

# HATIP 107: Pemantauan klinis sama efektif dengan jumlah CD4 atau viral load untuk memutuskan kapan beralih ke ART lini ke-2 di negara miskin

Oleh: Keith Alcorn, 30 April 2008

## ***Penelitian model memberi kesan bahwa 60% bertahan hidup setelah 20 tahun dengan akses pada satu rejimen lini kedua***

Beralih ke terapi antiretroviral (ART) lini kedua waktu Odha di rangkaian terbatas sumber daya mengembangkan gejala baru hampir sama efektif dalam memperpanjang ketahanan hidup seperti hasil tes CD4 atau viral load. Hal ini menurut penelitian model matematika yang diterbitkan di jurnal The Lancet.

Hasil ini bertentangan dengan hasil dari penelitian Home Based AIDS Care (HBAC) di Uganda, yang menemukan bahwa, dalam penelitian yang dilakukan secara acak, orang yang hanya menerima pemantauan klinis berisiko lebih tinggi terhadap peristiwa terdefinisi AIDS yang baru atau kematian dibandingkan pasien yang dipantau dengan jumlah CD4.

Pada tajuk rencana bersama, David Moore dari British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS dan Jonathan Mermin, salah satu peneliti utama di penelitian HBAC, mencatat bahwa penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memastikan kapan pemantauan laboratorium paling berguna.

Masalah pemantauan laboratorium dan kapan beralih rejimen ART di rangkaian terbatas sumber daya ditinjau secara dalam di [HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan](#).

## **Pemantauan laboratorium ART**

Pada dunia yang ideal, semua pasien yang menerima ART akan melakukan tes viral load secara berkala untuk mendeteksi peningkatan pada viral load di atas 50, batas pengukuran tes yang umumnya dipakai.

Namun, tes viral load adalah mahal dan membutuhkan laboratorium khusus dengan staf yang sangat terlatih. Di luar negara-negara di Afrika sub-Sahara dan Asia hanya sedikit laboratorium dan beberapa universitas rujukan dapat menyediakan tes viral load untuk orang yang memakai ART.

Jumlah CD4 mungkin lebih mudah diukur, dan pedoman WHO berpendapat bahwa jumlah CD4 menurun sebanyak 50% dari jumlah tertinggi sebelumnya atau sepertiga penurunan dari enam bulan sebelumnya, harus dipertimbangkan sebagai pemicu untuk mengganti pengobatan.

Tetapi bahkan tes CD4 tidak terjangkau di banyak klinik, dan sampai tes CD4 dan viral load tersedia dengan harga yang lebih murah, gejala klinis adalah satu-satunya indikator yang tersedia di banyak rangkaian terbatas sumber daya untuk menentukan kapan harus beralih ke pengobatan lini kedua.

Beberapa dokter dan pembuat kebijakan merasa was-was untuk mengembangkan akses pengobatan antiretroviral (ART) tanpa tes laboratorium, khawatir bahwa pasien akan mengembangkan resistansi terhadap obat karena masa replikasi virus yang berlanjut setelah virus muncul kembali. Hal ini dapat mengakibatkan penularan virus yang resistan terhadap obat dan tanggapan yang buruk terhadap terapi lini kedua, apabila hanya ada sedikit pilihan obat yang tersedia sebagai pengobatan lini kedua.

Para peneliti di Royal Free dan University College Medical School di London, London School of Hygiene, Universitas Copenhagen dan WHO mengembangkan model matematika berdasarkan simulasi data pasien untuk meneliti dampak jangka panjang terhadap berbagai jenis pemantauan pengobatan.

Pada awal diasumsikan bahwa 58% pasien adalah perempuan, usia rata-rata 30 tahun, median jumlah CD4 66, median viral load 250.000, 32% mempunyai riwayat TB dan semuanya pernah didiagnosis dengan penyakit WHO stadium 4 (AIDS). Tiga belas persen pernah memakai nevirapine dosis tunggal untuk mencegah penularan dari ibu-ke-bayi (PMTCT).

Asumsi ini berdasarkan data dari kohort yang sudah ada.

Setelah pasien memulai pengobatan, kelanjutan ke pengobatan lini kedua kemudian diatur berdasarkan perbandingan antara viral load pada awal, kepatuhan dan jumlah ARV yang aktif dalam rejimen. Model

ini juga menggabungkan peningkatan risiko mortalitas yang tidak terkait HIV di rangkaian terbatas sumber daya.

Faktor pada model tersebut kemudian diprogram berdasarkan data dari rangkaian terbatas sumber daya, yang dikumpulkan dari data metaanalisis terhadap hasil pengobatan dan kepatuhan di Afrika sub-Sahara, Brasil dan Asia Tenggara.

Pemantauan pengobatan dilakukan setiap enam bulan pada model ini, dan pasien dialihkan apabila:

- Viral load naik kembali menjadi di atas 500 atau 10.000 setelah memakai ART terus-menerus sedikitnya selama enam bulan.
- Jumlah CD4 menurun sebanyak 50% dari jumlah tertinggi atau 33% selama enam bulan terakhir (setelah melakukan tes konfirmasi), dan pada kedua kasus menurun menjadi di bawah 200 yang terjadi paling sedikit sembilan bulan setelah mulai pengobatan.
- Satu peristiwa WHO stadium 3 atau 4 yang baru, atau dua peristiwa WHO stadium 3 yang terjadi setelah paling sedikit enam bulan setelah mulai pengobatan.

Kegagalan virologis (viral load di atas 500) terdeteksi pada 16% pasien setelah tahun pertama, 28% setelah tahun ke-5, 37% setelah tahun ke-10 dan 51% setelah tahun ke-20. Delapan puluh tujuh persen dari yang mengalami kegagalan virologis akan terdeteksi pada tahun pertama apabila ambang batas viral load 10.000 dipakai, tetapi hanya 32%, apabila memakai peristiwa WHO stadium 3 atau 4 sebagai pemicu pengalihan pengobatan. Manfaat penggunaan penurunan pada jumlah CD4 lebih rendah lagi – hanya 25% kegagalan virologis akan ditandai oleh 33% penurunan pada jumlah CD4 dalam enam bulan sebelumnya.

Pola yang serupa diamati pada tahun ke-2, 3, 4 dan 5.

Tetapi, apabila ketahanan hidup dan bukan deteksi kegagalan pengobatan yang dipakai sebagai hasil untuk mengukur keberhasilan strategi pemantauan, tidak ada perbedaan antara strategi pemantauan manapun.

Daripada menghitung proporsi pasien yang bertahan hidup pada titik waktu tertentu, para peneliti menampilkan hasil dalam bentuk jumlah tahun bertahan hidup, dibandingkan 20 tahun kemungkinan hidup seseorang.

Ketahanan hidup:	5 tahun	10 tahun	20 tahun
Viral load	83%	77%	67%
CD4	82%	75%	64%
Gejala WHO stadium 3 atau 4	82%	76%	61-68%*

\*Tiga ukuran yang berbeda dibandingkan – hanya pada tahun 20 diamati perbedaan yang bermakna

## Risiko resistansi dengan strategi pengalihan yang berbeda

Tingkat ketahanan hidup yang relatif tinggi pada kelompok pengalihan berdasarkan gejala klinis tampak akan muncul walaupun tingkat resistansi diperkirakan sangat tinggi, dan tidak ada pengobatan lini ketiga. Pasien mulai dengan rejimen lini pertama d4T/3TC/nevirapine dan kemudian mengganti dengan lopinavir/ritonavir plus AZT/ddI.

Sebanyak 83% yang beralih waktu viral load menjadi 500 diperkirakan akan mempunyai resistansi terhadap nevirapine dan 26% mempunyai mutasi yang resistan sedikitnya terhadap d4T atau AZT (analog timidin). Dari kelompok yang beralih berdasarkan gejala klinis (gejala WHO grade 3 dan 4), 48% mempunyai tiga atau lebih mutasi analog timidin (TAM).

Tetapi jumlah ARV aktif yang tersedia untuk rejimen lini kedua agak lebih sedikit untuk mereka yang beralih pengobatan berdasarkan kriteria klinis apabila dibandingkan dengan beralih berdasarkan viral load di atas 500 – 2,37 banding 2,71 ARV aktif. Hal ini walaupun kenyataannya mereka yang beralih pengobatan berdasarkan kriteria klinis sudah memakai rejimen yang gagal selama kurang lebih empat tahun.

Hasil ketahanan hidup tidak berbeda secara bermakna apabila memakai tenofovir sebagai pengganti d4T dalam terapi lini pertama.

Para penulis mencatat bahwa rejimen lini kedua yang tidak mengandung AZT (memakai abacavir atau tenofovir) mungkin lebih manjur apabila muncul TAM, sehingga diharapkan hasilnya akan lebih baik. Tetapi mereka mengingatkan bahwa karena sebagian besar data tentang resistansi obat dikumpulkan dari populasi orang yang terinfeksi HIV subtipe B, lebih banyak data diperlukan tentang pola resistansi dan tanggapan pada populasi terapi lini kedua, khususnya di daerah dengan HIV subtipe C, D, E dan bentuk virus yang rekombinasi.

Tetapi, apabila risiko resistansi berdasarkan tahun hidup yang dijalani dengan mutasi dianalisis, masih hanya ada perbedaan sedikit antara kedua strategi tersebut. Tetapi apabila para peneliti menghitung proporsi tahun hidup yang dijalani dengan mutasi resistansi waktu viral load di atas 1.000 – tingkat di mana orang mampu menularkan virus yang resistan pada orang lain – ambang batas viral load di atas 500 untuk mengalihkan pengobatan menunjukkan kemungkinan risiko penularan langsung yang lebih rendah dibandingkan ambang batas viral load lain.

## **Efektif biaya**

Pemantauan klinis adalah lebih efektif biaya dibandingkan pemantauan viral load, dengan penghematan sebesar empat hingga sepuluh kali lipat. Biaya per tahun hidup yang dihemat dengan pemantauan klinis, memakai munculnya peristiwa WHO stadium 4 yang baru atau beberapa peristiwa stadium 3 adalah 927 dolar AS. Penghematan biaya berdasarkan pemantauan ambang batas viral load, pengalihan waktu viral load 500 adalah 1.500 dolar dan pengalihan waktu viral load 10.000 adalah 4.011 dolar per tahun hidup.

Penulis menyimpulkan: “Dalam kesimpulan, hasil kami memberi kesan bahwa memakai terapi ARV tanpa memantau viral load atau jumlah CD4 tidak memiliki dampak buruk yang bermakna terhadap ketahanan hidup pasien atau pengembangan resistansi. Temuan ini khususnya penting karena keterbatasan kombinasi ARV yang tersedia di negara berkembang. Akses ART harus diperluas secepatnya di semua rangkaian; ketiadaan akses pemantauan laboratorium tidak boleh menghambat proses ini.”

Sumber: Phillips AN et al. Outcomes from monitoring of pasien on antiretroviral terapi in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or klinis observation alone: a computer simulation model. *The Lancet* 371: 1443-1451, 2008.