

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

Oleh: Theo Smart, 31 Oktober 2007

Di AS dan Eropa, disarankan agar jumlah CD4 dan viral load diukur secara rutin setiap tiga hingga empat bulan untuk memantau kemanjuran terapi antiretroviral (ART) pada orang dengan HIV. Ada harapan bahwa pengukuran yang lebih sering akan mendeteksi kegagalan pengobatan akibat virus yang resistan dan memungkinkan penggantian ke rejimen ART lain secara cepat. Beberapa rejimen baru biasanya dapat dibentuk dari sejumlah antiretroviral (ARV) yang tersedia di sana. Bahkan, pedoman Eropa yang baru-baru ini diterbitkan menyatakan bahwa dengan kehadiran beberapa obat baru, sebagian dari golongan ARV yang sangat baru, tujuan pengobatan seharusnya adalah viral load tidak terdeteksi di bawah 50 pada semua pasien, termasuk mereka yang sangat berpengalaman dengan pengobatan (lihat <http://www.aidsmap.com/en/news/E07D5319-3934-4733-8AD7-BB6F2F903348.asp>).

Tetapi, selama dua tahun lalu, salah satu topik yang paling hangat di konferensi HIV besar dan dalam kepustakaan medis adalah cara terbaik untuk memantau keberhasilan atau kegagalan ART pada Odha di negara berkembang dengan keterbatasan prasarana laboratorium, sumber daya keuangan yang terbatas serta hanya sebagian ARV yang tersedia di negara maju.

Inti yang diperdebatkan adalah peranan pemantauan viral load, dan adalah mudah untuk memisahkan pendapat tersebut menjadi dua kelompok: kelompok yang berpendapat bahwa kemampuan untuk melakukan tes viral load dibutuhkan secara mendesak untuk memantau orang yang sedang memakai ART, dan kelompok yang berpendapat bahwa kebutuhannya belum terlalu mendesak, serta mungkin menjadi kendala yang sangat mahal terhadap program pemberian ART kepada sebanyak-banyaknya orang (Hal ini digambarkan dalam HATIP pertama tahun ini, lihat <http://spiritia.or.id/hatip/bacahat.php?artno=0080>). Bagaimanapun juga, di beberapa rangkaian, biaya melakukan tes untuk pemantauan CD4 dan viral load secara rutin (dengan harga sekali tes berkisar mulai 15 hingga 60 dolar AS) melebihi biaya tahunan rejimen ART lini pertama.

Tetapi dengan semakin banyaknya program ART yang mulai menghadapi bagaimana mengenali kegagalan pengobatan dan kapan mengalihkan pasien mereka ke rejimen lini kedua yang lebih mahal, diskusi menjadi lebih beragam. Karena terpaksa, orang membuat kesimpulan sendiri tentang kegagalan pengobatan, tipe pemantauan yang dapat atau tidak dapat dilakukan di rangkaian mereka masing-masing, dan ada prioritas untuk peningkatan program HIV.

Ada beberapa cara untuk memantau pengembangan pasien pengguna ART:

- Secara klinis, dengan pengembangan penyakit dan stadium WHO
- Secara imunologi, umumnya mengikuti perubahan jumlah CD4 setelah beberapa waktu
- Secara virologi, dengan mengukur perubahan tingkat viral load HIV dalam darah; atau
- Gabungan yang di atas.

Ada ada perbedaan pendapat tentang batasan CD4 dan viral load yang seharusnya dipakai untuk menentukan kegagalan pengobatan, atau barangkali yang lebih tepat, tingkat kegagalan pengobatan yang mengharuskan pengalihan rejimen ART.

“Apabila keputusan diambil terlalu dini,” dinyatakan dalam pedoman ART WHO 2006, “manfaat beberapa bulan atau tahun kelanjutan hidup dari sisa efektivitas lini pertama akan hilang; apabila terlalu terlambat, kemanjuran terapi lini kedua mungkin dipengaruhi dan menambah risiko pasien dan menempatkan pasien pada risiko kematian yang lebih besar dan bermakna.”

Hasilnya, WHO mengambil sikap yang agak berhati-hati yang bertujuan mempertahankan pasien dengan rejimen lini pertama selama mungkin (karena pilihan pengganti terbatas) dan agar penatalaksanaan ART dapat dilakukan sesederhana mungkin di negara paling miskin. Dugaannya adalah bahwa peristiwa klinis umumnya berkembang bersamaan dengan peningkatan viral load dan penurunan jumlah CD4, sehingga pedoman saat ini menyarankan agar program terlebih dahulu mengandalkan penilaian klinis sebagai “alat primer” untuk memantau pasien pengguna ART. Bila tersedia, alat ini dapat didukung dengan mengikuti

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

kecenderungan jumlah CD4, yang menunjukkan apakah pasien lebih berisiko terhadap kejadian klinis berat.

Mengenai tes viral load, dalam dokumen *Towards Universal Access by 2010*, WHO menghimbau untuk “proses peningkatan prasarana laboratorium yang lebih canggih” termasuk kemampuan untuk melakukan tes viral load di pusat rujukan dan rumah sakit di daerah. Tetapi, WHO berpendapat bahwa, untuk saat ini, pertama-tama kemampuan ini harus didedikasikan untuk mendiagnosis HIV pada bayi (yaitu kebutuhan yang sangat mendesak – dan yang kami akan bahas dalam edisi mendatang), tetapi “dengan biaya dan kerumitan teknologi pada saat ini, pemantauan viral load masih belum layak dipakai secara luas untuk penatalaksanaan ART dalam kesehatan masyarakat.”

Di negara yang mampu menyediakan tes viral load, WHO menyarankan agar batasan viral load di atas 10.000 harus dipertimbangkan sebagai definisi kegagalan. Tetapi, sekali lagi, pedoman ini menekankan bahwa memakai viral load mungkin akan mengarahkan pada penggantian ke rejimen lini kedua secara lebih dini.

WHO menyarankan agar penilaian klinis “harus dilakukan 2, 4, 8, 12 dan 24 minggu setelah ART dimulai dan selanjutnya harus dilakukan setiap enam bulan setelah pasien pengguna terapi lebih stabil.” Apabila jumlah CD4 tersedia, WHO menyarankan untuk memantau mereka setiap enam bulan, “atau lebih sering bila terindikasi secara klinis.”

Tetapi sebagaimana dicatat sebelumnya, sejumlah kritikus berpendapat bahwa pedoman WHO terlalu membesar-besarkan kegunaan operasional pemantauan klinis bahkan pemantauan jumlah CD4.

Pendapat WHO tentang definisi kegagalan pengobatan rejimen ARV lini pertama berdasarkan klinis, jumlah CD4 dan virologi (setelah enam bulan menggunakan ART, dan dipastikan kepatuhan tinggi):

- Kegagalan klinis
 - Kondisi WHO stadium 4 baru atau kambuhan
 - Kejadian WHO stadium 3 juga dapat menjadi indikator kegagalan pengobatan, tetapi harus dibedakan dengan sindrom pemulihan kekebalan (IRIS). Apabila kondisinya bukan IRIS, WHO menyarankan menunggu dan mengamati bagaimana pasien dapat menanggapi terapi yang sesuai sebelum memutuskan untuk menggantinya.
- Kegagalan CD4
 - Jumlah CD4 menurun ke tingkat awal sebelum terapi (atau lebih rendah); atau
 - Penurunan 50% dari angka tertinggi saat memakai pengobatan (bila diketahui); or
 - Jumlah CD4 tetap di bawah 100.
- Kegagalan virologi
 - Viral load di atas 10.000.

Tetapi sulit untuk menarik kesimpulan yang cocok di setiap tempat dari data yang muncul. Hal ini karena para peneliti selalu melihat masalah ini dari sudut pandang yang berbeda, menanyakan pertanyaan yang agak berbeda, memakai definisi kegagalan yang berbeda, dalam kohort dan tempat yang berbeda, serta memakai metodologi yang sangat berbeda.

Sebagai contoh, beberapa penelitian pemantau mengukur titik akhir secara klinis dalam kohort prospektif secara acak, penelitian lain adalah penelitian lintas seksi yang membandingkan apakah dampak klinis atau kekebalan mencerminkan kegagalan virologi secara tepat. Beberapa terutama adalah studi kasus yang berfokus pada pengenalan kegagalan sejak awal dan penatalaksanaannya terhadap sebagian pasien, sementara penelitian lain memperhatikan bagaimana program dapat menangani sebagian besar pasien yang patuh terhadap pengobatan yang tampaknya tidak akan mengalami pengembangan klinis selama beberapa tahun pertama memakai ART.

Lebih lanjut, beberapa bagian penting dari hitungan ini masih belum ditemukan. Contohnya, apa dampak terhadap resistansi? Bila obat pasien terlambat diganti, sejauh mana resistansi terhadap obat yang tinggi terhadap terapi lini pertama yang secara klinis benar-benar mempengaruhi keberhasilan rejimen lini kedua akibat PI yang diboost contohnya Kaletra? Juga, pilihan strategi pemantauan mungkin tergantung pada akses pada jumlah ARV yang lebih besar di masa yang akan datang. Apakah akan ada lebih banyak

pilihan pengganti – rejimen ketiga atau keempat – atau apakah rangkaian terbatas sumber daya tetap dengan dua pilihan saja hingga 10 atau 20 tahun yang akan datang?

Pada akhirnya, mungkin tidak akan ada jawaban tunggal karena program yang berbeda mungkin ingin melindungi taruhannya secara berbeda. Apa yang berhasil di Afrika Selatan mungkin bukan jalan keluar terbaik untuk di Malawi – paling tidak belum.

Oleh karena itu dalam HATIP kali ini, kami mencoba mempresentasikan rangkuman yang tidak berat sebelah mengenai laporan utama tentang topik ini sejak Januari dengan harapan bahwa pembaca kami dapat memakainya untuk menyempurnakan program mereka terkait dengan definisi kegagalan mereka, dan meningkatkan hasil pada pasien yang sedang memakai rejimen ART.

Bagaimana kegagalan imunologi atau klinis sesuai dengan kegagalan virologi?

Berbagai penelitian yang dipresentasikan pada pertemuan Implementer HIV di Kigali, Rwanda, dan konferensi International AIDS Society di Sydney menanyakan apakah definisi kegagalan klinis dan jumlah CD4 yang disarankan dapat dipakai untuk mendeteksi kegagalan virologi. Jawabannya sedikit beragam berdasarkan tempat dan definisi kegagalan yang dipakai.

Tetapi yang pertama harus dicatat adalah bahwa pedoman WHO tidak pernah beranggapan bahwa kegagalan klinis dan jumlah CD4 adalah indikator pengganti untuk kegagalan virologi. Melainkan, mereka menyarankan bahwa, dengan ketiadaan pilihan pengganti mungkin strategi pemantauan yang lebih baik adalah untuk memastikan bahwa semua Odha sudah menerima manfaat yang paling besar dari rejimen lini pertama sebelum beralih ke rejimen lini kedua. Apakah untuk hasil jangka panjang ini adalah waktu yang terbaik bagi pasien untuk menggantinya adalah masalah lain yang masih perlu dibahas. Namun demikian, satu temuan yang konsisten di antara banyak penelitian ini adalah bahwa sering kali kriteria kegagalan klinis dan kekebalan ditemukan pada orang dengan viral load tidak terdeteksi.

Kigali, Rwanda

Pada pertemuan HIV Implementer, Dr. Fabienne Shumbusho mempresentasikan data dari Biryogo Social and Health Center di Kigali, Rwanda, yang menempatkan 728 pasien pada ART lini pertama antara Juli 2004 dan Oktober 2006. Setelah rata-rata 20 bulan dengan pengobatan, 75 mempunyai tanda kegagalan klinis atau kegagalan imunologi (memakai definisi usulan WHO tetapi dengan pemantauan setiap tiga bulan). Viral load tidak tersedia untuk dipakai secara rutin di Rwanda, tetapi dapat dipakai untuk mengkonfirmasi kegagalan pengobatan sebelum diganti dengan rejimen lini kedua yang lebih mahal, setelah dinilai sangat patuh. Apabila pasien mempunyai viral load terdeteksi tetapi rendah (di bawah 10.000) tes diulang setelah tiga bulan.

Di antara 75 pasien “yang gagal”, kegagalan imunologi terdeteksi pada 42; kegagalan klinis pada 22; dan 11 mempunyai tanda keduanya. Tetapi, tes viral load menunjukkan bahwa hanya empat (9,5%) dari pasien dengan kegagalan imunologi, satu (4,5%) dari yang gagal klinis, dan satu (9%) pasien dengan kedua gejala mempunyai viral load terdeteksi. “Secara keseluruhan, hanya enam dari 75 orang – artinya hanya 8% – ditemukan dengan kegagalan virologi. Hanya pasien dengan kegagalan virologi yang memenuhi kriteria untuk mengganti rejimen ART-nya. Sisanya 92% – yaitu 69 orang – mempunyai viral load tidak terdeteksi dan tidak perlu mengganti pengobatan. Mereka tetap memakai rejimennya,” dia mengatakan.

Catatan: Ada satu orang dengan viral load rendah yang diberi dukungan kepatuhan dan menjadi tidak terdeteksi tiga bulan kemudian dan tidak mengganti rejimen. Hanya empat pasien yang mempunyai viral load di atas 10.000.

Dr. Shumbusho juga khawatir bahwa, berdasarkan tingkat kegagalan yang dilaporkan dalam kepustakaan, mungkin ada 47 di antara 728 pasien dengan viral load terdeteksi, tetapi tidak menunjukkan tanda-tanda klinis atau kegagalan imunologi. Tetapi, penelitian ini tidak melakukan skrining untuk hal tersebut.

Dar es Salaam, Tanzania

Dr. Grace Magembe mempresentasikan analisis serupa yang berfokus pada kegagalan imunologi dari MDH, program bersama antara University Muhimbili College of Health Sciences, Dar es Salaam City Council dan Harvard School of Public Health di Tanzania.

Di klinik MDH, penggantian rejimen ART biasanya berdasarkan kriteria klinis dan imunologi, didefinisikan agak berbeda dengan usulan WHO. Dapat dicatat, kegagalan imunologi didefinisikan sebagai 30% penurunan jumlah CD4 dari angka tertinggi atau kembali ke jumlah pada awal sebelum memakai ART atau lebih rendah (dipantau setiap empat bulan). Kemudian, untuk memastikan bahwa tes CD4 “gagal” tidak semata-mata karena kebetulan, seminggu kemudian MDH melakukan tes untuk memastikannya, dan pasien yang masih dicurigai gagal diberi tes viral load, yang baru saja tersedia baru-baru ini. Apabila viral load terdeteksi setelah lebih dari 24 minggu dengan pengobatan, pasien tersebut dialihkan ke lini kedua.

Selama masa tindak lanjut antara November 2004 dan November 2006, 1657 pasien pengguna ART yang dicurigai mengalami kegagalan imunologi diberi tes konfirmasi ulang. Hanya 994 (60%) yang dikonfirmasi. “Dibandingkan dengan tes CD4 tunggal, jumlah CD4 hasil konfirmasi mengurangi jumlah pasien yang dinyatakan dengan kegagalan imunologi – yang seharusnya mungkin dialihkan ke rejimen lini kedua – sebanyak 40%,” Dr. Magembe mengatakan.

Di antara 994 yang dikonfirmasi dengan kegagalan imunologi, hanya 179 (18%) pasien mempunyai viral load terdeteksi (konfirmasi dengan kegagalan virologi). Untuk kepentingan penelitian ini, para peneliti juga melakukan tes pada mereka yang tidak dikonfirmasi kegagalan dengan CD4, 46 (7%) dari 663 ditemukan mempunyai viral load terdeteksi.

“Analisis ini menunjukkan bahwa memakai kriteria imunologi saja tidak dapat memprediksi secara tepat pasien dengan kegagalan virologi dan dapat mengakibatkan kesalahan penggolongan terhadap tanggapan terapeutik secara bermakna,” Dr. Magembe menyimpulkan.

Malawi

Lebih dari 100.000 orang sudah mulai memakai ART lini pertama (d4T/3TC plus nevirapine atau AZT/3TC plus efavirenz) di Malawi, salah satu negara paling miskin sumber daya di dunia. Tetapi, diperkirakan lama-kelamaan akan membutuhkan banyak terapi lini kedua, yang saat ini di negara tersebut terdiri dari AZT/3TC/tenofovir plus *Kaletra*. Rejimen ini lebih rumit, dengan potensi interaksi obat, beban pil yang lebih berat dan membutuhkan pemantauan laboratorium (untuk alasan keamanan). Obat ini juga jauh lebih mahal (150 dolar AS per bulan dibandingkan 13 dolar AS per bulan untuk rejimen lini pertama.)

“Oleh karena itu penting bagi kita untuk menentukan definisi kegagalan ARV yang terbaik di rangkaian ini untuk menghindari penggantian ke pengobatan lini kedua yang tidak perlu,” dikatakan Dr. Mina Hosseinipour. Ia mempresentasikan hasil penelitian prospektif dari dua pusat yang membandingkan definisi kegagalan ART secara klinis dan imunologi terhadap kegagalan virologi (viral load > 400) pada pertemuan IAS di Sydney, Australia. Salah satu tempat penelitian, klinik Lighthouse di Lilongwe menawarkan tes CD4 setiap enam bulan, sementara di tempat lain, Queen Elizabeth Central Hospital di Blantyre, tidak. Di Malawi, definisi klinis kegagalan ART adalah kejadian WHO Stadium 4 baru atau yang semakin memburuk atau kambuhan, dan definisi kegagalan imunologi adalah penurunan lebih dari 30% di bawah yang tertinggi atau di bawah angka sebelum pengobatan setelah enam bulan memakai pengobatan dengan konfirmasi kepatuhan baik.

Sejak akhir Desember 2005 hingga Januari 2007, 152 pasien di Malawi yang memenuhi kriteria definisi kegagalan ART ditentukan. Di antaranya 75% adalah kegagalan imunologi, 21% memenuhi kriteria klinis dan enam pasien memenuhi kriteria kegagalan klinis dan imunologi. Usia rata-rata adalah 39 tahun; 51% adalah perempuan; jumlah CD4 rata-rata adalah 182 (kisaran 1 hingga 927). Jangka waktu penggunaan ART waktu kegagalan adalah 33 bulan (kisaran 7 hingga 120).

Sembilan puluh dari 152 (59%) yang diduga gagal dikonfirmasi mempunyai viral load terdeteksi: 68% di antaranya dengan tanda kegagalan klinis dan 58% di antaranya dengan tanda imunologi. Pada sesi tanya

jawab, Dr. Hosseinipour menambahkan bahwa memakai batas viral load yang lebih tinggi (di atas 10.000) tidak banyak mempengaruhi dampak penghitungan ini, karena kebanyakan mempunyai viral load jauh di atas 10.000 (rata-rata 37.000).

Dr. Hosseinipour memberi perincian yang menarik, yaitu kondisi klinis tampak terkait dengan kegagalan virologi (lihat tabel). Dia mencatat bahwa apabila KS sebagai titik akhir dihilangkan (karena dapat memburakan analisis ini karena kemoterapi menurunkan jumlah CD4 dan sudah diketahui berlangsung pada orang dengan HIV di Afrika walaupun memakai ART yang efektif), kriteria klinis akan mendiagnosis 75% kegagalan pengobatan secara tepat dan 66% kriteria imunologi.

Tabel A: Hubungan kondisi klinis dengan kegagalan virologi dalam program ART Malawi

Kondisi stadium 4	N	% Konfirmasi Kegagalan viral load > 400
KS	9	31%
TB luar paru	8	75%
Wasting	8	75%
Kandidiasis mulut/tenggorokan	7	100%
Meningitis kriptokokus	2	0%

Dalam analisis multivariat, faktor risiko kegagalan virologi yang dikonfirmasi termasuk memakai ART selama lebih dari tiga tahun, dengan rasio odd 8,8 [*confidence interval* (CI) 95% pada 2,9-26,7] dan jumlah CD4 di bawah 200, dengan rasio odds 3,0 [1,2-7,8].

“Kami menyarankan bahwa tes viral load mungkin harus dipakai untuk mengkonfirmasi kegagalan ART sebelum mengganti obat – terutama dalam kasus imunologi dan pada pasien KS. Kegagalan imunologi ART terutama rentan terhadap kesalahan penggolongan,” dia mengatakan, memberi kesan bahwa kombinasi kriteria klinis, masa penggunaan ART dan jumlah CD4 mutlak harus dilihat sebagai kemungkinan definisi kegagalan ART yang lebih baik.

Dalam sesi tanya jawab, Dr. Hosseinipour menambahkan bahwa pendekatan penggantian obat mungkin akan mengakibatkan replikasi virus jangka panjang pada pasien yang gagal secara virologi sebelum menunjukkan tanda klinis atau kegagalan imunologi. Oleh karena itu, dalam penelitian bagian kedua, para peneliti akan melakukan tes genotipe pada setiap pasien yang gagal untuk mengetahui tingkat resistansi yang berkembang, untuk melihat bagaimana mereka menanggapi pengobatan lini kedua dan apakah berbeda berdasarkan beban mutasi yang mengakibatkan resistansi.

“Jelas ini tidak ideal,” dia mengatakan, “tetapi kita perlu memperoleh jalan keluar yang praktis dan terbaik untuk Malawi.”

Kampala, Uganda

Institut Infectious Disease di Kampala sudah menyediakan ART secara gratis kepada 4.200 orang dengan HIV sejak September 2004. Dalam pertemuan IAS di Sydney, Dr. Apollo Basenero mempresentasikan penilaian mengenai penggunaan pertemuan konsensus (dihadiri oleh dokter, perawat, konselor dan apoteker yang berkerja di klinik) untuk mempertimbangkan jumlah CD4, penilaian klinis dan kepatuhan pada pasien yang diduga akan gagal dengan rejimen lini pertamanya (kegagalan didefinisikan berdasarkan pedoman WHO dan kepatuhan diukur berdasarkan laporan pribadi dan jumlah pil). Tes CD4 dilakukan setiap enam bulan.

Dalam pertemuan konsensus tersebut, tim memutuskan apakah melakukan tes viral load atau intervensi lain misalnya konseling kepatuhan sebelum beralih ke pengobatan lini kedua.

Pasien yang dibahas dalam pertemuan ini dikelompokkan ke dalam salah satu dari tiga kategori ini:

1. **Pasti gagal:** Dianjurkan beralih ke lini kedua dengan kepatuhan baik (>95%) tetapi dengan bukti kegagalan klinis, imunologi, dan apabila ada viral load, kegagalan virologi.

2. **Ketidakpatuhan:** Mereka yang gagal secara klinis dan/atau imunologi; tetap dengan kepatuhan <95%. Konseling kepatuhan ditekankan pada setiap kunjungan lanjutan dan tes jumlah CD4 diulang setiap tiga atau enam bulan. Apabila masih gagal, dianjurkan mengganti obat.
3. **Belum pasti (*inconclusive*):** Tes viral load harus dilakukan pada pasien dengan kegagalan imunologi apabila mereka patuh dan stabil secara klinis.

Sejak Agustus 2005 hingga Maret 2007, 100 pasien yang dicurigai gagal sudah dibahas dalam pertemuan tentang penggantian obat: 20 pasien digolongkan dalam kategori 1; 26 pasien dalam kategori 2; dan 54 pasien dalam kategori 3. Tes viral load dilakukan pada sebanyak-banyaknya pasien pada saat penggantian untuk memastikan jumlah pasien dengan viral load terdeteksi (di atas 400).

Dalam kategori 1, viral load terdeteksi pada 15 di antara 15 pasien dapat dites. Dalam kategori 2, intervensi kepatuhan tampak meningkatkan jumlah CD4 (sebanyak 36-113 sel) pada 16 pasien (62%). Tetapi, tes CD4 ulang memberi kesan bahwa 10 dari 26 (38%) masih gagal. Pasien ini dialihkan ke lini kedua dan viral load terdeteksi pada setiap kasus penggantian pengobatan.

Tetapi hanya 30 (56%) dari 54 dalam kategori 3 yang mempunyai viral load terdeteksi, dengan jumlah rata-rata 93.686 dan berkisar 2.611 hingga 694.993, sementara viral load tidak terdeteksi pada 24 (44%).

Data ini memberi kesan bahwa pertemuan konsensus dengan staf klinik yang berpengalaman mungkin lebih mampu menentukan kejadian klinis dan penurunan CD4 yang merupakan kegagalan. Tetapi, pada program yang hanya akan mengalihkannya ke ART lini kedua pada pasien dengan virologi kegagalan, dengan hanya mengandalkan jumlah CD4 saja masih mungkin salah dan dapat mengakibatkan pengalihan terlalu dini.

Kamboja

Dr. Sokkab An dari Sihanouk Hospital Center di Phnom Penh, Kamboja mempresentasikan data dari tempatnya tentang sensitivitas dan spesifisitas kriteria WHO (versi 2003, yaitu kejadian WHO stadium III tidak termasuk TB, juga dianggap kegagalan klinis) terhadap kegagalan virologi (viral load >50) pada pasien yang memakai ART lini selama lebih dari enam bulan, dan mungkin sebagai prediktor kegagalan virologi.

Ini adalah penelitian lintas seksi yang melakukan tes viral load tes pada 399 orang pengguna ART di sana, kemudian hasilnya dipasangkan dengan status klinis dan imunologi pasien pada saat itu, termasuk perubahan sejak mulai ART, dan terhadap ciri-ciri lain pada awal.

Kurang lebih separuh peserta adalah laki-laki. Pada awal, 47,6% dengan kejadian WHO stadium III dan 36,8% dengan kejadian WHO stadium IV; rata-rata berusia 34 tahun; BMI rata-rata 19; dan jumlah CD4 rata-rata 52 (kisaran interkuartil (IQR) 13-131). Semua kecuali satu orang memakai rejimen yang mengandung nevirapine atau efavirenz. Jangka waktu sejak mulai ART dan tes viral load adalah 12,8 bulan (IQR 10,7-19,5).

Tiga puluh tiga dari 399 (8,3%) peserta ditemukan mempunyai viral load terdeteksi.

Kriteria kegagalan klinis dan imunologi ditentukan sebagai ukuran yang sangat tidak peka terhadap viral load terdeteksi (didefinisikan sebagai kegagalan pengobatan paling tinggi). Kegagalan klinis dan tes CD4 hanya menemukan kurang lebih 18% kasus viral load terdeteksi secara individu, dan kurang lebih 30% apabila digabungkan. Karena sejumlah kegagalan klinis/imunologi secara bermakna juga mempunyai viral load tidak terdeteksi, nilai prediktif positif CD4 atau kegagalan klinis terhadap kegagalan virologi cukup rendah. Tetapi, kriteria tersebut lebih spesifik (91% kegagalan klinis dan 98% kegagalan virologi, 89% apabila digabungkan) dengan nilai prediktif negatif 93% (dengan kata lain, pasien yang tidak menunjukkan tanda kegagalan CD4 atau kegagalan klinis lebih mungkin memiliki penekanan viral load).

Dalam analisis multivariat, prediktor terhadap kegagalan virologi termasuk:

- Laki-laki, dengan rasio odds 3,1 [CI 95%, 1,3-7,3], $p=0,008$, mungkin karena perbedaan dalam perilaku mencari kesehatan atau perilaku berisiko tertentu pada laki-laki di rangkaian tersebut.
- Jumlah CD4 tetap atau menurun pada enam bulan terakhir dibandingkan dengan peningkatannya, rasio odds 2,6 [1,2-5,6], $p = 0,016$.

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

- Penurunan lebih dari 300 pada jumlah limfosit total (TLC) pada enam bulan terakhir dibandingkan dengan penurunan atau peningkatan yang lebih rendah, rasio odds 2,9 [1,4-6,3].

Temuan terakhir ini menarik karena penelitian sudah mencapai kesimpulan yang berbeda-beda tentang kegunaan TLC sebagai pengganti tanggapan sel CD4 untuk memantau dampak pengobatan selama bertahun-tahun. Beberapa penelitian terkini memberi kesan bahwa sebagian masalahnya mungkin mempunyai hasil yang sangat beragam dari satu rangkaian dengan rangkaian lain (mungkin menandakan kebutuhan untuk menetapkan nilai-nilai lokal dan pengendalian mutu untuk pelaku analisis hematologi) (Marshall, Mbanya).

Tetapi apabila kedua faktor ini (perubahan CD4 dan TLC) ditambahkan pada kegagalan klinis dan imunologi untuk menyempurnakan kriteria kegagalan WHO, sensitivitas untuk kegagalan virologi membaik dari 30% menjadi 79%, tetapi kategori kegagalan atau keberhasilan ini masih belum tepat. Oleh karena itu nilai prediktif positif ‘tes’ ini tetap rendah. Tetapi, nilai prediktif negatif sedikit meningkat menjadi 96%.

“Nilai prediktif negatif yang tinggi ini membantu menentukan pasien yang tidak membutuhkan tes viral load untuk mengambil keputusan pengobatan,” Dr. An menyimpulkan.

MSF di Rwanda

Dr. Johan Van Griensven dari Médecins sans Frontières (MSF) mempresentasikan analisis serupa pada pertemuan Implementer HIV. Analisis ini mengamati sensitivitas/spesifisitas dan nilai prediktif terhadap kriteria kegagalan imunologi untuk menentukan kegagalan virologi di dua pusat kesehatan yang didukung oleh MSF di Rwanda. Program ART di kedua tempat ini mulai pada akhir 2003 dan sudah menempatkan lebih dari 2.500 orang pada pengobatan. Tes viral load dilakukan secara rutin setahun setelah memakai ART.

Analisis ini berdasarkan hasil tes viral load dan data imunologi dari 863 pasien dewasa dalam program ini. Data CD4 pada awal tersedia untuk 604 pasien; data terakhir dan tingkat CD4 tertinggi tersedia untuk 862.

88% dari 863 peserta mempunyai viral load tidak terdeteksi (didefinisikan sebagai < 40) setelah setahun memakai pengobatan. Sekali lagi, sensitivitas dan nilai prediktif positif terhadap kegagalan CD4 untuk menentukan orang dengan viral load terdeteksi adalah cukup rendah (lihat Tabel B).

Tabel B. Kriteria kegagalan klinis WHO sebagai tes kegagalan virologi - MSF/Rwanda

CD4 sebagai kriteria kegagalan	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai prediktif positif (%)	Nilai prediktif negatif (%)	Acc (%)	AUC
Menurun menjadi di bawah jumlah pada awal	12,3	90,8	15,5	88,3	81,3	0,52
50% penurunan dari angka tertinggi	23,3	89,9	23,8	89,6	81,9	0,57
Keduanya	27,4	81,9	17,2	89,1	75,3	0,55

“Masalah utama dari positif palsu dan negatif palsu,” Dr. Van Griensven mengatakan. “Untuk positif palsu, kami mempunyai 16% – oleh karena itu ini adalah pasien dengan viral load tidak terdeteksi yang dapat didefinisikan sebagai mengalami kegagalan pengobatan berdasarkan jumlah CD4. Apabila kita akan sangat ketat, kita akan menempatkan pasien ini ke terapi lini kedua – walau tidak dibutuhkan. Masalah lain adalah negatif palsu. Pasien mempunyai viral load terdeteksi, tetapi kita tidak menemukannya dengan penghitungan jumlah CD4.”

Dr. Van Griensven kemudian menyesuaikan definisi kegagalan untuk melihat apakah penyesuaian ini akan mengubah penghitungan. Sebagai contoh, apabila ‘30% penurunan dari angka tertinggi’ dipakai sebagai definisi kegagalan (kriteria yang dipakai di Tanzania dan Malawi), sensitivitasnya akan meningkat kurang lebih 38%. Demikian juga, laporan dalam JAIDS edisi Desember 2006 memberi kesan

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

bahwa memakai ‘tidak ada peningkatan jumlah CD4’ sebagai definisi kegagalan pengobatan akan mendeteksi kurang lebih sepertiga orang dengan kegagalan virologi (Moore). Sementara laporan Bisson dkk di Botswana melaporkan bahwa memakai peningkatan jumlah CD4 ‘kurang dari 50 di atas jumlah pada awal’ sebagai kriteria kegagalan menemukan hampir 61% kegagalan virologi.

Memakai kriteria kegagalan yang terakhir pada kohort MSF, sensitivitas akan meningkat menjadi 33%, dan 56% apabila dikombinasikan dengan kriteria yang disebut sebelumnya. Tetapi semua ini mengorbankan spesifisitas.

Oleh karena itu Dr. Van Griensven mengamati penggunaan batasan yang berbeda-beda untuk kegagalan virologi. “Mungkin kita dapat memakai batasan lebih dari 1.000 sebagai kegagalan pengobatan, paling tidak hal ini akan mengurangi *blip* virologi [hasil transien rendah tetapi viral load terdeteksi yang cenderung langsung pulih dengan pengobatan] yang terutama penting apabila kita hanya mempunyai satu penghitungan.” Dia juga mengamati batas viral load 10.000, karena kepentingan yang ditunjukkannya dalam pengambilan keputusan pengobatan (berdasarkan pedoman WHO).

Dengan memakai viral load 1.000, penampilan kriteria imunologi sedikit membaik, tetapi dengan memakai 10.000 perbaikannya lebih nyata. Lihat tabel C.

Tabel C: Pilihan batasan viral load

Batas viral load	Kriteria kegagalan CD4 WHO		Pengganti kriteria kegagalan CD4	
	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
40	27,4	81,9	56,2	65,2
1.000	28,6	81,5	59,5	64,2
10 000	47,6	81,8	80,9	64,1

Secara keseluruhan, sekali lagi data ini memberi kesan bahwa kegagalan CD4 tidak berhasil mendeteksi kegagalan virologi dengan baik. Tetapi, Dr. Van Griensven berfokus pada yang positif.

“Saya berpendapat kita masih dapat mencari manfaat dari jumlah CD4, dan salah satunya adalah dengan memakainya atau mempertimbangkannya sebagai alat skrining untuk memilih pasien yang perlu diberikan tes viral load. Apabila kita akan memakai kriteria WHO dengan cara ini, kita akan menghitung viral load pada 20% pasien dan mendeteksi separuh pasien yang memerlukan terapi lini kedua. Apabila kita sedikit mengubah kriteria tersebut, kita akan menghitung viral load pada 37% pasien dan kita akan mendeteksi 86% pasien yang memerlukan terapi lini kedua,” dia mengatakan.

Dia juga berpendapat bahwa menghitung berulang kali dan menggabungkannya dengan data klinis dan laboratorium dapat mendeteksi pasien yang perlu dialihkan ke terapi lini kedua dengan lebih baik.

“Untuk jangka panjang, kita perlu meningkatkan akses pada penghitungan viral load, yang disesuaikan untuk rangkaian terbatas sumber daya dan kita perlu mengembangkan pilihan tes alternatif lain; dengan harga yang lebih rendah dan pengadaan yang lebih baik: tidak perlu disimpan di kulkas; idealnya dapat dilakukan di satu tempat; hasilnya dapat diperoleh di hari yang sama dan hanya memerlukan pelatihan singkat. Serupa dengan melakukan tes kehamilan, tes HIV atau pengukuran glukosa. Mungkin kita juga tidak memerlukan nilai yang sangat tepat – paling tidak di rangkaian tersebut, tetapi dapat memakai batasan yang berbeda,” dia menyimpulkan.

Penelitian Home Based AIDS Care

Walaupun ada temuan sebelumnya, data mula-mula dari penelitian prospektif besar membandingkan strategi pemantauan. Penelitian Home Based AIDS Care (HBAC), memberi kesan bahwa apabila berkaitan dengan mencegah morbiditas dan mortalitas, pemantauan CD4 pengguna ART dapat berhasil cukup baik – setidaknya pada tiga tahun pertama memakai dan apabila sangat patuh. Tetapi, pemantauan klinis saja dikaitkan dengan peningkatan kejadian baru terdefinisi AIDS dan cenderung meningkatkan mortalitas apabila dibandingkan dengan jumlah CD4 atau pemantauan virologi.

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

Walaupun peristiwa klinis paling sedikit terjadi pada kelompok pemantauan virologi, perbedaannya tidak bermakna secara statistik apabila dibandingkan dengan kelompok pemantauan CD4 – mungkin karena dampak buruknya sangat sedikit pada kohort ini selama masa penelitian. Dengan kata lain, dalam penelitian ini pemantauan jumlah CD4 menghasilkan dampak klinis yang serupa selama tiga tahun masa pemantauan. Tetapi, tes viral load secara rutin memang menambah beban pemantauan (lihat di bawah).

Sebelumnya HATIP pernah merujuk pada penelitian ini, karena standar perawatan yang luar biasa tingginya bagi pesertanya walaupun tempat mereka sangat terpencil dan di rangkaian miskin sumber daya. Program HBAC menawarkan layanan perawatan secara lengkap dan menyeluruh di daerah pedesaan Tororo dan wilayah Busia di Uganda bagian barat. Program ini mencakup paket pencegahan dasar (dijelaskan di situs: <http://spiritia.or.id/hatip/bacahat.php?artno=0089>) dan dukungan intensif berbasis komunitas, termasuk kunjungan mingguan ke rumah oleh petugas lapangan yang terlatih untuk memberi ART dan pengobatan TB, serta penilaian gejala dan kepatuhan secara rutin, lihat <http://spiritia.or.id/hatip/bacahat.php?artno=0090>). Dengan model layanan ini, gejala klinis dan masalah kepatuhan mungkin dapat terdeteksi lebih cepat dibandingkan di klinik berbasis fasilitas yang melakukan pemantauan klinis setiap kwatral atau lebih jarang.

Dr. Mermin dan rekan kemudian melakukan penelitian secara acak yang menilai apakah pendekatan terhadap pemantauan ini akan mengarah pada perbedaan dampak klinis (morbiditas berat, kejadian baru terdefinisi AIDS yang penting, dan mortalitas) pada pengguna ART selama tiga tahun masa tindak lanjut, serta juga penghematan biaya dan rejimen pemantau yang berbeda.

- Kelompok A: pemantauan viral load, jumlah CD4 dan klinis setiap tiga bulan (melalui kunjungan mingguan ke rumah)
- Kelompok B: pemantauan jumlah CD4 dan klinis setiap tiga bulan (melalui kunjungan mingguan ke rumah)
- Kelompok C: hanya dengan pemantauan klinis yang disediakan melalui kunjungan mingguan ke rumah (lihat lampiran tentang HBAC gejala /skrining penyakit)

Definisi kegagalan virologi pada kelompok A cukup fleksibel. Pasien dapat dikategorikan sebagai gagal secara virologi apabila mereka mempunyai viral load terdeteksi dua kali berturut-turut (di atas 500) setelah enam bulan dengan terapi; tetapi apabila viral load antara 50 hingga 5.000 dan peserta dengan kondisi klinis baik, terapi lini pertama dapat dilanjutkan. Apabila ada kejadian klinis atau penurunan jumlah CD4, disarankan untuk melanjutkan rejimen lini pertama asalkan dengan penekanan viral load

Pada kelompok B, kegagalan didefinisikan sebagai jumlah CD4 yang tetap menurun pada dua kejadian dan/atau kegagalan klinis yang terpisah.

Dalam kelompok C, definisi kegagalan klinis termasuk:

- Kehilangan lebih dari 10% berat badan yang tidak diharapkan
- Kejadian penyakit CDC kategori C (lihat <http://www.aidsmap.com/cms1031859.asp>)
- Diare atau demam selama lebih dari sebulan tanpa penyebab yang dapat disembuhkan, dan
- Kandidiasis baru atau kambuhan di mulut, vagina atau tenggorokan yang tidak diketahui penyebabnya

Konferensi kasus klinis, yang melibatkan tim dari berbagai disiplin ilmu, terdiri dari dokter, perawat, apoteker dan konselor dilakukan untuk melaporkan dan membahas informasi tentang seluruh kematian, rawat inap, hasil tes laboratorium yang tidak normal serta memutuskan apakah perlu mengubah rejimen ART. Tetapi pada masing-masing kelompok, Dr. Mermin menekankan bahwa, “tanggapan pertama terhadap indikasi kegagalan pengobatan adalah dukungan kepatuhan dan konseling.”

Penelitian ini mendaftarkan 1.116 orang yang belum pernah memakai ART (naif) dengan jumlah CD4 \leq 250 atau penyakit WHO stadium III atau IV. Sejumlah 1.094 orang yang memulai rejimen lini pertama: d4T/3TC plus nevirapine (efavirenz adalah pengganti nevirapine untuk mereka yang memakai pengobatan TB secara bersamaan). Rejimen lini kedua adalah lopinavir/ritonavir (Kaletra), ddI dan tenofovir.

Ciri-ciri pada awal dipasangkan secara baik (usia rata-rata adalah 38 tahun, jumlah CD4 antara 127-131, dan viral load adalah di atas 200.000) kecuali jenis kelamin (67% peserta dalam kelompok C adalah perempuan, dibandingkan dengan 75% dalam kelompok B dan C, $p=0,01$).

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

Setelah tiga tahun masa tindak lanjut, terjadi:

- 126 kematian (11,2% dari total populasi), 47% terjadi dalam tiga bulan pertama terapi
- 148 penyakit terdefinisi AIDS baru, 57% di antaranya terjadi dalam tiga bulan pertama terapi
- 61 (5,8%) peserta secara berturut-turut mempunyai viral load di atas 500 setelah enam bulan pertama
- Hanya 28 (2,7%) peserta akhirnya beralih ke obat lini kedua.

Dalam analisis Kaplan-Meier tentang waktu sampai terjadinya morbiditas berat atau kematian, kelompok pemantauan klinis mempunyai tingkat morbiditas atau kematian yang lebih tinggi dibandingkan kelompok A, memakai pendekatan mangkir berarti gagal (*intention-to-treat/ITT*) sejak tanggal pengelompokan secara acak ($p = 0,02$) atau pendekatan per protokol sejak tiga bulan setelah mulai ART ($p=0,004$). Analisis per protokol adalah terutama penting karena hasil laboratorium pertama tidak diambil sampai dengan tiga bulan setelah mulai ART. Analisis berdasarkan protokol, perbedaannya juga bermakna secara statistik pada perbandingan antara kelompok B dan kelompok C ($p=0,034$). Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik pada jangka waktu hingga kematian dengan menggunakan pendekatan analisis ITT atau per protokol.

Setelah disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, jumlah CD4 pada awal, viral load, indeks massa tubuh dan skor depresi, tingkat morbiditas berat pertama atau kematian lebih dini kurang lebih satu setengah kali lebih tinggi pada kelompok C dibandingkan kelompok A atau B. Dalam analisis ITT (lihat Tabel di bawah), dan dua kali lebih tinggi pada analisis per protokol. Tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kelompok A atau B.

“Walaupun kami belum menganalisis data kepatuhan, pada kelompok A dan B, peserta dengan jumlah viral load atau CD4 yang menunjukkan kegagalan diberi konseling dan kepatuhan terhadap pengobatan yang membaik dan mungkin ini adalah alasan meningkatnya viral load tanpa perlu dialihkan pada rejimen lini kedua,” dikatakan oleh Dr. Mermin. “Tetapi, pada kelompok C kami tidak mendeteksi kegagalan obat secara cepat dan orang dengan peningkatan viral load untuk jangka waktu yang lebih lama.”

Dr. Mermin mencatat penelitian dari Western Cape di Afrika Selatan (penerbitan dalam HATIP) oleh Dr. Catherine Orrel dan rekan, yang baru-baru ini diterbitkan di jurnal *Antiviral Therapy*. “Memakai sistem deteksi terobosan virologi secara lebih dini mengarah pada penerapan strategi kepatuhan yang dibidik, 23 dari 43 (53%) orang dengan viral load awal >1.000 selanjutnya mencapai penekanan virologi penuh,” Orrel dkk menulis. Mereka juga menekankan bahwa memperhitungkan waktu deteksi kegagalan adalah penting, karena apabila intervensi kepatuhan terlalu terlambat, lebih tidak mungkin untuk menghasilkan penekanan virus.

Tentu saja, penelitian tersebut secara ketat merujuk pada viral load, walaupun penelitian yang dilakukan oleh Basenero dkk yang dilaporkan pada IAS juga menemukan bahwa dukungan kepatuhan ditawarkan berdasarkan kegagalan CD4 paling tidak mampu menstabilkan jumlah CD4 dalam proporsi pasien ‘yang gagal’ (paling tidak untuk sementara). Tidak jelas apakah peningkatan viral load dalam kelompok B dapat benar-benar dianggap bermakna (walaupun setidaknya tidak memburuk). Tetapi sementara jumlah CD4 dan viral load mungkin meningkat sejalan dengan waktu penggunaan ART, ada kemungkinan bahwa jumlah CD4 mendapatkan peserta yang sekadar tidak memakai pengobatan mereka sama sekali (dibandingkan mereka yang tidak patuh).

Sebagai contoh, jumlah CD4 dapat dipertahankan pada orang yang tidak mengalami penekanan secara penuh selama bertahun-tahun, tetapi penelitian menunjukkan bahwa orang yang memakai rejimen ART tersebut yang menghentikan pengobatan secara menyeluruh menderita peningkatan viral load dan penurunan jumlah CD4 secara cepat. (Deeks).

Tetapi, dicatat bahwa dalam penelitian HBAC, definisi kegagalan imunologi adalah sekadar dua kali penurunan jumlah CD4 – kriteria yang mungkin memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap deteksi lebih dini terhadap kegagalan virologi. Mungkin, dengan adanya keragaman umum dalam jumlah CD4, penurunan sementara dalam jumlah CD4 lebih membuktikan dukungan kepatuhan.

“Upaya kami yang pertama selalu adalah pemantauan kepatuhan ... maka pertama-tama kami melakukan konseling dan kemudian menilai kembali dengan memakai pemantauan laboratorium dan klinis untuk mengetahui apakah mereka membaik,” Dr. Mermin mengatakan. “Tetapi kami tidak dapat menunggu

untuk kelompok yang hanya memakai pemantauan klinis – kami harus menggantinya. Hal ini mungkin alasan kami mempunyai jumlah orang yang lebih banyak [dalam kelompok pemantauan klinis] yang diganti ke rejimen lini kedua setelah penyakit terdefinisi AIDS.”

“Kriteria klinis saja tidak peka untuk mendeteksi kegagalan lebih dini, dan pembatasan penggantian obat tertentu yang kurang baik pada peserta dengan peningkatan viral load,” Dr. Mermin mengatakan. “Pemantauan klinis saja dikaitkan dengan peningkatan kejadian baru terdefinisi AIDS dan kecenderungan pada peningkatan mortalitas. Upaya dukungan untuk membangun kemampuan laboratorium dan menyediakan pemantauan laboratorium.”

“Tetapi tidak ada manfaat yang terlihat dengan menambahkan penghitungan viral load dan jumlah CD4 setiap triwulan, mendukung pedoman WHO dan memberi kesan bahwa prioritas harus diberikan pada akses penghitungan sel CD4 – paling tidak pada pasien yang sangat patuh terhadap ART,” Dr. Mermin menambahkan.

Perbandingan efektivitas biaya

Dengan tingkat kejadian yang sangat rendah pada kelompok A dan B setelah enam bulan pertama dalam tahun pertama memakai pengobatan, dan kenyataan bahwa kebanyakan orang masih mempunyai viral load tidak terdeteksi, dan kenyataan bahwa bahkan lebih sedikit orang pada kelompok B yang sudah beralih ke ART lini kedua, tidak mengejutkan bahwa analisis selanjutnya, dipresentasikan oleh Dr. Jim Kahn pada pertemuan Implementer HIV, memberi kesan bahwa pemantauan viral load secara rutin sama sekali tidak efektif dari segi biaya – paling tidak dalam kurun waktu ini.

“Menambahkan CD4 pada pemantauan klinis, dengan biaya 831-838 dolar AS per DALY [*disability adjusted life year saved or averted*] hampir sama efektifnya dengan memberi ART pada seorang lagi di Tororo [wilayah di Uganda] yang secara terpisah kami perhitungkan kurang lebih 600 dolar AS per DALY. Kami juga menemukan bahwa menambahkan viral load pada CD4 dan pemantauan klinis memerlukan biaya per DALY antara 3.600 dolar AS dan hampir 12.000 dolar AS, yang adalah empat hingga 20 kali lebih mahal dibandingkan biaya DALY untuk tes CD4. Analisis ini memberi kesan bahwa pemantauan CD4 atau mulai memberi ART pada pasien lebih ekonomis berdasarkan pemantauan viral, paling tidak dalam kaitannya dengan uji coba ini,” dia mengatakan.

Tetapi, Dr. Mermin dan Dr. Kahn keduanya sepakat bahwa hal ini dapat berubah setelah tiga tahun pengobatan. Sekali lagi, sejumlah penelitian lain memberi kesan bahwa hal ini terjadi apabila kegagalan mulai menjadi lebih umum (sepaimana dijelaskan dalam penelitian di Malawi). Oleh karena itu penelitian HBAC akan terus meneliti kelompok C secara acak dibandingkan terhadap kelompok A dan B.

“Penting bagi kami untuk menentukan efektivitas biaya dan dampak jangka panjang untuk masa tindak lanjut lebih dari tiga tahun – seandainya setelah beberapa waktu penghitungan viral load secara rutin mungkin menguntungkan, karena semakin banyak orang yang mengembangkan virus yang resistan terhadap obat,” Dr. Mermin mengatakan.

Sepatah kata tentang algoritme dan rasionalisasi viral load

Walaupun mungkin ada beberapa ketidakpastian kapan untuk mengganti obat (kriteria kegagalan yang harus memicu penggantian), kebanyakan dokter dan orang dengan HIV ingin memiliki akses terhadap hasil laboratorium untuk membantu memandu pengambilan keputusan pengobatan. Tetapi kenyataan pahitnya adalah bahwa tes viral load tidak tersedia untuk dipakai secara rutin di banyak rangkaian karena biaya dan pengadaannya. Bahkan di tempat yang mulai meningkat, penggunaannya harus ditunda hingga beberapa waktu mendatang.

Sementara ini, program harus berupaya keras memakai alat pemantauan yang saat ini tersedia di sana. Salah satu pilihan adalah memakai algoritme dengan tanda klinis dan laboratorium dasar sebagaimana yang diusulkan oleh Colebunders dkk dan diuraikan dalam HATIP #69. Sudah sejak lama ada beberapa kritikan tentang algoritme ini, yang terakhir oleh Lawn dkk dalam jurnal Lancet yang mengatakan tidak cukup baik untuk memakainya sebagai pengganti pemantauan virologi. Tetapi, mereka mengatakan algoritme ini mungkin bermanfaat sebagai alat skrining.

Memakai strategi ini untuk menilai 24 pasien dengan konfirmasi kegagalan virologi, 16 (67%) ditentukan sebagai “mungkin kegagalan pengobatan” tetapi delapan sisanya (33%) tidak. Kriteria yang paling bermanfaat dikaitkan dengan penilaian kepatuhan, tetapi tim menulis bahwa “lagi-lagi hal ini menunjukkan peningkatan yang sangat bermakna melampaui usulan WHO yang ada.”

Satu gejala klinis berpotensi tampil sebagai tanda awal kegagalan pengobatan: pengembangan prurigo/pruritic papular eruption (PPE), kadang disebut penyakit bentolan yang gatal, (bentol hitam yang membesar yang serupa dengan gigitan laba-laba). Kondisi klinis relatif umum ini yang tampaknya sangat dikaitkan dengan kegagalan virologi (Lawn, Orrell, Wood).

Tetapi, kriteria klinis dan laboratorium lain yang termasuk dalam model adalah penggunaannya yang terbatas mungkin karena “tergantung pada pengembangan kegagalan imunologi, yang hanya terjadi beberapa waktu setelah pengembangan kegagalan virologi.”

Namun demikian, tim menyimpulkan “penggunaan algoritme ini atau yang disesuaikan di lapangan mungkin memerlukan pelatihan baik petugas layanan kesehatan yang cukup lama, tetapi kami setuju dengan penulis bahwa ini dapat dipakai untuk mengurangi tuntutan tes viral load secara keseluruhan di wilayah terbatas sumber daya.”

Sesuai pendapat Dr. Van Griensven, menggabungkan kriteria CD4 (karena tes CD4 semakin tersedia luas) ke dalam algoritme ini juga dapat memperbaiki sensitivitas.

Pemahaman dari semuanya

Sekali lagi, program yang berbeda mungkin memberi pesan yang berbeda dari penelitian ini, tetapi beberapa tampaknya hal cukup jelas.

- Dukung kepatuhan! Apabila kepatuhan tidak sempurna, selama beberapa tahun pertama memakai ART, kebanyakan pasien akan patuh, terlepas bagaimana efektivitas rejimennya dipantau.
- Pemantauan laboratorium secara rutin, baik melalui jumlah viral load atau CD4, mungkin menyediakan indikasi awal apabila pasien tidak memakai pengobatannya, memungkinkan intervensi kepatuhan secara intensif, yang dapat mempertahankan rejimen lini pertama. Viral load adalah ukuran yang paling sensitif tetapi jumlah CD4 juga mampu mendeteksi pasien yang berhenti atau tidak pernah memulai pengobatannya. Pertanyaan bagi program HIV adalah apakah hal ini efektif biaya (dan apakah kapasitasnya tersedia atau dapat segera dikembangkan) untuk melakukan tes viral load untuk mendeteksi dan menanggapi masalah ketidakpatuhan atau mendeteksi kegagalan dini. Apabila secara umum kepatuhan di tempat adalah baik, maka tes untuk setiap orang mungkin bukan cara yang paling efektif biaya untuk menentukan sedikit yang tidak patuh. Jawabannya mungkin berbeda di tempat lain di mana pasien menerima waktu bersama petugas layanan kesehatan yang lebih sedikit.
- Yang paling sedikit, viral load mungkin diperlukan untuk memastikan pasien yang benar-benar gagal – terutama karena biaya terapi lini kedua yang sangat mahal. Hal ini mungkin langkah awal untuk tes viral load, dan dengan meningkatnya kapasitas, dan pengadaan yang lebih baik, atau alat tes di tempat layanan yang lebih murah dikembangkan, sejalan dengan waktu mungkin pemantauan viral load dapat lebih rutin dilakukan.
- Walaupun pemantauan viral load dapat lebih rutin dilakukan di mana-mana, masih belum jelas batasan viral load yang harus dipakai untuk mengambil keputusan mengganti ke pengobatan lini kedua (kami akan membahas hal ini lebih jauh dalam artikel yang akan datang tentang resistansi terhadap ARV di rangkaian terbatas sumber daya).
- Tes CD4 harus disediakan di semua tempat, karena ini adalah satu-satunya alat yang tidak dapat digantikan dalam pengambilan keputusan pengobatan termasuk kapan memulai, kapan memberikan dukungan tambahan, siapa yang harus dipantau secara ketat dan mungkin juga kapan harus menggantinya. “Mungkin kita harus mulai memikirkan tentang memakai kombinasi jumlah CD4, viral load dan kriteria klinis yang mungkin secara bersama-sama dapat menyediakan dampak klinis yang jauh lebih baik,” dikatakan Dr. Mermin di Kigali. Yang pasti penelitian klinis selama 25 tahun menunjukkan bahwa jumlah CD4 adalah prediktor terbaik terhadap Odha yang berisiko terhadap pengembangan penyakit berat atau kematian.
- Dalam rangkaian yang tidak mampu atau belum menyediakan tes viral load secara rutin, dimungkinkan untuk menyempurnakan algoritme untuk skrining sehingga lebih peka atau tepat untuk

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

kegagalan virologi. Beberapa titik akhir, terutama PPE, mungkin adalah indikator awal yang baik untuk kegagalan virologi sebelum penurunan kekebalan, tetapi hal ini jelas tidak akan terjadi pada setiap pasien yang gagal. Jumlah CD4 dapat membantu, terutama apabila dipasangkan dengan tanda laun dari pemulihan kekebalan misalnya CD38.

Banyak pakar berpendapat bahwa perbedaan dan pertentangan pendapat ini hanya dapat diselesaikan melalui penelitian lebih lanjut – dan kami sepenuhnya mendukung pelaksanaan penelitian dan pembagian cara yang terbaik dari rangkaian terbatas sumber daya.

Tetapi sebelum meluncurkannya ke dalam uji coba sederhana secara besar yang melibatkan ribuan Odha yang membutuhkan tahunan untuk penyelesaiannya, kita perlu bertanya pada diri kita sendiri. Mengapa dan bagaimana kita membagi peserta secara acak?

Apabila kita sungguh-sungguh ingin mengetahui kriteria kegagalan yang terbaik yang akan dipakai untuk mengganti apabila hanya ada satu pilihan pengganti yang tersedia, maka kita harus memikirkan tentang apakah penelitian ini diperlukan apabila rejimen ART lini ketiga dan keempat tersedia.

Tidak dapat diterima bahwa Odha di rangkaian terbatas sumber daya harus puas hanya dengan dua rejimen ART. Diperlukan empat hingga lima tahun untuk terapi kombinasi obat tiga jenis untuk mulai tersedia di Afrika. Mengapa perlu 10 hingga 20 tahun untuk mendapatkan akses ke obat yang lebih baru yang sudah dipakai di negara Barat? Obat tersebut ada.

Apa gunanya akses pengobatan ‘universal’ apabila obat ini hanya bertahan selama tiga hingga enam tahun?

Yang pasti, strategi pemantauan yang dipilih tergantung pada apa yang diyakini oleh pembuat kebijakan tentang masa depan yang akan terjadi. Tergantung pada para aktivis untuk memastikan masa depan yang cerah.

Referensi

- An S et al. Predictors of virologic failure in a Cambodian setting: findings from a cross-sectional study: findings from a cross-sectional study at Sihanouk Hospital Centre of Hope, Phnom Penh. Fourth International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, Sydney, abstract WeAb103, 2007.
- Basanero A et al. Inadequacy of clinical and immunologic criteria in identifying virologic failure of 1st line ART: the Ugandan experience. Fourth International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, Sydney, abstract WeAb102, 2007.
- Bisson, GP. Diagnostic accuracy of CD4 cell count increase for virologic response after initiating highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 20: 1613–1619, 2006.
- Calmy A et al. HIV Viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clinical Infectious Diseases* 44:128–134, 2007
- Colebunders R et al. A new model to monitor the virological efficacy of antiretroviral treatment in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis* 6: 53–59, 2006.
- Cozzi-Lepri A. Evolution of drug resistance in HIV-infect patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 21: 721-732, 2007.
- Deeks SG et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia *AIDS* 16: 201-207, 2002.
- Gandhi T et al. Long-term immunologic and virologic responses in patients with highly resistant HIV infection who are treated with an incompletely suppressive antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 45: 1085 – 1092, 2007.
- Hosseinipour M et al. Validating clinical and immunological definitions of antiretroviral treatment failure in Malawi. Fourth International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, Sydney, abstract WeAb101, 2007.
- Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS* 19: 2141–2148, 2005.
- Lawn SD, Orrell C, Wood R. Evaluating a model for monitoring the virological efficacy of antiretroviral treatment in resource-limited settings. *Lancet* Vol 6: 385-386, 2006.
- Magembe, G.E. et al. Role of combined, repeat CD4 count and viral load tests in defining first line ARV failure in resource poor countries. HIV Implementers’ Meeting, Kigali Rwanda, abstract 1197, 2007.

HATIP 94: Mendefinisikan lalu mengamati kegagalan pengobatan

- Marshall S Quality control of the total lymphocyte count parameter obtained from routine haematology analyzers, and its relevance in HIV management. *Afr J Med Med Sci.* 35(2):161-163, 2006.
- Mbanya D Monitoring antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients in resource-limited settings: CD4 counts or total lymphocyte counts? *Int J Infect Dis.* 11(2): 157-160, 2007. (Epub 2006 Jun 9)
- Mermin J. Efficacy and cost-effectiveness of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring of adults taking antiretroviral therapy in Uganda. HIV Implementers's Meeting, Kigali Rwanda, 2007.
- Moore DM et al. Performance of immunologic responses in predicting viral load suppression: implications for monitoring patients in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43(4):436-439, 2006.
- Munderi P et al. Discordance between virological/immunological and clinical outcomes: NORA efficacy 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 22-25 July 2007
- Murri R, Lepri AC, Cicconi P, et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *J Acquir Immune Defic SynDr.* 41:23-30, 2006.
- Orrell C et al. Conservation of first-line antiretroviral treatment regimen where therapeutic options are limited. *Antiviral Therapy* 12: 83-88, 2007.
- Shumbusho, F., Ngirabatware, B. Viral load testing before advancing to 2nd line or salvage ART regimens: observations in 75 Rwandan patients experiencing clinical and/or immunological failure. HIV Implementers' Meeting, Kigali Rwanda, abstract 356, 2007.
- Van Griensven, J. et al. Validity of WHO-recommended Immunological Criteria for Treatment Failure. HIV Implementers' Meeting, Kigali Rwanda, abstract 1039, 2007.
- WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006
<http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
- Artikel asli: Defining, and then watching for, treatment failure <http://www.aidsmap.com/cms1254431.asp>