

HATIP 95: Nevirapine lebih mungkin tidak berhasil menekan viral load dibandingkan dengan efavirenz apabila ART dimulai waktu pengobatan TB

Oleh: Theo Smart, 21 November 2007

Orang dengan HIV dan tuberkulosis (TB) yang mulai memakai rejimen antiretroviral (ART) yang mengandung nevirapine apabila sudah memakai pengobatan TB yang baku (termasuk rifampisin) hampir dua kali lebih berisiko terhadap viral load terdeteksi (di atas 400) selama 18 bulan pertama memakai dibandingkan dengan yang tidak memakai pengobatan TB waktu mulai ART. Hal ini berdasarkan penelitian yang disampaikan dalam World Lung Health Conference ke-38 di Cape Town, Afrika Selatan.

Temuan ini dipresentasikan oleh Dr. Andrew Boulle dari Universitas Cape Town, membarui analisis sebelumnya yang melaporkan hanya ada sedikit dampak dari penggunaan rifampisin secara bersamaan selama enam bulan pertama memakai ART pada orang yang diobati untuk TB dan HIV di klinik kesehatan masyarakat yang didukung oleh Médecins Sans Frontières (MSF) di Khayelitsha, Afrika Selatan.

Walaupun demikian, sebagian besar (80%) yang memakai rifampisin/pengobatan TB di klinik tersebut ketika mereka mulai memakai ART berbasis nevirapine berhasil mempertahankan viral load di bawah 400 selama 18 bulan pertama memakai ART. Dan, tidak ada risiko kegagalan yang lebih tinggi apabila pasien yang memakai rejimen berbasis nevirapine secara stabil mengembangkan TB dan kemudian memakai pengobatan TB (walaupun hanya sejumlah kecil kasus yang terjadi).

Namun, sedang memakai pengobatan TB tampaknya tidak mempengaruhi dampak virologi orang yang memakai ART berbasis efavirenz dengan takaran yang baku.

Latar belakang pengobatan TB dan ART

Di banyak rangkaian terbatas sumber daya, sebagian besar Odha sedang memakai terapi TB ketika memulai ART (hampir 40% di beberapa daerah di selatan Afrika). Contohnya, di Khayelitsha, sebuah kota terbatas sumber daya dekat Cape Town, prevalensi HIV di atas 30% dan tingkat kasus TB yang ditemukan di atas 1.500/100.000 – di antara yang tertinggi di dunia.

ART lini pertama biasanya berdasarkan salah satu NNRTI, efavirenz atau nevirapine. Di rangkaian terbatas sumber daya, kebanyakan orang memakai rejimen berbasis nevirapine karena formulasi generik yang murah tersedia secara luas, termasuk kombinasi dosis tetap yang mudah dipakai (walau tidak di Afrika Selatan).

Nevirapine juga dikenal aman dan efektif untuk mencegah penularan dari ibu-ke-bayi - yang adalah penting karena hampir dua per tiga orang yang memakai pengobatan adalah perempuan yang berpotensi hamil.

Nevirapine lebih disukai walaupun dengan jadwal dosis yang lebih rumit: setelah dua minggu memakai pengobatan, obat ini memicu metabolisme hati sendirinya (yaitu, tubuh mengeluarkan obat secara lebih efisien). Oleh karena itu, selama dua minggu pertama memakai terapi nevirapine, biasanya harus dipakai dengan takaran 200mg per hari kemudian ditingkatkan menjadi 200mg dua kali sehari untuk mempertahankan tingkat terapetik.

Tetapi, pada pasien koinfeksi TB, tetap ada kekhawatiran tentang pemberian pengobatan TB bersamaan dengan ART yang mengandung nevirapine atau efavirenz karena penelitian interaksi obat menemukan bahwa rifampisin dapat mengurangi tingkat efavirenz dalam darah hingga 20-25%, dan tingkat nevirapine sebanyak 20-55%. Juga ada kekhawatiran tentang tambahan toksisitas terapi TB dan ART, khususnya hepatitis.

Hasil setelah beberapa tahun adalah, para ahli membuat rekomendasi yang berbeda mengenai pemberian pengobatan TB dan ART secara bersamaan. Beberapa menyarankan menghentikan ART sampai dengan setelah pengobatan TB fase intensif selesai – tetapi penelitian selama ini menunjukkan bahwa menunda ART pada pasien dengan jumlah CD4 rendah yang sedang memakai pengobatan TB mengakibatkan lebih

HATIP 95: Nevirapine lebih mungkin tidak berhasil menekan viral load dibandingkan dengan efavirenz apabila ART dimulai waktu pengobatan TB

banyak kematian di Thailand dan Afrika Selatan. Peneliti lain menyarankan memakai rejimen ART yang mengandung tiga jenis analog nukleosida yang kurang manjur secara bermakna – yang mengakibatkan pasien berisiko mengembangkan resistansi silang terhadap seluruh golongan analog nukleosida yang sangat penting untuk membuat rejimen ART yang manjur (Pillay). Beberapa menyarankan hanya memakai efavirenz dengan takaran yang lebih tinggi – tetapi data menunjukkan bahwa hal ini mungkin tidak aman, khususnya pada beberapa orang keturunan Afrika yang lebih mungkin mempunyai gen polimorfisme yang memperlambat penguraian efavirenz.

Namun hanya sedikit penelitian sudah secara hati-hati menilai dampak klinis terhadap interaksi obat ini dalam jangka panjang (terutama terhadap penekanan viral load) pada kohort besar pasien.

Penelitian di Khayelitsha

Klinik di Khayelitsha menawarkan kesempatan yang sempurna untuk memantau dampak interaksi pengobatan TB dan ART setelah beberapa waktu karena mereka memantau CD4 dan viral load secara rutin setiap enam bulan terhadap lebih dari 4.000 orang yang diberi ART sejak 2001 – dan kota ini sangat terbebani dengan TB, artinya bahwa banyak pasien yang sudah menerima pengobatan TB waktu mereka memulai ART.

Analisis ini melibatkan orang dewasa atau remaja (≥ 14 tahun) dengan CD4 di bawah 250 yang mulai ART sebelum Juni 2006, tetapi tidak termasuk mereka yang memakai pengobatan TB, yang tidak memakai rifampisin dan ART secara bersamaan sedikitnya selama 14 hari. Pasien dipantau selama mereka memakai NNRTI yang sudah mereka mulai, sampai dengan 18 bulan atau penghentian ART, pasien meninggal dunia, mangkir atau pindah klinik atau memulai pengobatan TB ulang.

Dua ribu enam ratus delapan puluh tujuh orang tanpa TB memulai ART: 1.726 memakai nevirapine dan 961 memakai efavirenz; 1.283 memulai ART waktu masih memakai rifampisin: 209 orang memakai nevirapine dan 1.074 memakai efavirenz. Hasil viral load tersedia untuk 90 persen peserta yang mencapai setiap titik waktu pada masing-masing dari keempat kelompok yang dipantau.

“Kami berpendapat bahwa kelompok ini sebanding secara luas,” dikatakan Dr. Boule. Namun, karena ini adalah kohort penelitian dan orang didaftarkan di tempat program yang berbeda, ciri-ciri pada awal tidak dipasangkan secara sempurna. Contohnya, secara bermakna sebagian besar pengguna nevirapine adalah perempuan, dan enzim hati adalah lebih rendah. Di antara pasien dengan TB, mereka yang memakai nevirapine mempunyai masa pengobatan TB yang lebih lama ($p < 0,001$), walaupun jumlah CD4 adalah lebih tinggi pada pengguna nevirapine (rata-rata 80 pada pengguna nevirapine, 61 pada pengguna efavirenz); sementara variabel lain misalnya usia, viral load (yang hanya tersedia pada pasien subset; 5,3 log pada masing-masing kelompok), usia dan berat badan adalah serupa. Ada sedikit perbedaan yang serupa (tetapi bermakna secara statistik) antara ciri-ciri pada awal di antara mereka yang tanpa TB yang diberi efavirenz dan nevirapine.

Dan tentu saja, orang yang memakai pengobatan TB mempunyai penyakit yang lebih lanjut dibandingkan yang tidak mempunyai TB – dengan jumlah CD4 yang lebih rendah, viral load dan diagnosis AIDS yang lebih tinggi.

Hasil

Setelah enam bulan memakai ART, persentase yang lebih rendah, kurang lebih 85%, di antara mereka yang memulai dengan nevirapine sementara memakai pengobatan TB mempunyai penekanan viral load di bawah 400 dibandingkan dengan kurang lebih 91-94% pada ketiga kelompok lainnya (angka ini adalah perkiraan penulis berdasarkan grafik tabung). Kecenderungan ini berlanjut dengan 80% penekanan dengan nevirapine dan pengobatan TB pada 12 dan 18 bulan, dan kurang lebih 86-92% pada ketiga kelompok lainnya. Tidak ada perbedaan besar pada tanggapan di antara pasien yang memakai efavirenz dengan pengobatan TB atau mereka yang memakai efavirenz tanpa pengobatan TB.

Apabila disesuaikan berdasarkan usia, jenis kelamin dan jumlah CD4 pada awal, rasio *odds* untuk mempunyai viral load ≥ 400 pada mereka yang memulai dengan nevirapine sementara memakai pengobatan TB adalah tertinggi pada enam bulan (2,1) menurun menjadi 1,4 pada 18 bulan (1,7 pada

HATIP 95: Nevirapine lebih mungkin tidak berhasil menekan viral load dibandingkan dengan efavirenz apabila ART dimulai waktu pengobatan TB

gabungan ketiga titik waktu); sementara yang memakai efavirenz dan pengobatan TB, rasio *odds* adalah 1,2 pada enam bulan dan 1,1 pada 18 bulan (1,1 pada gabungan ketiga titik waktu).

Model multivariat yang lebih lengkap menggabungkan keempat kelompok, dan menyertakan viral load pada awal dan berat badan, mengamati rasio *odds* terhadap viral load di atas 400 (lihat tabel). Penghitungan waktu dibandingkan kegagalan berdasarkan Kaplan-Meier memperkirakan gambaran yang serupa, dengan kelompok nevirapine/rifampisin lebih cepat mencapai viral load di atas 400.

Analisis Kaplan-Meier lain terhadap waktu dibandingkan pengobatan – membatasi toksisitas memberi kesan hasil yang lebih buruk pada nevirapine yang dipakai bersamaan dengan pengobatan TB (segera setelah pengobatan TB dihentikan, pasien dikeluarkan dari analisis ini), tetapi dalam analisis multivariat perbedaan ini hilang. Dalam kelompok efavirenz tidak ada perbedaan. Yang menarik, pengobatan dialihkan pada lebih banyak pasien yang memakai nevirapine dibandingkan yang memakai efavirenz karena toksisitas baik mereka memakai pengobatan TB atau tidak.

	Rasio Odds	Confidence Interval 95%	Nilai-p
Perempuan	0,9	0,7-1,2	0,578
Usia di bawah 30 tahun	1,5	1,2-2,0	0,003
CD4 pada awal (per 25 peningkatan sel)	0,9	0,9-1,0	<0,001
Berat badan pada awal (per 10kg peningkatan)	1,2	1,1-1,3	0,001
Viral load pada awal (per 1 log)	1,3	1,1-1,6	0,001
NNRTI dan TB waktu memulai ART			
Efavirenz, tidak ada TB	Referensi		
Efavirenz, TB	1,1	0,7-1,7	<0,001
Nevirapine, tidak ada TB	1,5	1,0-2,1	<0,001
Nevirapine, TB saat memulai	2,9	1,8-4,7	<0,001
Masa penggunaan ART			
6 bulan	Referensi		
12 bulan	1,5	1,2-1,8	<0,001
18 bulan	1,8	1,5-2,3	<0,001

Tidak ada dampak yang terlihat waktu rifampisin/pengobatan TB dimulai pada pasien yang sudah memakai nevirapine/ART

Dalam kohort ini, ada risiko kurang lebih 10% per tahun terhadap pengembangan TB waktu memakai ART. Pada mereka yang bertahan dengan rejimen ART yang sama, memulai pengobatan TB tampaknya tidak meningkatkan risiko timbulnya viral load di atas 400, dengan rasio *hazard* 1,0 (0,9-2,0) pada nevirapine dan 1,2 (0,6-2,4) pada efavirenz, walaupun analisis ini mungkin terbatas karena jumlah pasien yang mengembangkan kasus TB baru yang relatif kecil.

Tetapi hal ini tetap menimbulkan pertanyaan apakah interaksi obat antara nevirapine dan rifampisin hanya bermakna apabila nevirapine dimulai pada pasien yang sudah memakai dan bukan sebaliknya.

Menurut Dr. Boulle, penjelasan yang paling mungkin untuk hal ini adalah bahwa rifampisin mengubah metabolisme hati, yang berarti bahwa pasien pengguna rifampisin yang memulai nevirapine “dapat mempunyai nevirapine tingkat sub-terapeutik selama masa awal pengobatan.”

Tentunya, kelompok dari rumah sakit Chelsea dan Westminster di London, Inggris sudah melaporkan bahwa apabila orang dialihkan dari efavirenz ke nevirapine (yang juga mengakibatkan jalur metabolisme hati yang sama), masa permulaan nevirapine tidak diperlukan. “Ditemukan bahwa apabila mengganti

HATIP 95: Nevirapine lebih mungkin tidak berhasil menekan viral load dibandingkan dengan efavirenz apabila ART dimulai waktu pengobatan TB

efavirenz menjadi nevirapine orang harus memulainya dengan 200mg dua kali sehari, karena dosis ini dikaitkan dengan tingkat terapeutik obat dalam darah,” Winston dkk menulis.

Tetapi, penelitian klinis perlu menunjukkan apakah ini aman untuk pasien TB. Penelitian ini melaporkan hasil yang hampir serupa pada pasien yang memakai rifampisin/pengobatan TB sebagai pengganti dosis nevirapine yang baku di Thailand dibandingkan dengan dosis awal yang lebih tinggi. Tetapi, penelitian ini juga meningkatkan dosis setelah dua minggu menjadi 600mg per hari (yang terkait dengan tingkat toksisitas yang lebih tinggi).

Penelitian lain harus menilai memulai dan bertahan dengan 200mg dosis dua kali sehari – yang memberi nilai tambah dan lebih sederhana.

Walau efavirenz lebih baik untuk pasien TB, nevirapine bukanlah pilihan buruk

Dr. Boule mengatakan, “Penelitian ini membawa pesan yang cukup rumit, apabila efavirenz tersedia secara rutin... dapat dianggap bahwa lebih baik memakai efavirenz dibandingkan dengan pada pasien TB yang memulai ART. Tetapi... nevirapine [dengan rifampisin] masih sangat efektif apabila tidak ada pilihan lain.”

Referensi

Boule, A et al. Antiretroviral treatment outcomes in patients who received rifampicin together with nevirapine or efavirenz. 38th World Lung Health Conference, Cape Town, abstract TS-71893-12, 2007.

Winston A et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS*;18(3): 572-574, 2004.

Artikel asli: [Failure to suppress viral load more likely with nevirapine than efavirenz if ART started during TB treatment](#)