alternatif, sebaiknya memakai nevirapine dengan takaran baku, tetapi kalau bisa, lebih baik pakai efavirenz.

Ditekankan lagi bahwa interaksi obat tetap penting, dan dokter harus tahu semua obat, termasuk obat tanpa resep dan juga jamu, yang dipakai oleh pasien. Menurut Burger, sebaiknya jangan ambil risiko memakai jamu, karena hampir tidak ada penelitian atau laporan mengenai interaksi. Tetapi bila pasien tetap ingin memakai jamu, dokter harus terima, harus memantau secara hati-hati, harus mendokumentasikannya, coba menentukan apakah ada pengaruh dan melaporkan hasil agar meningkatkan jumlah laporan yang dapat dipakai oleh dokter lain.

5. Tes resistansi. Sesi ini, yang disampaikan oleh Dr. Daniel Kuritzkes, membahas tiga alternatif untuk menentukan resistansi: genotipe, fenotipe dan fenotipe virtual. Topik ini sangat rumit, dan saat ini tidak begitu relevan di Indonesia. Yang penting kita tahu bahwa tes resistansi hanya dapat dilakukan bila viral load lebih dari 500-1000, dan hasilnya sulit ditafsirkan. Hasil dari tes baku hanya akan menunjukkan mutasi yang ada dengan jumlah besar; mutasi minoritas tidak akan ditemukan.

Seperti dibahas dalam sesi lain, sudah waktu dokter di negara berkembang mulai memakai tes resistansi, sedikitnya di rumah sakit besar. agar dapat mengerti keterbatasannya, dan mulai menjadi lebih nyaman untuk memakai hasilnya.

6. Pencegahan. Sesi ini dari Prof. Joop Lange sedikit mengecewakan. Sebetulnya, isinya tidak jauh berbeda dengan presentasinya dua tahun yang lalu. Sebagian ini karena teknologi pencegahan tidak banyak berkembang dalam dua tahun terakhir, malah sebagian mundur. Perkembangan dengan vaksin dan mikrobisida sangat lambat, hanya mungkin diaphragm menunjukkan sedikit harapan. Kita masih menunggu hasil yang jelas dari kelima uji coba klinis yang memakai tenofovir untuk profilaksis prapajanan (PrPP). Percobaan dengan monyet menunjukkan keberhasilan, tetapi yang paling efektif adalah tenofovir dan FTC yang disuntik (walau dianggap mungkin versi oral tidak efektif karena sulit memberi pil pada monyet).

Tampaknya kita akan tergantung pada kondom untuk beberapa tahun lagi...

Komentar umum

Kesan dari simposium ini baik sekali, tetap sangat praktis, dan relevan pada keadaan kita. Hanya keterlibatan oleh peserta masih agak kurang, walau sebagian adalah karena waktu untuk tanya-jawab sangat terbatas, bahkan sering tidak ada. Juga saya rasa kadang kala slide terlalu rumit dan ramai sehingga sulit menangkap isi yang paling penting. Tetapi walau begitu, biasanya kesimpulan atau ringkasan akhir membantu cari makna yang paling penting.

Babe, 19 Januari 2008