

HATIP 111: ART lini pertama: tidak sesederhana yang kita inginkan

Oleh: Keith Alcorn, 19 Juni 2008

Terapi antiretroviral (ART) lini pertama sudah menjangkau lebih dari tiga juta orang di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Hal ini berdasarkan [statistik yang dikeluarkan oleh WHO](#) pada 2 Juni 2008.

Lima tahun lalu masih banyak suara sumbang, termasuk mereka yang mengatakan bahwa hal ini tidak dapat dilakukan tanpa tes yang bermutu tinggi dan dokter yang sangat terlatih, yang keduanya tidak cukup tersedia di Afrika sub-Sahara. Yang lain mengatakan bahwa hal tersebut tidak akan pernah mampu membiayainya.

Pengalaman selama lima tahun di lapangan membuktikan bahwa para pencemooh itu sangat salah. Harga ARV sudah menurun, di beberapa negara, para perawat sekarang mulai memberi pengobatan pada pasien dan memantaunya. Di banyak program pengobatan pasien bahkan lebih patuh terhadap pengobatannya dibandingkan rekannya di negara yang kaya. Tingkat kematian juga mulai menurun, menurut [data awal dari Malawi](#) dan daerah pedesaan Afrika Selatan.^{1,2}

Tetapi perjalanan masih panjang. Cakupan secara global adalah antara 27% dan 34%, sebagian karena rendahnya diagnosis HIV tetapi juga karena ketidakpastian pendanaan dalam jangka panjang, sistem kesehatan yang lemah dan jumlah petugas kesehatan yang sangat kurang.

Tetapi selain masalah tersebut, negara menghadapi dua dilema tentang pengobatan lini pertama yang akan menentukan seberapa cepat mereka dapat mencapai akses pengobatan secara universal. Salah satu tantangannya adalah jenis obat apa yang harus dipakai, tantangan lain adalah kapan harus memulai pengobatan. Kedua masalah ini dibahas dalam pertemuan Implementers HIV 2008 di Kampala, Uganda pada awal Juni 2008.

Pedoman nasional – tidak setara dengan negara tetangga?

Sebuah survei tentang pedoman pengobatan nasional dari 15 negara yang difokus oleh PEPFAR yang dipresentasikan dalam pertemuan tersebut menemukan bahwa separuh dari negara tersebut belum memperbarui pedoman mereka untuk menyesuaikannya dengan usulan baru yang dibuat WHO pada 2006.

Pedoman tersebut menganjurkan penggantian terapi lini pertama dari d4T takaran 40mg [akibat tingkat toksisitas yang tinggi](#) yang muncul akibat penggunaan kombinasi d4T takaran tetap secara luas di negara terbatas sumber daya. Tingkat neuropati perifer yang tinggi dengan cepat menjadi nyata, serta juga asidosis laktik. Lipoatrofi (kehilangan lemak pada tungkai dan wajah) mulai tampak pada semakin banyak pasien setelah tahun pertama, serupa dengan yang terjadi di Eropa, Amerika Utara dan Australia setelah ART mulai dipakai pada pertengahan 1990-an.

Negara [disarankan untuk mengurangi takaran d4T](#) (30mg dua kali sehari), memakai AZT sebagai pengganti d4T, atau apabila mereka mampu, memakai tenofovir karena dapat ditahan dengan lebih baik, riwayatnya yang baik terhadap penekanan virus, dan rendah kemungkinan munculnya resistansi silang dengan analog nukleosida lain.

Survei susunan pedoman, yang dilakukan oleh US Centers for Disease Control (CDC) Global AIDS Program (GAP), menemukan bahwa lima negara masih menyarankan d4T/3TC sebagai tulang punggung analog nukleosida yang lebih disukai, sementara semua negara yang sudah memperbarui pedomannya sejak revisi WHO 2006 kini menyarankan AZT (enam negara) atau tenofovir (tiga negara).

Kemungkinan tenofovir akan mempengaruhi pilihan pengobatan lini kedua adalah lebih rendah, karena ARV ini tidak meningkatkan resistansi terhadap analog nukleosida secara luas, walaupun pola resistansinya apabila pasien mengalami kegagalan pengobatan dalam jangka waktu lama belum dipahami sepenuhnya.

Sebaliknya, data dari Afrika Selatan menunjukkan bahwa apabila pasien tetap memakai terapi lini pertama berbasis d4T yang gagal, mereka akan mengembangkan resistansi tingkat tinggi terhadap analog nukleosida pada sepertiga kasus, dan juga dapat kehilangan sensitivitas terhadap tenofovir.³ Serupa dengan itu, subpenelitian virologi dari penelitian DART, yang hanya mengamati pasien dengan peningkatan viral load setelah 48 minggu pengobatan dengan AZT, 3TC dan tenofovir, menemukan bahwa 36% mengalami paling sedikit empat mutasi analog timidin (TAM). Mutasi ini berpotensi membahayakan terapi lini kedua yang memakai tenofovir atau abacavir.⁴ Sebuah [penelitian tentang pasien yang gagal terhadap pengobatan di Nigeria](#) yang dipresentasikan dalam HIV Implementers' Meeting 2008 menunjukkan bahwa untuk 53% sampel pasien yang sudah menerima pengobatan berbasis d4T melalui klinik yang didanai PEPFAR selama kurang lebih 630 hari – dan dalam banyak kasus sudah menerima ARV sebelumnya dari program pemerintah Nigeria – tidak ada analog nukleosida aktif yang tersedia untuk dipakai sebagai pengobatan lini kedua.⁵

Dilema yang dihadapi banyak negara, sebagaimana [dilaporkan dalam HIV Implementers' Meeting tahun lalu](#) adalah menyeimbangkan antara memakai obat yang mungkin dapat ditahan secara lebih baik (tenofovir) dan memakai obat yang dianggap lebih murah (d4T atau AZT) agar mampu menawarkan pengobatan kepada lebih banyak orang. Sebagai contoh, Zambia melaporkan bahwa sementara biaya untuk d4T/3TC/nevirapine adalah 96 dolar AS setahun, biaya untuk tenofovir, emtricitabine (FTC) dan nevirapine adalah 343 dolar AS setahun, sementara memakai efavirenz sebagai pengganti nevirapine akan mendorong biaya menjadi 430 dolar AS per tahun per pasien yang diobati – hanya untuk obat.

Di sisi lain, Dr. Ishmael Katjite dari Namibia mengatakan dalam HIV Implementers' Meeting 2008 bahwa Truvada (tablet kombinasi tenofovir dan FTC, juga disebut emtricitabine) sesungguhnya sekarang lebih murah dibandingkan Combivir (AZT/3TC versi bermerek) – tetapi sementara ini Namibia tetap memakai AZT/3TC/nevirapine sebagai rejimen lini pertama, sedangkan efavirenz hanya disiapkan untuk pasien yang juga membutuhkan pengobatan TB, dan tenofovir hanya disiapkan untuk pasien koinfeksi virus hepatitis B (HBV).

Toksisitas ginjal

Faktor lain yang memperumit penggunaan tenofovir adalah risiko toksisitas ginjal; walaupun risikonya rendah namun lebih mungkin muncul pada orang dengan kerusakan fungsi ginjal.⁶ Kejadian toksisitas ginjal pada orang yang memakai tenofovir di rangkaian terbatas sumber daya saat ini belum jelas.

[Analisis retrospektif terhadap kohort besar dari Zambia](#) – 25.249 pasien yang memulai ART di 18 klinik dukungan PEPFAR di Lusaka antara Mei 2004 dan September 2007 – menemukan bahwa sepertiga pasien mempunyai kelainan ginjal dengan tingkat tertentu waktu diukur dengan skor Cockcroft-Gault, sebagian besar ringan, dan bahwa kelainan ginjal pada awal memprediksi 40-70% peningkatan risiko kematian pada mereka yang mempunyai kelainan ginjal ringan. Perlu dicatat bahwa peningkatan risiko tidak dikaitkan dengan pengobatan tenofovir; obat tersebut baru mulai dipakai dua bulan terakhir masa analisis.⁷

Sebuah analisis tentang pengeluaran kreatinin (*creatinine clearance*) di antara seluruh 3.316 peserta penelitian DART (sedang berlangsung di Uganda dan Zimbabwe) secara serupa menunjukkan bahwa 45% mempunyai kelainan ginjal ringan setelah diukur dengan perkiraan tingkat penyaringan glomerular (*estimated glomerular filtration rate/eGFR*), 7% mempunyai kelainan ginjal sedang, dan 0,2% grade 3 atau kelainan berat. Selama 96 minggu masa tindak lanjut, tingkat kreatinin dalam darah meningkat selama 60 minggu pertama (kemungkinan mencerminkan peningkatan berat badan dan kesehatan yang membaik). Lima puluh dua orang pada yang awalnya mempunyai fungsi ginjal yang normal, kerusakan ginjal ringan atau sedang, kemudian mengembangkan kerusakan ginjal grade 3 atau 4, dan tidak ada pengaruh secara bermakna dari pengobatan tenofovir terhadap pengembangan kelainan ginjal selama penelitian secara keseluruhan (secara acak pasien diberi nevirapine, tenofovir atau abacavir dengan AZT/3TC).⁸ Walaupun tidak bermakna secara statistik, para penulis penelitian mencatat bahwa semua 11 kematian akibat penyakit ginjal selama penelitian terjadi pada pasien yang memulai pengobatan dengan tenofovir.

Tetapi, eGFR, yang mengukur fungsi ginjal, memang sedikit menurun pada mereka yang menerima tenofovir atau abacavir apabila dibandingkan dengan nevirapine, dan perbedaan ini bertahan hingga 96 minggu.

Para penulis peninjauan kelainan fungsi ginjal dalam penelitian DART menyimpulkan bahwa “pasien dengan kerusakan ginjal grade 3 atau 4 sebaiknya memulai pengobatan dengan ARV lain, sementara data kami memberi kesan bahwa pasien dengan kerusakan ginjal ringan atau sedang mungkin dapat berhasil dengan rejimen tenofovir, paling tidak untuk jangka pendek hingga menengah. Apabila dilakukan pemantauan, maka eGFR harus dipakai untuk menyesuaikan takaran tenofovir atau untuk mengindikasikan penggantian obat.”

Di Zambia pemantauan kreatinin dilakukan pada semua pasien, dan siapa pun dengan kerusakan ginjal tidak boleh mulai pengobatan dengan tenofovir. Di Zambia, investasi untuk peralatan laboratorium dan layanan pengiriman contoh memungkinkan klinik mana pun dapat cepat mendapatkan akses penghitungan kreatinin dalam darah, tetapi hal ini mungkin tidak dapat dilakukan di semua tempat. Sebaliknya, negara yang mampu memulai dengan tenofovir juga mungkin adalah negara yang paling mampu untuk berinvestasi pada laboratorium dan kapasitas sistem kesehatan yang diperlukan untuk memakai obat secara aman.

Ada beberapa pertanyaan yang masih belum terjawab tentang skrining ginjal di rangkaian terbatas sumber daya, misalnya apakah memakai berat badan yang sesungguhnya atau yang ideal waktu menghitung pengeluaran kreatinin. Memakai berat badan pasien waktu mereka datang untuk pengobatan mungkin akan memberi gambaran yang keliru tentang kapasitas ginjal mereka, karena kehilangan berat badan yang berat dapat mengakibatkan penurunan pengeluaran kreatinin, yang dapat pulih kembali apabila massa tubuh pulih setelah ART berhasil. Memakai berat badan pada awal yang sesungguhnya mungkin mengecualikan mereka yang dapat memperoleh manfaat dari pengobatan tenofovir – tetapi apakah aman untuk mengobati orang dengan kerusakan ginjal sementara?

Juga belum jelas apakah tes berturut-turut diperlukan setelah pengobatan dimulai; hal ini merupakan praktek yang baku di negara kaya, tetapi berapa tingkat manfaat yang diperoleh dari tambahan informasi yang disediakan ini, dan apabila ukuran longitudinal diperlukan, berapa sering penilaian pengeluaran kreatinin harus dilakukan pada pasien yang memakai tenofovir di rangkaian terbatas sumber daya?

“Saya kira kita harus berpikir lebih jernih tentang apa yang harus dilakukan dengan penyakit ginjal di Afrika sambil kita terus melangkah maju,” komentar Dr. Francois Venter, presiden Southern African HIV Clinicians Society pada sesi penutupan HIV Implementers’ Meeting 2008.

Beralih ke tenofovir – tidak semudah kelihatannya

Tetapi walaupun negara memutuskan untuk beralih ke tenofovir, atau meningkatkan ambang batas untuk memulai pengobatan, prosesnya dapat rumit dan berlarut-larut. Sebagai contoh di Zambia, keputusan dibuat di tingkat Departemen Kesehatan untuk mulai memakai tenofovir pada Juni 2006, tetapi pasien pertama baru menerimanya hingga Juli 2007.

Sebelum pasien dapat menerima tenofovir, pedoman nasional dan protokol klinis harus dibuat terlebih dahulu. Misalnya, mencatat berat badan pasien yang datang untuk ART bukanlah praktek yang baku, tetapi informasi ini penting untuk menghitung pengeluaran kreatinin. Kapasitas sistem kesehatan harus ditinjau kembali: apakah laboratorium diperlengkapi untuk menghitung kreatinin dalam darah pada sejumlah pasien yang sangat besar, yang memulai pengobatan setiap bulan, dan apakah laboratorium tersebut dapat dijangkau oleh semua klinik pengobatan? (Zambia harus membeli analisator biokimia bagi 160 klinik untuk memenuhi kebutuhan ini.)

Di mana tablet Truvada dapat dibeli, bagaimana cara distribusinya, dan apakah sistem logistiknya cukup baik untuk memperkirakan kebutuhan penggunaan dan persediaan agar tidak kehabisan persediaan? Mitra kerja dan sponsor harus dijelaskan tentang perubahan tersebut dan dokter harus dilatih. Pada akhirnya sistem pemantauan dan penilaian harus diterapkan untuk memantau tanggapan pasien – khususnya efek samping – dan untuk menemukan masalah dalam masa peralihan ini, khususnya dalam penatalaksanaan persediaan obat.

Ternyata, manajemen persediaan obat merupakan tantangan khusus karena pasien membanjiri klinik meminta obat yang baru dan yang dapat ditahan secara lebih baik. Pada Maret 2008 jumlah Truvada yang diberikan sudah hampir dua kali lipat dari jumlah yang diperkirakan. Hal ini karena pasien yang bertahan stabil dengan d4T takaran 30mg diganti dengan tenofovir, Albert Mwangi, koordinator nasional ART di Zambia, mengatakan dalam Implementers' Meeting.⁹ (Peningkatan serupa pada permintaan tenofovir terjadi di Afrika Selatan setelah peran dalam sinetron yang populer beralih ke tenofovir tanpa mengalami efek samping.)

Proses penggantian protokol adalah kesempatan untuk memperbaiki pedoman pengobatan nasional secara menyeluruh, dia mengatakan. Pedoman pengobatan di Zambia yang baru dapat diunduh dari www.zambiahivguide.org.

Contoh Zambia mungkin sebagian menjelaskan mengapa beberapa negara belum mengubah pedoman mereka – perubahan dapat memberi dampak besar pada sistem kesehatan yang begitu luas.

Tenofovir dan HBV

Satu masalah yang sering terlewatkan dalam diskusi tentang pengobatan lini pertama adalah sejauh mana koinfeksi HBV memperumit pengobatan. Walaupun di negara yang lebih kaya HBV dianggap sebagai koinfeksi yang terbatas pada pengguna narkoba suntikan dan laki-laki gay, penelitian lintas seks dari beberapa negara Afrika menunjukkan prevalensi koinfeksi HBV yang bermakna pada orang HIV-positif.^{10,11}

Melaporkan tentang kejadian HBV di klinik besar wilayah perkotaan di Johannesburg, Cynthia Firnhaber mengatakan dalam HIV Implementers' Meeting bahwa di antara sampel 502 pasien relawan yang belum pernah memakai ART (ART-naif) yang datang ke klinik Themba Lethu di Rumah Sakit Helen Joseph, 4,8% adalah HBV antigen-permukaan positif, sementara 10,6% positif terhadap antibodi inti (*core*) HBV saja. Ini adalah angka yang bermakna, tetapi penyelidikan lebih lanjut dengan memakai tes DNA HBV pada 43 dari 53 contoh antibodi inti yang positif menunjukkan bahwa 91% memiliki DNA HBV yang terdeteksi (batas sensitivitas 50). Pada satu kasus, seorang pasien antigen permukaan-negatif memiliki viral load DNA HBV lebih dari satu juta. Oleh karena itu, secara keseluruhan, 13% pasien dalam kohort ini terbukti koinfeksi HBV.¹²

Dengan tingkat koinfeksi ini dan ketiadaan kapasitas untuk mendiagnosis kejadian infeksi HBV karena di banyak rangkaian tidak dapat melakukan tes DNA HBV, pengobatan lini pertama dengan tenofovir dan 3TC atau FTC untuk semua pasien mungkin lebih disukai, disarankan oleh Cynthia Firnhaber.

Walaupun replikasi HBV dapat dikendalikan dengan 3TC, resistansi cepat berkembang. Masalah ini terjadi karena rejimen lini pertama di rangkaian terbatas sumber daya tergantung pada 3TC; ART mungkin mengendalikan HIV tetapi membuat HBV lebih sulit diobati dalam jangka panjang apabila rejimen tidak mengandung obat yang aktif melawan HBV dan kurang cepat mengembangkan resistansi dibandingkan 3TC. Tenofovir menunjukkan dampak pengendalian replikasi HBV yang bertahan pada orang koinfeksi HIV dan HBV dalam [beberapa penelitian kecil](#), mengurangi risiko kanker hati dalam jangka panjang.

Efavirenz atau nevirapine?

Tidak ada keraguan bahwa tanpa nevirapine, peningkatan ART tidak akan begitu berhasil. Obat ini murah, mudah digabungkan dengan ARV lain dan relatif dapat ditahan dengan baik.

Kekurangan yang utama adalah kemungkinan interaksi dengan rifampisin yang mengakibatkan pengobatan TB bersamaan dengan ART yang mengandung nevirapine menjadi bermasalah, dan peningkatan risiko hepatotoksitas berat pada perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250 dan laki-laki dengan jumlah CD4 di atas 400.

Efavirenz mula-mula dipandang sebagai pilihan pengganti nevirapine, penggunaannya dibatasi untuk pasien yang tidak dapat menahan nevirapine atau yang juga perlu memakai rifampisin. Harganya yang lebih mahal mengakibatkannya tidak terjangkau untuk dipakai secara luas di sebagian besar rangkaian. Tetapi sejalan dengan waktu, semakin banyak pendapat bahwa efavirenz lebih manjur dibandingkan

nevirapine. Hal ini sebagian besar didorong oleh pedoman di Eropa dan Amerika Utara yang sekarang lebih memilih efavirenz sebagai NNRTI karena pendapat yang menyebar luas bahwa efavirenz lebih manjur dibandingkan nevirapine. Walaupun penelitian 2NN menunjukkan kemanjuran yang serupa, batasan tertinggi *confidence interval* (CI) melingkupi batasan CI yang didefinisikan peraturan sehingga beberapa penelitian menyimpulkan bahwa penelitian tersebut menunjukkan kesan bahwa nevirapine kurang manjur.¹³

Efavirenz juga menarik karena mulai tersedia dalam koformulasi dengan Truvada (sebagai Atripla) atau dengan tenofovir dan 3TC – pil tunggal ART sehari sekali yang pertama.

Tetapi efavirenz juga memiliki kekurangan: obat ini tidak boleh dipakai pada triwulan pertama kehamilan karena kecurigaan akan mengakibatkan kelahiran cacat. Untuk membuktikan apakah efavirenz menyebabkan cacat lahir tidak dimungkinkan tanpa surveilans jangka panjang, sehingga pemberian resep efavirenz secara baku merupakan masalah di rangkaian yang lebih dari 60% pasiennya mungkin adalah perempuan dalam usia subur, kebanyakan tidak dapat menjangkau alat kontrasepsi, atau yang ingin hamil.

Meningkatkan batasan untuk memulai pengobatan

Masalah lain yang menjadi tantangan program pengobatan nasional adalah pertanyaan kapan memulai pengobatan. Pedoman di [Eropa](#) dan [Amerika Utara](#) baru-baru ini mulai menyarankan bahwa pengobatan harus dimulai waktu jumlah CD4 turun di bawah 350 karena semakin banyak bukti bahwa memulai lebih dini mengurangi risiko kematian akibat penyakit tidak terdefinisi AIDS (sebagai contoh, lihat [data penelitian SMART yang baru-baru ini diterbitkan](#)).

Di Afrika Selatan, [Southern Africa HIV Clinicians' Society](#) juga sudah menyarankan bahwa pengobatan harus dimulai waktu jumlah CD4 350, dan mengajukan permohonan pada para menteri agar mengubah pedoman sistem kesehatan masyarakat. Pasien yang menerima pengobatan di klinik swasta lebih mungkin melihat manfaat langsung dari perubahan pedoman.

Di negara berkembang, [WHO menyarankan](#) pengobatan untuk siapa saja dengan penyakit stadium 4, dan siapa saja dengan penyakit HIV stadium 3 penyakit dan jumlah CD4 di bawah 350. Pengobatan harus dipertimbangkan untuk semua pasien dengan penyakit HIV stadium 1 atau 2 waktu jumlah CD4-nya di bawah 350. Namun kenyataannya, berdasarkan angket CDC-GAP di negara yang difokuskan PEPFAR, sedikit yang mampu melaksanakannya bahkan hanya dua negara yang baru memulainya pengobatan pada pasien dengan penyakit WHO stadium 1 atau 2 waktu jumlah CD4 di bawah 350.

James Shepherd dari CDC-Botswana menjelaskan dilema yang dihadapi Botswana tentang pertanyaan kapan harus memulai pengobatan.¹⁴ Botswana sudah meningkatkan batas pengobatan dari 200 menjadi 250. Walaupun perubahan ini akan mengakibatkan 20.000 orang yang tiba-tiba memenuhi kriteria untuk pengobatan di negara berpenduduk 1,7 juta. “Ini adalah lonjakan besar terhadap pada jumlah orang yang tiba-tiba memasuki sistem yang masih dalam pola gawat darurat kronis,” dikatakan oleh Dr. Shepherd. Daftar tunggu untuk resep ART pertama masih panjang dalam sistem yang berlaku saat itu, dan untuk pasien yang lebih stabil harus ada rujukan secara luas ke klinik yang secara teknis lebih canggih agar dapat menampung pasien baru.

Apabila ambang batas ditingkatkan menjadi 350, sejumlah 50.000 akan memenuhi kriteria. Dampak sumber daya manusia terhadap memulainya ART pada sejumlah pasien dalam sistem layanan kesehatan yang sangat kekurangan staf yang terampil mungkin berperan sebagai penghalang peningkatan ambang batas, Dr. Shepherd berpendapat.

Tetapi Botswana memiliki hambatan khusus yang mungkin tidak berlaku di seluruh negara Afrika sub-Sahara. ART harus diresepkan melalui sejumlah klinik yang diakui, berbeda dengan Malawi, di mana pemberian resep mulai dikembangkan di klinik kesehatan primer yang diawasi oleh dokter yang berkunjung.

Di Namibia peningkatan ambang batas menjadi 350 sedang dipertimbangkan, dikatakan oleh Dr. Ishmael Katjita, tetapi tiga faktor perlu dihadapi: biaya, risiko bahwa pasien tanpa gejala mungkin kurang bersemangat untuk patuh terhadap pengobatan, serta prasarana dan tambahan tenaga kerja dibutuhkan untuk menangani tambahan pasien yang memakai pengobatan.

Kebutuhan pengobatan ditaksir terlalu rendah

Sebagai tambahan, negara perlu memikirkan secara seksama dampak sumber daya apabila beralih untuk memulai pengobatan lebih dini, karena perkiraan saat ini untuk jumlah orang dengan HIV bergejala – orang dengan penyakit WHO stadium 3 dan 4 yang sudah memenuhi kriteria berdasarkan kebanyakan pedoman nasional – mungkin perlu ditingkatkan sebagai akibat dari penyesuaian perkiraan prevalensi HIV.

Perkiraan sebelumnya mengenai jumlah yang membutuhkan pengobatan berdasarkan perkiraan ketahanan hidup selama dua tahun setelah memenuhi kriteria untuk ART. UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections menyarankan bahwa masa ini harus ditingkatkan menjadi tiga tahun, dan bahwa masa sejak serokonversi hingga kematian tanpa ART harus diubah dari sembilan menjadi 11 tahun, dan bahwa masa sejak serokonversi hingga memenuhi kriteria untuk ART harus diubah dari tujuh menjadi delapan tahun.

Prof. Charlie Gilks mengatakan dalam Implementers' Meeting bahwa jumlah yang memenuhi kriteria untuk ART berdasarkan pedoman saat ini mungkin akan menjadi 30% lebih tinggi dibandingkan perkiraan sebelumnya walaupun terjadi penurunan perkiraan prevalensi HIV pada beberapa negara Afrika yang juga merupakan hasil dari peninjauan epidemiologi, dan peningkatan ambang batas untuk memulai pengobatan menjadi 350 akan memperlihatkan peningkatan kebutuhan pengobatan sebanyak 50%. Negara yang saat ini memiliki pengembangan yang sangat baik dengan pencapaian jangkauan pengobatan yang tinggi mungkin akan melaporkan hasil yang kurang menggembirakan di masa yang akan datang.

“Kita akan melihat cakupan menurun sebanyak 50% [apabila ambang batas untuk memulai pengobatan ditingkatkan menjadi 350]. Perubahan ini akan menjadi masalah besar kecuali kita mempersiapkan para presiden, menkes dan media,” dia mengatakan dalam pertemuan.

WHO saat ini sedang terlibat dalam perubahan pedoman pengobatannya, dan sebagian dari proses tersebut berupa percobaan penghitungan biaya berdasarkan pendekatan nasional, memakai berbagai ambang batas pengobatan dan rejimen obat lini pertama.

Dia mengatakan bahwa lebih banyak informasi tentang manfaat pengobatan yang dapat diperhitungkan waktu CD4 350 akan diperlukan untuk membujuk para pembuat kebijakan tentang perlunya perubahan di tingkat nasional.

Perkiraan berdasarkan model yang membandingkan dampak memulai pengobatan waktu jumlah CD4 350 atau dengan ambang batas yang saat ini ditentukan dalam pedoman di Afrika Selatan, dengan memakai rejimen berbasis d4T, menemukan bahwa biaya pengobatan akan meningkat sebanyak 13 miliar dolar AS selama lima tahun, tetapi biaya tidak langsung (kehilangan GDP akibat kematian dini) akan menurun sebanyak 61 miliar, dan bahwa pengobatan lebih dini sangat efektif biaya bagi ekonomi Afrika Selatan.¹⁵

[Perkiraan berdasarkan model matematika](#) oleh para peneliti di Imperial College, London, Inggris memberi kesan bahwa pemantauan sel CD4 dan memulai pengobatan dengan ambang batas 350, serta frekuensi diagnosis HIV yang jauh lebih sering, akan memiliki dampak yang paling bermakna terhadap mortalitas di Afrika sub-Sahara. Tetapi, penelitian tersebut juga menemukan bahwa pengobatan lebih dini secara bermakna akan kurang berdampak terhadap mortalitas apabila tidak disertai dengan diagnosis HIV yang jauh lebih tinggi.

Berbicara selama sesi pelaporan pada penutupan HIV Implementers' Meeting, Dr. Francois Venter berpendapat bahwa dampak perubahan ambang batas untuk jangka pendek, pada mulanya hanya akan bermanfaat pada sejumlah pasien yang terbatas.

“Jumlah CD4 waktu memulai biasanya sangat, sangat rendah, oleh karena itu sebenarnya meningkatkan ambang batas mungkin tidak akan membawa perubahan besar dalam kaitannya dengan jumlah orang atau berapa jumlah CD4 sesungguhnya waktu mereka mulai memakai ART,” dia mengatakan di konferensi.

Menawarkan pengobatan pada mereka yang sudah dirawat tetapi belum memenuhi kriteria untuk pengobatan mungkin adalah cara terbaik untuk mempertahankan orang dalam pengobatan, dan sejumlah pembicara dalam HIV Implementers' Meeting 2008 ini menyampaikan keprihatinannya tentang kesulitan

yang terus berlangsung yang dihadapi program pengobatan untuk mempertahankan orang yang belum diobati dalam perawatan.

“Bagian tersembunyi dari mangkir adalah orang yang memenuhi kriteria untuk segala bentuk perawatan lain kecuali ART,” dikatakan oleh Diane Noble dari Clinton Foundatin. Mangkir pada kelompok pasien ini tidak dihitung secara baik sebagaimana pasien yang sudah memulai pengobatan, dan mereka yang mangkir tidak diberi tanda sebagai yang membutuhkan penyelidikan dengan cara yang sama sebagaimana pasien yang sudah memulai pengobatan.

Manfaat pencegahan akibat pengobatan lebih dini

Salah satu manfaat pengobatan lebih dini mungkin adalah penurunan jumlah infeksi baru karena lebih banyak orang dengan HIV yang mengalami penekanan viral load. Analisis kejadian HIV di kohort Home Based AIDS Care (HBAC) di Uganda [dipresentasikan oleh Rebecca Bunnell](#) dari CDC-Kenya dalam Conference on Retroviruses dan Opportunistic Infections ke-15 pada Februari 2008. Analisis tersebut menunjukkan perkiraan penurunan infeksi baru sebanyak 90% selama tiga tahun apabila dibandingkan dengan keadaan sebelumnya, berkat ART, dan yang penting adalah upaya secara sistematis untuk menentukan pasangan serodiskordan dan konseling tentang kebutuhan untuk seks yang lebih aman.

Berguna juga untuk mencatat bahwa median viral load pada awal adalah tinggi dalam populasi penelitian HBAC – 226.000 pada seluruh populasi. Semakin tinggi viral load pada awal di antara populasi yang tidak diobati, dan semakin banyak yang memiliki pasangan HIV-diskordan – khususnya pasangan yang bersamaan – semakin besar kemungkinan manfaat ART terhadap pencegahan.

Sebaliknya, semakin tinggi kejadian hubungan seks tanpa kondom pada populasi secara keseluruhan setelah diberi ART, semakin kecil kemungkinan manfaat ART terhadap pencegahan.

Manfaat ART di tingkat populasi terhadap penurunan infeksi baru apabila diberikan pada penyakit HIV tidak bergejala, walaupun dalam penelitian modeling besar yang memakai data dari British Columbia, memberi kesan penurunan kejadian HIV yang bermakna sebagai akibat dari penggunaan ART waktu ambang batas 350.¹⁶ Penelitian besar secara acak (HPTN 052) di Brasil, Malawi, Zimbabwe, Thailand dan India, menilai dampak kejadian HIV waktu memulai pengobatan saat jumlah CD4 antara 350 dan 550 dibandingkan dengan memulai pengobatan saat jumlah CD4 200 atau AIDS. Hasil HPTN 052 baru diharapkan akan dilaporkan sampai dengan 2013.

Pemantauan sel CD4

Kendala besar lain terhadap pengobatan lebih dini adalah ketiadaan alat penghitung sel CD4. Cukup mudah memakai pedoman klinis untuk memulai ART – kita hanya perlu melatih staf untuk mengenali gejala penyakit HIV stadium 3 atau 4 – tetapi memakai jumlah CD4 pada pasien tidak bergejala memerlukan laboratorium yang diperlengkapi untuk melakukan tes tersebut, staf laboratorium dilatih untuk menghitung jumlah CD4, sistem untuk mengirim darah ke laboratorium ke tempat yang mampu menghitung CD4, dan sistem untuk memperoleh hasilnya kembali ke pusat pengobatan secara cukup cepat.

Pedoman ART WHO 2006 yang diperbarui mendesak program pengobatan nasional untuk berinvestasi dalam kapasitas laboratorium untuk memantau jumlah CD4.

Namun demikian, “untuk sebagian besar orang yang memulai pengobatan, kami menyarankan memakai stadium klinis daripada jumlah CD4 tetap sebagai ambang batas untuk memulai pengobatan,” dikatakan oleh Prof. Charlie Gilks.

Bahkan apabila jumlah CD4 tersedia, penundaan mendapatkan hasilnya kembali ke klinik, mungkin mengakibatkan penundaan permulaan pengobatan. Ketika Brasil memulai ART untuk pertama kali pada pertengahan 1990-an, tes viral load dan jumlah CD4 dilakukan di klinik pusat, dan memerlukan waktu hingga empat bulan bagi para dokter untuk mendapatkan hasilnya, Prof. Gilks mencatat. Kemudian diberlakukan desentralisasi tes, tetapi kapasitas laboratorium yang sudah ditingkatkan di negara yang mengobati hampir 200.000 pasien memakan banyak waktu dan sumber daya.

Upaya untuk mempermudah penghitungan CD4 sedang dilakukan. Bill and Melinda Gates Foundation mendukung program penelitian yang dilaksanakan oleh CD4 Initiative di Imperial College, London, Inggris yang bertujuan mengembangkan pusat layanan tes CD4. CD4 Initiative bertujuan mempunyai satu tes siap pakai di lapangan pada 2010, dengan perkiraan bahwa penelitian di lapangan tersebut yang akan dimulai pada 2009 mengesahkan paling sedikit satu alat yang saat ini sedang dikembangkan.

Alat tes di klinik mungkin kurang peka, barangkali hanya mampu menunjukkan apakah pasien berada di atas atau di bawah tingkat yang disarankan untuk pengobatan. Generasi pertama mungkin terbukti kurang bermanfaat untuk menghitung secara tepat tingkat perubahan jumlah CD4 pengguna pengobatan; misalnya, alat tes tersebut mungkin tidak dapat membedakan antara 10% atau 50% penurunan jumlah CD4 pada seorang pengguna pengobatan secara terus-menerus.

Kelompok peneliti juga mengupayakan biaya yang murah untuk pengiriman hasil, bahkan apabila tes tetap dilakukan di laboratorium pusat, misalnya memakai teknologi telepon selular untuk mengirim hasil dengan SMS kepada para perawat di klinik di pedalaman.

Biaya obat

Kendala besar lain terhadap pengobatan lebih dini, tentu saja adalah biaya.

“Perbedaan biaya yang kecilpun menjadi bermakna apabila jumlahnya meningkat,” dikatakan oleh Elliot Raizes dari CDC GAP.

Program pengobatan nasional perlu semakin diwaspadai terhadap berbagai keragaman dan harga obat, tetapi memerlukan informasi secara cepat untuk melakukannya.

Global Price Reporting Mechanism for antiretroviral drugs, yang mengumpulkan data tentang harga obat yang dibayar oleh penerima hibah Global Fund, program PEPFAR dan lainnya, menunjukkan perbedaan yang besar antara harga obat yang dibayar oleh negara yang berbeda. Menurut Brenda Wainig dari Universitas Boston, AS, hal tersebut bukan disebabkan oleh hak paten tetapi karena informasi yang tidak tepat tentang harga yang dibayar oleh pembeli lain, dan kenyataan bahwa orang yang membayar tagihan tepat waktu memperoleh harga yang lebih baik.

Penelitian lebih lanjut dari tim peneliti Universitas Boston, yang dikontrak oleh Department for International Development, Inggris, menunjukkan bahwa apabila efisiensi perolehan obat ditingkatkan sesuai dengan harga saat ini, sehingga semua negara membayar harga yang lebih rendah dari yang dibayar saat ini (25% lebih rendah), 186 juta dolar dapat dihemat pada tahun pertama, cukup untuk mengobati tambahan 472.000 pasien dengan rejimen lini pertama tenofovir, 3TC dan efavirenz – atau 1,96 juta pasien dengan rejimen lini pertama d4T/3TC/nevirapine.¹⁷ Bahkan memastikan bahwa setiap orang yang saat ini membayar di atas median harga dunia, membayar tidak lebih dari median tersebut akan hemat biaya 106 juta dolar setahun.

Sebagai perbandingan, mengurangi harga efavirenz lebih lanjut – menjadi 120 dolar per tahun hanya akan menghemat 14 juta dolar setahun.

Tetapi penurunan harga juga terbatas secara teknis.

Kemungkinan penurunan harga tenofovir secara bermakna agar sama dengan AZT, atau bahkan d4T, terbatas oleh kenyataan bahwa molekul obat tersebut lebih rumit dan membutuhkan langkah pembuatan obat serta jumlah bahan baku yang lebih banyak dibandingkan d4T.

Kelayakan

Dorongan menuju pengobatan lebih dini dengan obat yang lebih mahal yang membutuhkan kapasitas pemantauan yang lebih besar, mengangkat masalah kelayakan, Prof. Gilks mengatakan dalam pertemuan HIV Implementers. “Pada akhirnya mungkin kita hanya akan memberi manfaat pada mereka yang mampu menjangkau klinik yang menyediakannya secara luas dan terjebak dalam jerat pengembangan di mana semua manfaat pengembangan hanya dipusatkan di sejumlah kecil keluarga dan komunitas yang memiliki akses layanan yang lebih baik,” dia mengatakan.

Ketakutan menciptakan pulau terbaik di lautan yang serba kekurangan sejauh ini tidak menghambat peningkatan pengobatan, karena bagaimanapun kita tetap harus memulainya.

Tetapi ada tanda yang mengkhawatirkan tentang aliran sumber daya untuk melawan epidemi AIDS yang tidak akan meningkat sesuai kecepatan yang ditetapkan pada lima tahun terakhir, khususnya apabila ekonomi dunia menghadapi masa yang sulit akibat peningkatan harga komoditas dan inflasi. Perdebatan tentang prioritas nasional untuk pengobatan hanya akan lebih rumit sejalan dengan waktu dan jumlah yang membutuhkan pengobatan terus meningkat.

Namun demikian, sebagaimana pengalaman di Zambia dan Afrika Selatan menunjukkan, kesadaran untuk memperbaiki perawatan baku menyebar dengan cepat, dan apabila riwayat peningkatan pengobatan sudah mengajarkan sesuatu pada kita, adalah kesadaran terhadap pengobatan tersebut dan potensinya yang merangsang permintaan. Berapa lama pemerintah nasional dan sponsor mampu menggali sumber daya mereka untuk menghadapi permintaan layanan baku yang sama dengan yang tersedia di negara kaya?

Sumber

1. Jahn A et al. *Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi*. The Lancet 371: 1603-1611, 2008.
2. Nyirenda M et al. *Mortality levels and trends by HIV serostatus in rural South Africa*. AIDS. 2007 21 Suppl 6:S73-9, 2007.
3. Marconi VC et al. *Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in KwaZulu Natal, South Africa*. Clinical Infectious Diseases 46:1589-1597, 2008.
4. Pillay D et al. *Emergence and evolution of drug resistance in the absence of viral load monitoring during 48 weeks of Combivir/tenofovir within the DART trial*. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, abstract 642, 2007
5. Shepherd J et al. *High levels of class-wide NRTI resistance among HIV-positive patients failing first-line antiretroviral regimens in Nigeria*. 2008 HIV Implementers' Meeting, Kampala, Uganda, abstract 796.
6. Nelson MR et al. *The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years*. AIDS 21: 1277 -1281, 2007
7. Bolton C et al. *Renal insufficiency and risk of death among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia*. 2008 HIV Implementers' Meeting, Lusaka, Zambia, abstract 532.
8. Reid A et al. *Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis 46: 1271-81, 2008.
9. Mwangi A. *Update on roll-out of tenofovir in Zambia*. 2008 HIV Implementers' Meeting (no abstract).
10. Hoffmann CJ, Thio CL. *Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa*. Lancet Infect Dis 7(6):402-9, 2007.
11. Rouet F et al. *Frequent occurrence of chronic Hepatitis B Virus Infection among West African HIV type-1-infected children*. Clinical Infectious Diseases 46: 361-366, 2008.
12. Firnhaber C et al. *Occult hepatitis B infection in HIV patients in an urban clinic in Johannesburg, South Africa*. 2008 HIV Implementers' Meeting, Kampala, Uganda, abstract 1424.
13. Van Leth F et al. *Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study*. The Lancet 363(9417):1253-63, 2004.
14. Shepherd J. *The policy, cost and programmatic implementation of changing the CD4 cut-off to 350*. 2008 HIV Implementers' Meeting, Kampala, Uganda (no abstract).
15. Mazonson P et al. *Cost effectiveness of initiating and monitoring HAART based on WHO versus US DHHS guidelines in the developing world*. Sixteenth International AIDS Conference, abstract TuAD0201, 2006.
16. Lima VD et al. *Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic*. J Infect Dis 198:59-67, 2008.
17. *Achieving universal access – evidence for action*. UK Department for International Development, June 2008, p75. <http://www.dfid.gov.uk/news/files/new-aids-strat-launch.asp>

Artikel asli: [HATIP 111: First-line antiretroviral therapy: not as simple as we'd like it to be](#)