

HATIP 80: Tes viral load yang murah dibutuhkan segera untuk rangkaian miskin sumber daya

Oleh: Gus Cairns, 11 Januari 2007

LSM pengobatan internasional Médecins sans Frontières (MSF) dan advokat lain mengatakan bahwa pengembangan tes viral load yang sederhana dan murah adalah kebutuhan mendesak apabila peluncuran obat untuk negara berkembang tidak terputus-putus akibat kegagalan pengobatan lini pertama dan resistansi terhadap obat HIV.

Tes viral load sudah menjadi bagian baku dari perawatan HIV di negara maju sejak 1996, dan sekarang target untuk semua pengobatan – tidak hanya lini pertama tetapi juga pengobatan lini kedua, ketiga dan keempat – adalah untuk menekan viral load menjadi di bawah 50 dan mempertahankannya pada tingkat ini.

Dampak dari tidak melakukan hal ini adalah kegagalan terapi antiretroviral (ART) lini pertama, dampak pada ekonomi karena harus menyediakan rejimen lini kedua yang lebih mahal dan seperti yang sudah kita lihat di negara maju, pertumbuhan populasi HIV-positif dengan jumlah resistansi terhadap obat HIV yang besar.

Di negara berkembang masalahnya adalah biaya teknologi tes viral load saat ini. Satu tes viral load dilakukan oleh salah satu dari empat sistem yang tersedia saat ini biayanya antara 20 dan 160 dolar AS. Melakukannya dua kali setahun akan menambah biaya sebanyak 50 hingga 200 persen dari biaya rejimen termurah yang tersedia saat ini di negara termiskin.

Akibatnya, WHO tidak menyarankan tes viral load dalam pedoman 2003-nya tentang penyediaan antiretroviral (ARV) di rangkaian terbatas sumber daya (lihat referensi). Sebagai gantinya mereka menyarankan apa yang disebut pendekatan “kesehatan masyarakat”. Ini termasuk menyediakan konseling dan tes secara sukarela (VCT), membakukan serta menyederhanakan rejimen ART menjadi beberapa yang disetujui, dan memantau jumlah CD4 apabila dimungkinkan. Apabila terjadi kegagalan pengobatan, algoritme disarankan sebagai cara untuk mendeteksi kegagalan virologi dan keperluan untuk beralih ke rejimen lain. Ini menggabungkan pemantauan kejadian klinis (yaitu: penyakit) dengan petunjuk lain misalnya berat badan dan tes lebih sederhana yang mungkin tersedia, misalnya jumlah total limfosit, hemoglobin dan trombosit.

Pedoman 2006 mengatakan bahwa “Pada beberapa pasien, tes viral load mungkin berperan dalam menentukan kegagalan dan menandakan kapan harus beralih obat, dan WHO mengadvokasi akses yang lebih luas untuk tes virologi di pusat tertier serta alat baru yang lebih sederhana.” Tetapi, mereka menambahkan, “Dengan adanya harga dan kerumitan teknologi yang terus-menerus saat ini, pemantauan viral load masih belum cocok untuk dipakai secara luas dalam penatalaksanaan kesehatan masyarakat terhadap ART.”

Dalam kongres internasional tentang *Drug Therapy in HIV Infection* di Glasgow, Inggris, November tahun lalu, pentingnya pemantauan viral load adalah, bila tidak benar-benar diabaikan, memang diremehkan dibandingkan dengan upaya menjangkau sebanyak-banyaknya orang untuk terapi lini pertama oleh Charlie Gilks, ketua peningkatan pencegahan dan pengobatan HIV di WHO.

Dia membela pendekatan kesehatan masyarakat untuk mencapai peningkatan pengobatan. “Perawatan harus disederhanakan agar dapat terjangkau oleh enam juta orang,” dia mengatakan.

Menanggapi kritik dari aktivis pengobatan Francis Dominique Blanc bahwa pemantauan klinis berarti orang mengakumulasi mutasi resistansi obat, Gilks mengatakan: “Ini bukan perawatan kelas dua. Standar perawatan kelas dua adalah untuk tidak mengobatinya sama sekali. Kita hanya dapat mengobati beberapa puluh ribu pasien apabila kita tetap mendesak untuk tes resistansi.”

Dia melangkah lebih jauh dibandingkan panduan yang dibuatnya sendiri dengan mengatakan bahwa secara pribadi dia berpendapat kepentingan resistansi terhadap obat HIV sudah dibesar-besarkan. Dia berkeyakinan bahwa hasil uji coba di negara berkembang seperti DART di Afrika membuktikan bahwa “pendekatan kesehatan masyarakat akan membawa hasil yang sama baiknya dengan perawatan yang

berkelas tinggi.” Gilks mempunyai pendapat yang benar. Dalam uji coba DART, setelah tiga tahun hanya ada tiga persen pasien yang harus mengalihkan terapi.

Namun demikian, akibat tidak memantau viral load mungkin akan berbahaya baik pada tingkat perorangan maupun tingkat populasi. Hal ini ditunjukkan oleh hasil uji coba yang dilaporkan di sini, di mana TMC125 (etravirine), obat yang diharapkan akan menjadi non-nukleosida (NNRTI) pertama yang akan tetap bekerja setelah kegagalan NNRTI yang pertama, ternyata gagal pada kelompok pasien terutama dari negara berkembang (laporan terperinci di sini <http://www.aidsmap.com/en/news/9774EA34-B0AF-441D-B778-898104938086.asp>.)

Alasan sering terjadinya kegagalan sepertinya adalah bahwa pasien sudah gagal sangat lama pada rejimen yang mengandung NNRTI karena kegagalan pengobatan ditentukan melalui pemantauan klinis, dan bukan pemantauan viral load.

Sebagai akibatnya pasien cukup lama memakai rejimen yang lama dengan viral load terdeteksi sehingga mereka sudah mengembangkan jauh lebih banyak mutasi yang resistan baik terhadap obat NNRTI serta juga dan lebih berbahaya terhadap analog nukleosida (NRTI) yang seharusnya mendukung TMC125. Etravirine mungkin masih bermanfaat untuk pasien yang gagal dengan efavirenz atau nevirapine – tetapi hanya selama mereka dialihkan secara cepat setelah viral load-nya meningkat kembali. Tanpa tes viral load, etravirine akan menjadi tidak berguna di negara berkembang.

Anak-anak juga adalah kelompok yang membutuhkan tes viral load. Karena tes antibodi HIV bukanlah indikator yang tepat terhadap status HIV pada usia 12 sampai 18 bulan pertama, tes viral load, yang dapat dilakukan sedini pada usia empat sampai enam minggu setelah kelahiran, adalah satu-satunya cara untuk menentukan apakah bayi terinfeksi. Oleh karena itu, penelitian dari Malawi, Kenya dan Uganda sudah melaporkan 40 sampai 50 persen angka kematian pada anak HIV-positif pada dua tahun pertama kehidupannya, banyak nyawa anak kecil yang hilang karena ketiadaan tes viral load yang murah.

Pendapat ini dan pendapat lain dibuat dalam sebuah artikel yang mendesak perlunya pemantauan viral load di daerah terbatas sumber daya oleh penulis dari MSF dan Clinton Foundation bersama dengan beberapa dokter HIV terkemuka (Calmy et al.) dalam jurnal *Clinical Infectious Diseases* edisi terbaru.

Kebutuhan tes viral load harus dikaji kembali

“Pertanyaan apakah perawatan HIV yang efektif dan bermutu tinggi dapat disediakan tanpa pemantauan viral load harus dikaji kembali” para peneliti mengatakan.

Pemantauan viral load secara berkala – mungkin tidak lebih dari dua kali setahun – mungkin lebih ekonomis dalam jangka panjang. Ini bukan saja karena resistansi terhadap obat pada tingkat populasi akan diminimalkan tetapi karena kegagalan untuk mencapai tingkat tidak terdeteksi juga dapat menandakan ketidakpatuhan serta juga kegagalan pengobatan. Menemukan pasien yang sulit patuh pada stadium awal berarti bahwa intervensi untuk meningkatkan kepatuhan dapat disasarkan pada pasien ini sebelum mereka mengembangkan resistansi dan sebelum mereka perlu beralih ke rejimen lini kedua yang lebih mahal.

Calmy dan rekan menyoroiti keberhasilan yang dicapai dengan pendekatan seperti ini yang dilakukan di Khayelitsha di Afrika Selatan yang pada 2001 menjadi salah satu negara berkembang pertama yang menjadi tempat pelaksanaan program pengobatan ARV. Dalam laporan terbaru tentang program Khayelitsha yang dipresentasikan di konferensi Glasgow (Orrell), lebih dari 98 persen di antara 823 pasien yang masih memakai rejimen lini pertama (dua pilihan dari d4T, ddI, 3TC atau AZT, plus nevirapine atau efavirenz) setelah 32 bulan (pasien yang mengganti obat lini pertama karena efek samping tidak dikelompokkan sebagai kegagalan viral dalam analisis ini). Walaupun 20 persen pasien yang selama 32 bulan mempunyai viral load lebih dari 1.000, jumlah pasien dengan viral load di atas itu pada bulan ke-32 benar-benar adalah nol, walau 14 persen mempunyai viral load di atas 50 pada saat itu.

Hal ini dicapai dengan dukungan kepatuhan yang intensif – dan dengan tes viral load enam bulan sekali. Setiap pasien didampingi dengan seorang konselor kepatuhan khusus dan harus mengikuti tiga sesi kelompok persiapan pengobatan sebelum memulai ARV. Pada waktu pasien jelas-jelas menunjukkan kegagalan virologi – dan 7,2 persen memang menunjukkannya pada titik tertentu – pengobatan mereka dihentikan untuk sementara dan mereka diberi konseling lagi serta mengikuti lokakarya penyegaran

kembali. Pada 53 persen di antara pasien yang mengalami viral load di atas 1.000, viral load mampu ditekan kembali menjadi di bawah 50, dan tidak satupun dari 47 persen yang tersisa mempunyai viral load di atas 1000 pada bulan ke-32.

Frekuensi tes viral load adalah penting dalam hal ini: hanya 25 persen pasien yang dibiarkan tanpa tes viral load selama lebih dari enam bulan dan ternyata saat tes mempunyai viral load terdeteksi adalah mampu menekan viral load kembali menjadi di bawah 50 dibandingkan dengan 71 persen pasien yang melakukan tes viral load dalam empat bulan setelah tes sebelumnya.

Maka, pengobatan dapat dilakukan dengan cara memaksimalkan jangka waktu penggunaan terapi lini pertama – tetapi, dalam kasus ini, dengan pemantauan viral load, yang agak meremehkan pandangan Gilks.

Tanda klinis kurang mampu menggantikan viral load sebagai pemantauan pengobatan

Apakah algoritme yang disarankan oleh WHO dapat mencapai hasil yang serupa? Tidak, apabila penelitian retrospektif tentang kegunaan indikator semacam itu untuk meramalkan kegagalan pada pasien di AS adalah penelitian yang dijadikan acuan. Shashwatee Bagchi dan rekan dari Universitas Birmingham, Alabama, AS dalam artikenya di jurnal *Clinical Infectious Diseases* edisi yang sama dengan artikel pandangan Calmy menggambarkan analisis retrospektif terhadap 466 pasien yang mengunjungi klinik di universitas untuk dirawat antara Januari 1995 dan Agustus 2004 (dokter ketua, Michael Saag, adalah salah satu dokter yang pertama di dunia yang meresepkan ART).

Mereka mendefinisikan kegagalan virologi sebagai viral load di atas 50 atau di atas 400 (berdasarkan tahun saat tes dilakukan) pada 12 bulan setelah memulai ART, dan mereka mendefinisikan kegagalan kekebalan sebagai kegagalan untuk mencapai peningkatan jumlah CD4 sebanyak 50 dalam enam bulan setelah memulai ART. Kemudian para peneliti mengambil empat indikator sesuai rekomendasi WHO – jumlah limfosit, tingkat hemoglobin, jumlah trombosit, dan berat badan – dan menanyakan: apakah ada hubungan yang bermakna antara hasil ini dengan kegagalan virologi atau kegagalan kekebalan?

Jawabannya adalah ya – sampai pada tingkat tertentu – dalam kasus berat badan dan viral load. Peningkatan berat badan lebih dari sepuluh persen pada tahun pertama pengobatan adalah satu-satunya faktor klinis atau faktor kekebalan yang terkait secara bermakna dengan viral load di bawah 50 dalam satu tahun ($p=0,031$). Tetapi hubungan antara berat badan dan kegagalan kekebalan tidak bermakna.

Tes lainnya tidak memiliki nilai prediksi sama sekali, dengan keterkaitan antara hasil tes dan kegagalan virologi atau kegagalan kekebalan antara nol sampai sembilan persen. Bagchi dan rekan menolak relevansi berat badan sebagai indikator yang bermakna terhadap kegagalan terapi itu sendiri: “Variabel ini dipengaruhi oleh banyak faktor lain yang membatasi ketepatan dan fungsinya, terutama di rangkaian miskin sumber daya,” mereka mengatakan, dengan arti bahwa mungkin ada alasan lain yang memungkinkan orang tidak meningkatkan berat badan, misalnya gagal panen atau kejadian penyakit pencernaan yang lebih tinggi dari biasanya pada populasi ini. Sebaliknya orang juga dapat meningkatkan berat badan walaupun terjadi kegagalan ARV, contohnya apabila program pengobatan TB dimulai bersamaan dengan ART.

Tes viral load semacam apa yang diperlukan?

Sebagaimanapun kita ditinggalkan dengan masalah bahwa saat ini tidak ada tes viral load yang mudah dipakai di rangkaian miskin sumber daya yang jauh dari fasilitas laboratorium. Tes saat ini memerlukan setabung kecil darah yang diambil dari pembuluh nadi, didinginkan untuk dikirim ke laboratorium, aliran listrik untuk menjalankan peralatan, berbagai macam perlengkapan, peralatan yang dengan harga 30.000 sampai 60.000 dolar AS, kira-kira delapan jam untuk mendapatkan hasilnya dan teknisi yang ahli dan sangat terlatih dalam bidang teknik laboratorium biologi molekular.

Di awal 2006 MSF mengadakan konsultasi di antara para akademisi dan pekerja dalam program peluncuran ARV buat mencari spesifikasi yang cocok untuk tes viral load untuk rangkaian miskin sumber daya. Para peneliti memutuskan bahwa seharusnya tidak memerlukan darah sebanyak lebih dari satu tusuk jari (kira-kira sepersepuluh mililiter), tabung tunggal di mana contoh darah dapat dimasukkan dan

yang memberi hasil, harus tidak perlu didinginkan, mampu dihidupkan dengan baterai, biayanya tidak lebih dari 1.000 dolar AS per alat dan delapan dolar AS per tes, harus mampu memberi hasil dalam waktu dua jam dan dapat dilakukan oleh pekerja kesehatan lapangan setelah satu sampai dua hari pelatihan.

Tes semacam ini belum ada, meskipun penurunan harga untuk sistem yang ada sekarang sudah ditawarkan, dan reagen yang tidak perlu didinginkan sudah dikembangkan. Biaya dapat dikurangi secara bermakna dengan membuat tes yang akan memberi hasil sekadar apakah viral load berada di atas tingkat tertentu atau tidak, bukan dengan mengukur perbedaannya terus-menerus antara 50 dan satu juta.

Tingkat ini sepertinya akan menjadi masalah perdebatan. Calmy dan rekan menunjukkan bahwa kerja sama PLATO, gabungan 13 kelompok penelitian HIV internasional yang melibatkan 2.488 pasien yang mengalami kegagalan virologi pada tiga golongan ARV berpendapat bahwa, asalkan viral load bertahan di bawah 10.000, jumlah CD4 tetap stabil dan risiko pengembangan klinis adalah rendah. Demikian juga dengan kelompok penelitian lain (lihat Schechter). “Tentu saja tes kualitatif dengan batas 10.000 langsung berguna,” para peneliti mengatakan.

Tetapi mencegah AIDS adalah satu hal dan mencegah resistansi obat dan kegagalan terhadap rejimen pengalihan adalah hal lain lagi, dan bukti dari Khayelitsha dan analisis sebelumnya dari kerja sama PLATO (lihat Ledergerber) menunjukkan bahwa apabila pasien mungkin dapat mempertahankan viral load di atas 1.000 selama lebih dari empat bulan, hanya sebagian kecil yang mampu menekan kembali HIV dengan rejimen yang baru.

Para peneliti dari Universitas Cambridge di Inggris (lihat Dineva) sedang mengembangkan prototipe ‘*dipstick*’ yang akan menunjukkan adanya viral load yang bermakna (di atas 500 adalah batas yang rendah) dengan intensitas satu garis. Perbedaan antara 1.000 dan 10.000 mungkin sama sekali tidak begitu gawat apabila gambaran dari hasil dipstick yang disertakan dalam artikel Calmy adalah apa yang pada akhirnya akan terlihat: adapun viral load di bawah 500 menghasilkan garis tipis dan di atas 10.000 adalah garis tebal, viral load di antaranya menghasilkan garis yang kekaburannya adalah sekadar masalah penafsiran, maka mungkin indikatornya sebaiknya adalah “garis apapun yang tidak tipis berarti kita harus mengganti obat”. Dineva dan rekan mengatakan bahwa tes dipstick dapat memberikan hasil viral load “dengan efisiensi serupa dengan metode yang rumit, mahal dan bergantung pada alat.”

Bagaimana dengan WHO dan pendekatan kesehatan masyarakatnya? Badan ini was-was terhadap kecenderungan apapun untuk “membuat yang sempurna menjadi musuh dari yang baik” dan akan terus menentang tuntutan apapun yang beranggapan bahwa program ARV tidak boleh dilakukan bila tes viral load tidak tersedia. Tetapi WHO sudah mengubah pendapatnya terhadap pedoman lainnya. Di Glasgow Gilks mengatakan bahwa nevirapine dosis tunggal untuk mencegah penularan ibu-ke-bayi, sebuah strategi lain yang dahulu didukung oleh WHO, “sekarang adalah substandar”, dan WHO sudah mulai mengubah pendapatnya terhadap d4T, mengatakan bahwa “beberapa negara mungkin akan memilih pilihan alternatif” karena efek samping obat ini.

Tetapi beberapa berharap bahwa WHO dapat bergerak lebih cepat dan mengaungkan tingkat desakan yang serupa, sebelum sistem kesehatan masyarakat di negara berkembang dibanjiri oleh puluhan ribu pasien yang mempunyai mutasi resistansi terhadap NNRTI dan analog timidin. Dalam tajuk rencana *Clinical Infectious Diseases* terbitan yang sama, Robert T Schooley dari Universitas California, San Diego, AS membandingkan keadaan saat ini dengan lelucon lama di mana seseorang terjun dari gedung berlantai sepuluh dan ditanyai oleh orang di lantai lima bagaimana keadaannya ketika orang itu jatuh melewatinya. “Sejauh ini baik-baik saja,” adalah jawabannya. “Kita harus menghindari menjadi ‘sindrom lantai lima’ dengan tidak bertindak untuk mencegah apa yang kita tahu akan terjadi apabila tes viral load tidak diperluas seirama dengan akses pada ARV,” adalah komentar Schooley.

Referensi

World Health Organisation (WHO): Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: Recommendations for a public health approach. WHO 2003, revised 2006. See <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>

Gilks C. New challenges in ART roll-out. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow. Presentation PL3.6. 2006.

HATIP 80: Tes viral load yang murah dibutuhkan segera untuk rangkaian miskin sumber daya

Calmy A et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clinical Infectious Diseases* Issue 44 January 2007, early online edition.

Orrell C et al. Conservation of first-line antiretroviral treatment where therapeutic options are limited. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow. Abstract P250. 2006.

Bagchi S et al. Can routine clinical markers be used longitudinally to monitor antiretroviral therapy success in resource-limited settings? *Clinical Infectious Diseases* Issue 44 January 2007, early online edition.

Schechter M et al. SchechterM, et al. Discordant immunologic and virologic responses to ART among previously naive adults initiating HAART in resource-constrained settings. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver. Abstract 559. 2006.

Ledergerber B, Lundgren JD, Fusco GP, et al. Factors contributing to the success of ART following three class virological failure: the PLATO collaboration. Second IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris. Abstract 576. 2003.

Dineva MA et al. Simultaneous visual detection of multiple viral amplicons by dipstick assay. *J Clin Microbiol* 43:4015–21. 2005.

Schooley Robert T. Viral load testing in resource-limited settings. *Clinical Infectious Diseases* Issue 44 January 2007, early online edition.

Artikel asli: Cheap viral load test is urgently needed for resource-poor settings, say treatment advocates
<http://www.aidsmap.com/cms1189211.asp>