

HATIP 134: Terapi lini kedua

Oleh aidsmap.com, 9 April 2009

Titik kunci

- Kebutuhan akan terapi lini kedua masih rendah tetapi mungkin keadaan ini akan berubah selama beberapa tahun ke depan.
- Kelangkaan sarana tes viral load berarti banyak orang dengan terapi yang mulai gagal tidak terdeteksi selama jangka waktu yang lama; hal ini menghasilkan tingkat resistansi terhadap obat yang tinggi, terutama terhadap golongan analog nukleosida (NRTI).
- Tingkat resistansi terhadap NRTI yang tinggi dapat menyulitkan terbentuk kombinasi ARV lini kedua.
- Konsultasi ahli WHO mengusulkan dua dasar NRTI untuk dipakai dalam terapi lini kedua: tenofovir + 3TC atau FTC, atau abacavir + ddl.
- Konsultasi itu mengusulkan penggunaan protease inhibitor (PI) yang dikuatkan agar dipakai dalam terapi lini kedua, yaitu lopinavir/ritonavir atau atazanavir/ritonavir.
- Bila PI yang dikuatkan dipakai, penting memastikan produk yang dipakai sudah menerima persetujuan sementara oleh FDA AS untuk penggunaan oleh PEPFAR, atau prakualifikasi WHO. Ada keraguan mengenai mutu beberapa versi lopinavir/ritonavir yang belum disetujui oleh lembaga ini.
- Tanggapan terhadap rejimen lini kedua ternyata baik dalam kohort pasien yang kecil dilaporkan sampai sekarang, tetapi hanya ada sangat sedikit informasi mengenai dampak rejimen yang diusulkan di konsultasi ahli WHO. Beberapa uji coba yang besar direncanakan di Afrika sub-Sahara untuk menguji kemanjurannya.
- Penelitian juga menyelidiki beberapa pendekatan yang lain untuk terapi lini kedua. Pendekatan ini termasuk pemberian PI yang dikuatkan sebagai terapi tunggal (monoterapi) atau penggunaan dua obat dari golongan baru (satu PI dan satu integrase inhibitor).
- Semua obat lini kedua tetap jauh lebih mahal dibandingkan obat lini pertama. Oleh karena itu, mencegah kegagalan pada terapi lini pertama adalah sangat penting.

Kebutuhan akan terapi lini kedua

Ada kesepakatan bahwa terapi lini kedua adalah tantangan berikutnya yang akan dihadapi oleh negara yang saat ini meningkatkan terapi antiretroviral (ART).

Tetapi apakah implikasi praktis untuk mulai penyediaan terapi lini kedua? Tingkat berapa kemungkinan terapi ini akan berhasil pada pasien yang sudah mengalami kegagalan kombinasi ART pertamanya?

[Sebuah survei pada 2007 oleh AIDS Medicines & Diagnostics Service WHO](#) menunjukkan bahwa pasar untuk terapi ARV lini kedua masih kecil, dan tidak meningkat secepat yang diperkirakan. Survei tidak mampu menentukan apakah alasan untuk tidak bertambahnya jumlah orang yang memakai lini kedua adalah harga obat tersebut, atau kesulitan untuk menjangkau tes yang akan menunjukkan kegagalan imunologi atau virologi dalam pengobatan, atau mungkin orang menanggapi terapi lini pertama lebih baik daripada yang diperkirakan sehingga mereka tidak harus beralih ke lini kedua. (Kami mencakup topik mengenai bagaimana mengetahui munculnya kegagalan terapi pada [HATIP ini](#).)

Dan di lapangan, terapi lini kedua belum menjadi masalah yang hangat.

“Masalah utama di negara Afrika bagian selatan bukan terapi lini kedua, melainkan memulainya orang pada lini pertama. Justru, terapi lini kedua masih masalah kecil,” Dr. Catherine Orrell dari University of Cape Town mengatakan pada HATIP.

Namun penelitian di negara berkembang menunjukkan perbedaan besar dalam kegagalan terapi lini pertama, dan semakin banyak bukti memberi kesan bahwa saat akhirnya dimulai, terapi lini kedua kemungkinan akan menjadi tantangan.

Penelitian mengenai resistansi terhadap obat pada orang yang mulai gagal dengan terapi lini pertama di negara berkembang mulai menunjukkan kecenderungan yang konsisten dan mengkhawatirkan – antara sepertiga dan separuh pasien yang mulai gagal dengan rejimen lini pertama sudah mempunyai tingkat

resistensi silang yang tinggi terhadap analog nukleosida (NRTI) – terutama AZT, abacavir dan ddI, semua yang diusulkan dipakai sebagai NRTI untuk lini kedua oleh berbagai pedoman nasional.

Orang ini juga mempunyai pola resistansi yang dapat menghasilkan tanggapan yang lebih rendah terhadap tenofovir, satu-satunya NRTI lain yang diusulkan untuk terapi lini kedua oleh WHO.

Alasan untuk masalah yang mengkhawatirkan ini bukan obat bermutu rendah, sebagaimana dinyatakan oleh beberapa berita yang kurang paham, tetapi ketiadaan tes viral load yang dapat mendeteksi peningkatan kembali pada jumlah virus secara dini (masalah ini dibahas pada [HATIP #80 di Januari 2007](#)). Semakin tinggi viral load, dan semakin lama pasien tetap memakai rejimen berdasarkan NRTI yang gagal, semakin mungkin dia akan mengumpulkan mutasi yang resistan yang akan memburukkan kemanjuran terapi lini kedua.

Dasar resistansi terhadap NRTI

Pada seseorang yang tidak memakai ART, populasi virus cenderung yang paling ‘*fit* (mampu)’ bereplikasi. Virus yang resistan akan muncul secara acak, dan menjadi sebagian yang sangat kecil dari populasi ini.

Saat memakai obat anti-HIV, virus yang rentan terhadap obat akan ditekan, yaitu replikasinya dicegah. Bila tidak ada virus yang resistan, atau hanya ada sedikit, dan tingkat obat tetap cukup tinggi, HIV seharusnya tetap tertekan. Namun virus yang resistan tetap dapat bereplikasi. Lambat laun, ‘tekanan selektif’ ini dapat mengubah sumber HIV dalam tubuh untuk memuat lebih sedikit virus yang rentan dan lebih banyak yang resistan.

Virus yang resistan terhadap obat dapat muncul sejak awal terinfeksi (lihat [Penularan HIV yang resistan terhadap obat](#)), atau mungkin berkembang setelah mulai ART, terutama bila tingkat obat tidak tetap cukup tinggi untuk mencegah replikasi virus.

Alasan paling mungkin untuk tingkat obat yang rendah adalah ketidakpatuhan – karena penghentian sementara pada penyediaan obat atau karena pasien tidak memakai obatnya setiap hari. Setelah viral load mulai meningkat di atas batas terdeteksi (50), banyak penelitian menunjukkan bahwa risiko perkembangan resistansi terhadap obat semakin tinggi.

Kebanyakan resistansi disebabkan oleh perubahan pada bahan genetik HIV. Serupa dengan tubuh manusia yang didasari kode genetik dalam DNA, HIV membawa kode dalam DNA yang membentuk bahan genetiknya, atau gen. Perubahan secara acak (mutasi) dalam gen ini menyebabkan perubahan pada virus yang dihasilkannya, dan sebagian dari mutasi ini dapat menyebabkan resistansi obat.

HIV (seperti semua organisme hidup) memakai protein yang sangat rumit, yang disebut enzim, sebagai ‘perkakas’. Gen virus sebetulnya serangkaian petunjuk untuk membentuk enzim tertentu. Masing-masing enzim (misalnya, reverse transcriptase) adalah urutan khusus bahan bangunan yang disebut asam amino, yang membentuk rantai yang panjang dan kesusutan. Ada 20 jenis asam amino, masing-masing dirujuk dengan kode huruf tunggal.

Gen yang dikaitkan dengan masing-masing enzim adalah “pedoman” molekular panjang untuk enzim tersebut. Gen itu adalah rantai panjang RNA dirancang seperti untaian manik-manik, dengan masing-masing “manik” (sebetulnya disebut sebagai kodon) menggambarkan asam amino mana yang ada pada posisinya dalam urutan bentuk enzim. Mengubah hanya satu asam amino dapat mengubah bentuk enzim yang telah dihasilkan. Hal ini mengubah khasiat fisik dan kimia, dan dapat mengakibatkan perkembangan resistansi terhadap obat.

Mutasi resistan disebut sebagai angka yang menentukan kodon (kedudukan dalam gen di mana mutasi terjadi). Angka ini sering mempunyai huruf di depan dan/atau di belakangnya, misalnya M184V. Huruf di depan menyebut asam amino yang ada di HIV yang ‘liar’ atau tidak bermutasi. Huruf di belakang menyebut asam amino baru yang dimasukkan oleh HIV mutan, menggantikan yang asli. Huruf di depan kadang dihilangkan (mis. 41L).

Contohnya: M184V adalah mutasi dalam gen reverse transcriptase yang menyebabkan resistansi terhadap 3TC. Mutasi ini disebabkan oleh mutasi pada kodon nomor 184 dalam gen reverse transcriptase. Mutasi

ini berarti bahwa asam amino yang disebut metionin (M) diganti dengan valin (V) dalam enzim reverse transcriptase. Virus dengan mutasi M184V mampu bereplikasi dalam keberadaan 3TC.

Resistansi dalam golongan obat NRTI muncul dengan beberapa cara.

Resistansi terhadap 3TC atau emtricitabine (obat yang serupa dengan 3TC, juga disebut sebagai FTC) muncul akibat satu perubahan pada gen reverse transcriptase (mutasi M184V). Resistansi ini dapat muncul segera setelah viral load meningkat kembali di atas tingkat terdeteksi, dan adalah bentuk resistansi terhadap obat yang paling umum pada orang yang gagal dengan terapi lini pertama.

Namun resistansi terhadap 3TC mempunyai manfaat jangka panjang, karena mutasi ini mengurangi kemampuan (*fitness*) virus, dengan akibat membatasi peningkatan viral load. Oleh karena itu, menahan resistansi terhadap 3TC bila tekanan virus secara total tidak mungkin telah diusulkan sebagai satu strategi untuk membatasi perkembangan penyakit pada pasien yang sudah gagal dengan berbagai macam obat. Satu penelitian, yang membagi secara acak orang yang memakai terapi yang gagal dengan resistansi terhadap 3TC untuk berhenti terapi secara keseluruhan atau meneruskannya dengan hanya 3TC, menemukan tingkat kegagalan imunologi dan virologi yang lebih tinggi pada kelompok berhenti total setelah 48 minggu (69% banding 41%).¹ Namun sebuah penelitian yang lebih besar, dengan peserta dibagi secara acak untuk menerima rejimen penyelamat (*salvage*) dengan meneruskan 3TC atau tidak, tidak mampu mendeteksi manfaat apa pun dengan 3TC terus-menerus pada perkembangan tekanan virus, dan penelitian tersebut tidak cukup kuat untuk mendeteksi manfaat imunologi atau klinis.²

Resistansi terhadap AZT atau d4T meningkat secara berangsur-angsur sebagaimana beberapa mutasi yang berbeda muncul, satu demi satu. Obat ini disebut sebagai analog timidin, dan mutasi yang mengakibatkan resistansi terhadap AZT dan d4T disebut sebagai mutasi analog timidin (TAM). Mutasi ini dapat terjadi dalam dua pola yang berbeda, yang mengakibatkan tingkat resistansi silang yang berbeda terhadap NRTI lain, tergantung apakah AZT atau d4T adalah obat yang dipakai dalam rejimen lini pertama (tetapi juga lihat catatan mengenai penelitian DART di bawah). Bila d4T dipakai dulu, pola mutasi TAM-1 cenderung muncul, mengakibatkan tingkat resistansi terhadap AZT yang tinggi dan resistansi silang terhadap NRTI lain (terutama ddI dan tenofovir). Bila AZT dipakai lebih dulu, pola mutasi TAM-2 cenderung muncul, yang mengakibatkan tingkat resistansi silang terhadap NRTI lain yang lebih rendah.

Resistansi terhadap abacavir, ddI dan tenofovir muncul melalui jalur yang lebih rumit – beberapa kombinasi mutasi yang berbeda dapat menimbulkan resistansi terhadap masing-masing obat ini.

- Untuk abacavir, resistansi dapat muncul sebagai hasil resistansi tingkat tinggi terhadap AZT atau d4T dan 3TC. Bila ada empat atau lebih TAM, virus mulai menghilangkan kerentanan terhadap abacavir.
- Resistansi terhadap ddI terjadi bila pola TAM-1 terkait pengobatan d4T muncul; resistansi terhadap 3TC tampaknya tidak mempengaruhi tanggapan terhadap ddI.
- Resistansi terhadap tenofovir muncul bila ada mutasi K65R, atau bila empat atau lebih TAM terjadi.^{3,4} Harus dicatat bahwa bila mutasi K65R muncul setelah kegagalan tenofovir yang dipakai dalam terapi lini pertama, HIV tidak dapat mengembangkan resistansi tingkat tinggi terhadap AZT asal mutasi K65R tetap ada dalam populasi virus utama.⁵

Gambaran resistansi terhadap obat di seluruh dunia

WHO mengusulkan agar setiap negara harus melakukan surveilans resistansi obat di kohort pasien yang menerima ART lini pertama dalam serangkaian tempat yang mencerminkan campuran tipe klinik yang menyediakan perawatan HIV. Seharusnya ditentukan genotipe pada semua pasien dengan viral load terdeteksi setelah satu tahun ART, dan setiap tahun kemudian untuk lima tahun, bila ada sumber daya.

Di kebanyakan negara, kegiatan surveilans nasional baru mulai, tetapi sejumlah survei dilakukan oleh kelompok independen dan dalam uji coba klinis besar menyediakan data yang mulai memberi gambaran.

Cina

Data yang paling lengkap datang dari Cina, yang melakukan survei resistansi terhadap obat secara nasional pada 2006/2007.⁶ Survei ini secara acak mengambil contoh 10% pasien yang menerima ART lini pertama melalui program ART nasional Cina, dan melakukan tes resistansi pada semua pasien dengan viral load di atas 1.000.

Lebih dari sepertiga pasien yang disurvei mempunyai viral load di atas 1.000, dan 25% pasien yang disurvei mempunyai berbagai bukti resistansi terhadap obat (55% pada NNRTI, 36,8% pada NRTI dan 1,7% pada PI).

Pola resistansi mungkin dipengaruhi oleh penggunaan AZT/ddI dan d4T/ddI sebagai dasar NRTI waktu program ART baru mulai – kurang lebih 45% pasien memakai salah satu dari dasar NRTI tersebut bersamaan dengan nevirapine. Sisanya menerima AZT/3TC atau d4T/3TC dengan nevirapine atau efavirenz.

Malawi

[Sebuah penelitian prospektif mengenai resistansi](#) pada 94 orang Malawi yang gagal pada terapi lini pertama dengan d4T/3TC/nevirapine (kegagalan didefinisi sebagai perkembangan kondisi stadium 4 baru atau penurunan pada jumlah CD4 menjadi 50% jumlah awal sebelum ART) menemukan resistansi terhadap NNRTI pada 93%, resistansi terhadap 3TC pada 84% dan TAM pada 56%. Resistansi terhadap tenofovir pada tingkat tertentu ditemukan pada 23% pasien, sementara 17% mempunyai mutasi terhadap analog nukleosida (NAM) yang menimbulkan resistansi terhadap semua obat dalam golongan itu.

Afrika Selatan

[Sebuah penelitian terhadap pola resistansi](#) pada 124 pasien yang mengalami kegagalan virologi terhadap ART lini pertama menemukan resistansi terhadap dua golongan pada 64% di antaranya, dan sedikitnya tiga TAM pada 13%.

Sebuah infeksi oportunistik yang baru dialami selama memakai ART, atau penyakit HIV stadium 4 sebelum mulai ART, adalah prediktor terkuat untuk perkembangan resistansi.⁸

[Data resistansi](#) dari 110 pasien yang mengalami kegagalan terhadap terapi lini pertama waktu menerima pengobatan di kota Gugulethu menemukan bahwa frekuensi TAM semakin meningkat di antara pasien yang gagal pada terapi (rejimen yang paling sering dipakai adalah d4T/3TC/efavirenz) dan yang mengejutkan, sepuluh dari 110 mempunyai mutasi K65R terkait resistansi terhadap tenofovir, walau belum pernah memakai ARV itu. Penemuan ini menegaskan [pengamatan sebelumnya](#) bahwa HIV-1 subtype C lebih mungkin mengembangkan mutasi K65R setelah kegagalan terhadap rejimen dengan d4T, berbeda dengan subtype B.⁹

Nigeria

Pada 79 contoh yang dapat dinilai dari pasien yang memakai ART (d4T/3TC plus nevirapine atau efavirenz) dipantau pada awal untuk munculnya gejala klinis atau penurunan pada jumlah CD4 sebagai penuntun mungkin untuk kegagalan terapi, 30% mempunyai empat atau lebih NAM (termasuk terhadap 3TC) dan 45% mempunyai sedikitnya dua mutasi NNRTI. [53% pasien tidak mempunyai NRTI aktif lagi untuk dipakai dalam rejimen lini kedua.](#)¹⁰

Vietnam

Penelitian terhadap 248 pasien yang memakai terapi lini pertama (d4T/3TC/nevirapine) yang dicurigai dengan terapi gagal melakukan tes viral load dan resistansi; genotipe dapat dinilai pada 136 pasien, dengan 89% di antaranya mempunyai sedikitnya satu mutasi yang resistan. Resistansi terhadap analog nukleosida ditemukan pada 95% dan resistansi terhadap NNRTI pada 88%. 45% mempunyai sedikitnya tiga TAM dan 7,5% mempunyai mutasi Q151M, yang menimbulkan resistansi terhadap seluruh golongan analog nukleosida.¹¹

Penelitian DART (Uganda dan Zimbabwe)

Sub-penelitian virologi dari uji coba DART melaporkan mengenai pola resistansi genotipe yang timbul setelah 24 dan 48 minggu penggunaan ART pada 20 dan 35 pasien berturut-turut.¹² Pasien dalam penelitian ini memakai rejimen awal AZT, 3TC dan tenofovir. Karena pasien mungkin mengalami peningkatan pada viral load setelah minggu 24, dan karena hasil pada awal tidak tersedia untuk semua peserta dalam sub-penelitian, analisis tidak benar-benar longitudinal (hanya tujuh pasien mempunyai urutan tersedia untuk minggu 24 dan 48). Namun proporsi pasien dengan 4-6 TAM meningkat dari 4% menjadi 39%, dan semuanya mempunyai mutasi M184V terhadap 3TC juga.

Para penulis mencatat bahwa, berbeda dengan penelitian lain yang dibahas di sini, kelompok pasien dengan 4-5 TAM di penelitian DART masih mempunyai dua golongan obat – PI yang dikuatkan dan NNRTI – untuk rejimen lini kedua (walau 4% mempunyai resistansi terhadap NNRTI pada awal saat masuk penelitian).

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa, melawan dengan pemikiran sebelumnya, resistansi analog timidin tidak selalu berevolusi melalui jalur yang umumnya dilihat sebagai hasil dari pengobatan dengan AZT. Pada minggu 48, 57% mempunyai pola mutasi yang menunjukkan campuran mutasi dari jalur TAM-1 dan TAM-2.

Haiti

Analisis penekanan virus dan resistansi terhadap obat dilaporkan dari kohort GHESKIO – pasien yang menerima ART gratis di klinik di Port-au-Prince. Dari 79 pasien yang dapat dinilai, 51% mempunyai viral load di bawah 50, dengan kepatuhan di atas 95% sebagai prediktor kuat penekanan virus. 32 pasien lagi mempunyai viral load di atas 1.000 dan dapat dinilai untuk resistansi terhadap obat. Virus dapat diurutkan pada 29 kasus, dengan 25 di antaranya menunjukkan mutasi yang resistan terhadap obat. Seperempat mempunyai dua TAM atau lebih. Dan 73% mempunyai resistansi terhadap 3TC dan golongan NNRTI sekaligus.¹³

Dampak terapi lini kedua

Masih belum ada banyak bukti mengenai tanggapan terhadap terapi lini kedua terkait resistansi, ambang viral load yang dipakai untuk menentukan kapan dialihkan, atau jangka waktu yang terjadi antara kegagalan virologi dan pengalihan terapi.

Data yang terbatas untuk menjawab pertanyaan ini dipresentasikan di Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ke-16 pada Februari 2009.

Khususnya, Mina Hosseinipour dari University of North Carolina mempresentasikan data tanggapan terhadap terapi dari 101 pasien yang memenuhi kriteria klinis atau imunologi WHO untuk kegagalan dan beralih ke terapi lini kedua di Malawi. Pola resistansi di kohort ini digambarkan di atas.

Pengalih yang mulai memakai rejimen AZT/3TC/tenofovir dan lopinavir/r. Sepuluh pasien meninggal dalam masa pemantauan 12 bulan berikutnya, tiga mangkir, dan 85% yang masih hidup mempunyai viral load di bawah 400 pada 12 bulan. 25 peserta mengembangkan infeksi terkait HIV yang baru dalam enam bulan pertama setelah pengalihan.¹⁴

Walau tingkat resistansi terhadap NRTI adalah tinggi, Mina Hosseinipour mengatakan bahwa resistansi tidak meramalkan tanggapan virologi. Tetapi dalam komentar mengenai presentasi, Prof. David Cooper dari University of New South Wales, Australia, mengatakan bahwa “lopinavir/r melakukan sebagian besar pekerjaan dalam pasien ini.” (Penggunaan lopinavir/r sebagai monoterapi di terapi lini kedua akan dibahas nanti di artikel ini.)

Sebuah kohort besar dari klinik Themba Lethu di Johannesburg juga melaporkan tanggapan yang relatif baik, dengan 89% dari 382 pasien masih hidup dan dalam perawatan satu tahun setelah beralih pada terapi lini kedua dengan AZT/ddI/lopinavir/r. 78% mempunyai viral load tidak terdeteksi.¹⁵ Jangka waktu rata-rata sampai pengalihan adalah 200 hari; “dibandingkan kebanyakan rumah sakit pemerintah, pengalihan ini adalah cukup cepat,” dikatakan Prudence Ive dari University of the Witwatersrand yang mempresentasikannya.¹⁶ Tidak tersedia data mengenai tanggapan berdasarkan pola resistansi.

[Data yang dipresentasikan sebelumnya](#), dari program MSF dan dari Kamboja, juga menyoroti jangka waktu yang lama antara kegagalan virologi dan pengalihan ke terapi lini kedua. Walau begitu, 89% dari 113 pasien Kamboja yang beralih ke terapi lini kedua yang terdiri dari lopinavir/r plus 3TC/ddI mempunyai viral load tidak terdeteksi median sepuluh bulan kemudian, dan semuanya masih hidup.¹⁷

Dalam peninjauan terhadap programnya, MSF menemukan angka pengalihan 4,8 per 1.000 orang-tahun terapi – lebih rendah daripada ramalan – dengan 86% pasien masih hidup dan dalam perawatan 12 bulan kemudian. Data viral load tidak tersedia, tetapi peningkatan yang baik pada jumlah CD4 dilaporkan (+135

pada 12 bulan).¹⁸ Pengalihan sebagai tanggapan pada penyakit didefinisi AIDS yang baru, atau dengan jumlah CD4 di bawah 50, dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi.

Solusi untuk terapi lini kedua

Dalam keadaan dengan 10-55% pasien mungkin mempunyai resistansi tingkat tinggi terhadap analog nukleosida, rejimen lini kedua apa yang paling cocok?

Bila analog timidin dipakai pada terapi lini pertama, [para ahli internasional mengusulkan](#) dua dasar nukleosida – abacavir/ddI dan tenofovir/3TC – harus diberi prioritas untuk perkembangan dan pembelian. Salah satu pasangan ini harus dipakai bersamaan dengan PI yang dikuatkan ritonavir – lopinavir/ritonavir (Kaletra/Aluvia) atau atazanavir yang dikuatkan ritonavir. (Ritonavir, satu PI HIV lain, mempunyai dampak menguatkan tingkat PI lain, tetapi tidak mempunyai dampak terapeutik sendiri.)

PI yang dikuatkan diusulkan karena obat ini lebih manjur dan kurang mungkin mengembangkan resistansi, bahkan pada pasien dengan kepatuhan rendah. Hal ini sebagian karena resistansi tingkat tinggi terhadap PI muncul lebih perlahan dibandingkan resistansi tingkat tinggi terhadap golongan lain.

Usulan ini berasal dari konsultasi yang dilakukan oleh WHO pada 2007 ([lihat laporan konsultasi](#)). Maksud konsultasi ini adalah untuk menggabungkan pilihan negara dengan jumlah obat yang lebih sedikit agar harga obat yang paling terpilih dapat dikurangi dengan pesanan lebih besar.

Konsultasi para ahli WHO membuat usulan berdasarkan enam pertimbangan: kemanjuran, dosis sederhana, toksisitas, cakupan populasi, kemungkinan untuk harga lebih rendah, dan kesesuaian dengan formulasi pediatrik untuk mendorong perawatan terpadu.

Para ahli berpendapat bahwa, setelah mempertimbangkan semua faktor secara bersamaan, tenofovir/3TC dan abacavir/ddI adalah dasar NRTI yang paling cocok, dan paling mungkin dapat dikembangkan secara cepat sebagai koformulasi dalam kombinasi takaran tetap (*fixed-dose combination/FDC*).

Keputusan untuk mengurangi pilihan obat lini kedua berdasarkan permintaan akan nasihat dari program pengobatan nasional yang memperhatikan jumlah obat yang mungkin membengkak yang harus disetujui dan memasukkan pada formulir nasional. Tuntutan yang lebih jelas mengenai obat mana mungkin paling efektif setelah kegagalan rejimen lini pertama yang baku juga dibutuhkan.

Jumlah obat yang lebih sedikit juga mungkin membantu pengawas obat untuk memutuskan produk generik dan bermerek yang mana harus diberi prioritas untuk persetujuan di seluruh dunia, dan dapat mendorong pertumbuhan permintaan untuk produk tersebut, yang pada akhirnya akan mendorong harga menjadi semakin rendah.

Tetapi untuk sementara, harga dua obat yang diusulkan untuk dasar NRTI rejimen lini kedua tetap tinggi.

Harga abacavir yang disetujui oleh FDA AS adalah maksimal 300 dolar AS per tahun untuk negara dengan persetujuan pembelian melalui Clinton HIV/AIDS Initiative (CHAI); harga produk yang mempunyai prakualifikasi WHO untuk negara di Afrika sub-Sahara di luar CHAI adalah antara 334 dan 437 dolar per tahun. Negara di Asia dan Amerika Latin yang tidak dapat membeli obat melalui CHAI harus berunding harga sendiri.

Harga ddI yang disetujui oleh FDA AS adalah 240 dolar per tahun untuk versi kapsul dilapisi enterik 400mg (150 dolar per tahun untuk kapsul 350mg yang diusulkan dipakai oleh mereka dengan berat badan di bawah 60kg) untuk negara dengan persetujuan pembelian melalui CHAI. Untuk negara di luar CHAI, Bristol Myers-Squibb menawarkan kapsul 400mg dengan harga 288 dolar per tahun untuk Afrika sub-Sahara dan negara penghasilan rendah di Asia, dan 319 dolar di Afrika bagian selatan.

Sebagai pembanding, tablet gabung tenofovir/3TC dibeli melalui CHAI berharga 159 dolar per tahun, walau saat ini belum ada produk yang mendapatkan prakualifikasi WHO.

Beda harga ini sangat tinggi.

Untuk banyak negara, tenofovir akan tetap menjadi obat lini kedua untuk sementara, akibat harganya lebih tinggi (lihat [HATIP 111, Juni 2008](#) untuk diskusi lebih lanjut mengenai masalah ini). Hal ini berarti tenofovir diramalkan akan memberi tekanan antiretroviral yang kuat pada terapi lini kedua. Bahkan pada

pasien yang pernah menerima tenofovir di terapi lini pertama dalam kombinasi dengan FTC atau 3TC, obat ini tetap dapat diharapkan aktif pada kebanyakan pasien – walau akibat penggunaan yang terbatas di rangkaian di mana pemantauan viral load umumnya tidak dilakukan, kita tidak tahu proporsi pasien yang mungkin akan mengembangkan resistansi terhadap tenofovir akibat terapi yang sudah lama gagal dengan obat ini.

Dua nukleosida yang diusulkan berdasarkan konsultasi para ahli akan dibandingkan dalam penelitian yang direncanakan oleh Agence Nationale de Recherche sur la Sida (ANRS) Prancis, yang akan membagi peserta dalam serangkaian pusat di Afrika untuk menerima salah satu dasar NRTI dalam kombinasi dengan lopinavir/ritonavir (Aluvia).

Para ahli yang dikonsultasikan oleh WHO kurang antusias mengenai tenofovir/ddI, kombinasi yang pada awal mungkin diharapkan akan menjadi lebih manjur pada orang dengan resistansi tingkat tertentu terhadap analog nukleosida. Kekurangan antusiasme adalah karena dampak yang paradoks oleh kombinasi ini pada jumlah CD4 (yang menurun kurang lebih 150 per tahun pada lebih dari separuh pasien yang memakai ddI takaran tinggi, [menurut penelitian Spanyol¹⁹](#)), bersamaan dengan risiko toksisitas yang lebih tinggi waktu kedua obat itu dipakai bersamaan. Risiko kegagalan virologi yang lebih tinggi juga dilihat waktu kedua obat ini dipakai dalam rejimen lini pertama bersamaan dengan efavirenz atau nevirapine. Pengawas obat Eropa begitu ragu dengan risiko ini sehingga [mereka mengingatkan pada 2005 bahwa kedua obat ini tidak boleh dipakai bersamaan](#).

Rejimen lini kedua yang diusulkan oleh WHO

NRTI rejimen lini pertama	Unsur NRTI di rejimen lini kedua	Unsur PI di rejimen lini kedua
Bila AZT atau d4T dipakai dalam rejimen lini pertama	abacavir/ddI ATAU tenofovir/3TC (FTC)	lopinavir/ritonavir ATAU atazanavir/ritonavir
Bila tenofovir dipakai dalam rejimen lini pertama	AZT/3TC	
Bila abacavir dipakai dalam rejimen lini pertama	AZT/3TC ATAU tenofovir/3TC (FTC)	

PI yang dikuatkan: lopinavir/ritonavir

Lopinavir dikembangkan oleh Abbott sebagai PI yang dibentuk bersamaan dengan ritonavir takaran rendah, disebut lopinavir/r. Kaletra, atau Aluvia di negara berkembang, sekarang tersedia di semakin banyak negara sebagai tablet tahan iklim panas. Bila Aluvia belum disetujui, bentuk Kaletra kapsul lembek harus dipakai.

Lopinavir/r tahan iklim panas versi generik sedang dikembangkan oleh perusahaan India dan produk dibuat oleh Matrix Laboratories dan Aurobindo menerima persetujuan FDA AS untuk penggunaan PEPFAR pada awal 2009. Produk Matrix sudah diprakualifikasi WHO.

Aluvia diberi harga 500 dolar AS per tahun di Afrika sub-Sahara dan negara penghasilan lebih rendah di Asia, dan 1.000 dolar per tahun di [negara penghasilan menengah-bawah](#). Pada Desember 2008, produk Matrix tersedia di negara dengan persetujuan CHAI dengan harga 550 dolar per tahun. CHAI menganggap bahwa produsen India mungkin mampu menyediakan dengan harga 30-40% di bawah Abbott dalam dua tahun setelah menerima persetujuan sementara FDA.

Lopinavir/r adalah salah satu PI yang paling luas dipakai di Eropa dan Amerika Utara. Obat ini tetap populer karena lopinavir/r mempunyai rintangan yang tinggi terhadap resistansi, dan obat ini dapat ditahan secara lumayan baik.

Dosis lopinavir/r sekali sehari tidak diusulkan untuk pasien berpengalaman dengan ART.

Efek samping utama lopinavir/r adalah terkait perut-usus dan lipid.

Di penelitian utama terhadap lopinavir/r, diare sedang atau berat mempengaruhi 12-27% peserta. 2-7% menghentikan terapi sementara akibat diare, tetapi hanya 1% peserta di penelitian ini berhenti total penggunaan lopinavir/r. Diare paling umum selama dua bulan pertama terapi, tetapi banyak orang tetap mengalami masalah ini. Mual terkait terapi lopinavir/r juga adalah alasan umum untuk berhenti terapi sementara, terjadi pada 2-12% peserta penelitian.

Lopinavir/r tahan iklim panas tampaknya lebih mudah ditahan. Analisis efek samping di 30 pasien yang terlibat dalam penelitian terhadap lopinavir/r monoterapi menunjukkan bahwa setelah beralih ke tablet tahan iklim panas, 46% pasien melaporkan lebih mudah menahan terapi, sementara proporsi yang tetap mengalami diare menurun dari 33% menjadi 3%.²⁰

Tingkat lipid yang tinggi, termasuk trigliserid dan kolesterol, terjadi di antara 10-25% pengguna lopinavir/r, terutama di antara mereka yang sudah mempunyai tingkat kolesterol atau trigliserid yang tinggi sebelum mulai penggunaan obat ini. Tingkat kolesterol yang tinggi mungkin meningkatkan risiko penyakit jantung jangka panjang, terutama bila ada faktor risiko lain misalnya merokok, usia lebih tua dan diabetes.

Ritonavir mengurangi tingkat metadon (yang dipakai sebagai terapi rumatan untuk kecanduan opiat) dalam darah. Data yang tersedia mengenai interaksi ini memberi kesan bahwa ada penurunan 30-40% dalam pajanan metadon.²¹

Versi lopinavir/r generik: harus waspada

Versi generik lopinavir/r dan ritonavir tersedia selain produk yang sudah diprakualifikasi, tetapi sebagian produk ini mungkin bermutu rendah, menurut penelitian yang dilakukan oleh Abbott, pengembang lopinavir/r.

Waktu tablet ritonavir tahan iklim panas dikembangkan, ilmuwan Abbott memakai anjing untuk mengembangkan pengganti yang disahihkan untuk farmakokinetik manusia sebagaimana mereka menguji beberapa formulasi produk tersebut. Kemudian, mereka memakai model anjing untuk membandingkan bioavailabilitas versi generik lopinavir/r dan ritonavir dengan versi merek, yaitu Kaletra dan Norvir.

Mereka menemukan bioavailabilitas yang sangat rendah pada versi kedua obat dibuat oleh Emcure. Produk kombinasi lopinavir/r dari perusahaan tersebut, yaitu Emlera, mencapai pajanan lopinavir total dalam plasma hanya 4% tingkat yang dicapai dengan Kaletra. Kemungkinan hal ini disebabkan sebagian karena unsur penguat, ritonavir, mencapai hanya 1% pajanan yang dilihat dengan produk bermerek.

Produk lain, Ritocom, yang dibuat oleh Hetero, mencapai pajanan total dalam plasma 84% tingkat yang terlihat pada produk bermerek, terutama karena tingkat puncak lebih rendah.

Lopimune dari Cipla mencapai tingkat serupa dengan produk bermerek.

Dua dari tiga produk ritonavir mencapai tingkat ritonavir yang kurang optimal. Ritomune dari Hetero mencapai pajanan total dalam plasma kurang lebih sepertiga dari tingkat dilihat dengan produk bermerek bila dipakai sendiri. Namun, pajanan total ritonavir kurang lebih 70% dilihat waktu kapsul lopinavir/r Hetero dipakai.²²

PI yang dikuatkan: atazanavir/ritonavir

Atazanavir dikembangkan oleh Bristol Myers-Squibb. Versi generik dikembangkan dengan lisensi sukarela oleh perusahaan India Emcure [disetujui sebagai bioekuivalen oleh FDA AS untuk dipakai oleh program PEPFAR pada Februari 2008](#). Aspen Pharmacare di Afrika Selatan juga mendapatkan lisensi sukarela untuk membuat obat ini, untuk dijual dengan harga lebih rendah di Afrika sub-Sahara.

Walau dikembangkan sebagai produk yang berdiri sendiri dengan takaran 400mg sekali sehari, obat ini disetujui untuk terapi lini kedua di Eropa dan AS hanya bila dikuatkan dengan ritonavir takaran rendah. Hal ini untuk memastikan bahwa tingkat obat tetap cukup di atas tingkat minimal yang dibutuhkan untuk menekan virus, pertimbangan yang terutama penting bila resistansi dengan tingkat tertentu terhadap obat lain dalam rejimen lini kedua mungkin sudah terjadi.

Atazanavir tersedia dengan bentuk tablet tahan iklim panas, tetapi harus dikuatkan dengan ritonavir takaran rendah, yang masih hanya tersedia sebagai kapsul gel lembek. Walau atazanavir ditawarkan dengan harga 353 dolar per tahun untuk dosis harian 300mg, biaya untuk penguatannya dengan 100mg ritonavir versi merek (Norvir) meningkatkan harga 83 dolar, sehingga hanya berbeda sedikit dibandingkan dengan Kaletra.

Namun mungkin ada peluang untuk mengurangi takaran di populasi Asia. Sebuah penelitian farmakokinetik pada 22 pasien Thailand terinfeksi HIV yang sudah memakai atazanavir menunjukkan bahwa 200mg atazanavir yang dikuatkan dengan 100mg ritonavir mencapai tingkat dalam darah yang serupa dengan kelompok kontrol dalam penelitian sebelumnya, dan tidak ada satu pun kasus peningkatan kembali pada viral load. Peserta di penelitian ini juga mengalami penurunan secara bermakna dalam tingkat bilirubin (lihat di bawah). Berat badan tidak dikaitkan dengan tingkat atazanavir paling rendah, yang mengarahkan para penulis untuk memberi pendapat bahwa mungkin orang Asia menguraikan obat lebih perlahan. Sebuah uji coba jelas dibutuhkan untuk memastikan apakah takaran lebih rendah adalah cocok.²³

Atazanavir ditahan dengan baik dalam uji coba klinis. Khususnya, obat ini lebih jarang menyebabkan diare dan tingkat lipid yang lebih tinggi dibandingkan Kaletra versi gel lembek. Untuk alasan ini, dan karena dosisnya sekali sehari, atazanavir menjadi PI yang paling sering diresepkan di AS selama beberapa tahun terakhir.

Namun obat ini mempunyai satu efek samping yang menyebabkan keluhan di antara pasien, yaitu hiperbilirubinemia.

Efek samping ini adalah peningkatan pada tingkat bilirubin dalam darah. Bilirubin adalah produk buangan dari penguraian sel darah merah. Walau tidak berdampak buruk secara klinis, tingkat bilirubin yang tinggi dapat menyebabkan ikterus, yaitu kulit dan mata menjadi kuning.

Hiperbilirubinemia cenderung muncul pada minggu pertama penggunaan atazanavir, tetapi tidak selalu menyebabkan ikterus. Dalam satu penelitian besar terhadap pasien yang mulai ART, 33% dari kurang lebih 400 pasien yang memakai atazanavir mengembangkan hiperbilirubinemia berat, tetapi kurang dari 1% berhenti pengobatan akibat tingkat bilirubin yang tinggi, dan hanya 5% mengembangkan ikterus.²⁴ Sebuah penelitian secara acak lain yang membandingkan atazanavir yang dikuatkan dan yang tidak dikuatkan menunjukkan tingkat hiperbilirubinemia grade 3 atau 4 yang lebih tinggi secara bermakna pada mereka yang menerima atazanavir yang dikuatkan (66% banding 24%) selama 96 minggu pemantauan.²⁵

Pada orang kulit putih, ada prediktor genetik untuk efek samping ini, walau hubungan ternyata kurang kuat dalam penelitian di Thailand.²⁶ Tidak jelas apakah angka hiperbilirubinemia yang diamati dalam uji coba internasional akan tetap sama waktu atazanavir dipakai secara lebih luas di populasi berbeda.

Membandingkan lopinavir/r dengan atazanavir/r

Apakah satu PI yang dikuatkan lebih baik daripada yang lain? Lopinavir dan atazanavir pernah dibandingkan di [hanya satu penelitian langsung terhadap pasien yang berpengalaman dengan ART](#). Penelitian ini menemukan bahwa kedua obat mempunyai kemanjuran yang serupa setelah 96 minggu pemantauan, tetapi dalam beberapa aspek, atazanavir ditahan lebih baik. 25% mereka yang menerima lopinavir/r membutuhkan obat antidiare, dibandingkan 6% yang menerima atazanavir. Pasien yang memakai lopinavir/r juga lebih mungkin secara bermakna membutuhkan terapi untuk mengurangi lipid dibandingkan mereka yang memakai atazanavir/r (20% banding 9%, $p < 0,05$). Namun hiperbilirubinemia jauh lebih sering terjadi di kelompok atazanavir (53% banding 1%).²⁷

Abbott berencana mencari pasien di negara berkembang untuk dilibatkan dalam uji coba secara acak yang besar, yang akan membandingkan kedua obat ini pada orang yang mengalami kegagalan terapi lini pertama.

PI dan lipodistrofi

PI disalahkan untuk lipodistrofi, terutama penumpukan lemak di perut, tetapi mungkin ini tidak adil. [Hasil uji coba ACTG 5142](#) di AS menunjukkan bahwa kemungkinan orang yang menerima lopinavir/r

digabungkan dengan dua NRTI akan mengembangkan lipodistrofi lebih rendah dibandingkan mereka yang menerima efavirenz dan dua NRTI (17% kelompok lopinavir banding 32% kelompok efavirenz menghilangkan sedikitnya 20% lemak pada lengan/kaki selama penelitian 96 minggu).²⁸

Peserta menerima berbagai dasar NRTI (d4T/3TC, AZT/3TC atau tenofovir/3TC). Mereka yang memakai d4T berisiko paling tinggi terhadap kehilangan lemak, dan mereka yang memakai tenofovir berisiko paling rendah. Namun, bahkan dalam kelompok tenofovir, mereka yang memakai efavirenz dua kali lebih mungkin menghilangkan lemak dibandingkan mereka yang memakai lopinavir. Alasan untuk penemuan ini kurang dipahami, walau bukti dari pembandingan secara acak antara atazanavir dan atazanavir yang dikuatkan ritonavir, dengan semua peserta memakai d4T, menunjukkan bahwa mereka yang memakai ritonavir mengalami kejadian kehilangan lemak yang lebih rendah secara bermakna.²⁹

Sebuah penelitian 96 minggu secara acak yang lain menemukan bahwa, walau atazanavir yang dikuatkan tidak mempunyai pengaruh pada risiko penumpukan lemak pada pusat, kemungkinan orang yang secara acak dibagi untuk beralih dari PI yang dikuatkan lain ke atazanavir/r mengalami kehilangan lemak yang lebih sedikit secara bermakna. Perbedaan ini terutama jelas di antara mereka yang memakai d4T atau AZT.³⁰

Sudah terbukti bahwa atazanavir tidak menyebabkan peningkatan lipid, dan juga ada bukti terbatas bahwa obat ini tidak menyebabkan lipodistrofi, tetapi pembandingan secara kuat terhadap PI lain – atau pun dengan efavirenz – belum tersedia.

Bagaimana bila NRTI tidak sama sekali bekerja?

Bukti dari penelitian yang dibahas di atas memberi kesan bahwa, untuk proporsi pasien yang cukup bermakna, NRTI di rejimen lini kedua kemungkinan mempunyai hanya sedikit dampak pada HIV. Dalam keadaan ini, mungkin pasien secara efektif hanya menerima monoterapi dengan PI yang dikuatkan.

Jadi mengapa memakai NRTI-nya? Masalahnya adalah bahwa, tanpa tes resistansi, mustahil menentukan apakah NRTI itu bekerja atau tidak. Lagi pula, seperti dibahas di atas, 3TC dapat memberi dampak dengan menahan mutasi yang mengurangi kemampuan virus – bila viral load tetap terdeteksi.

Satu kemungkinan lain, yang sedang diuji coba sebagai rejimen lini kedua secara acak di dalam penelitian DART, adalah penggunaan lopinavir/r sebagai monoterapi.

Lopinavir/r sudah diuji coba sebagai monoterapi pada pemilik viral load yang tidak terdeteksi secara tetap selama sedikitnya enam bulan, dan tidak berisyarat peningkatan viral load selama terapi dengan PI. Empat penelitian secara acak menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara monoterapi lopinavir/r dan terapi kombinasi tiga obat yang baku dalam pasien naif-pengobatan atau yang sudah memakai lopinavir/r sebagai bagian dari rejimen lini pertamanya ([lihat diskusi secara rinci mengenai penelitian ini di sini](#)).

Namun [penelitian MONARK](#), yang dilakukan di Prancis, menemukan kecenderungan terhadap tanggapan virologi yang lebih buruk pada monoterapi lopinavir/r di antara peserta yang mempunyai HIV subtipe non-B.³¹ Satu penelitian lain, [yang dilakukan di Kanada](#), menemukan frekuensi viremia tingkat rendah (<400) yang lebih tinggi di kelompok monoterapi; pasien ini semua mampu menekankan viral load di bawah 50 dengan kembali memakai AZT/3TC bersamaan dengan lopinavir/r.

Satu-satunya data dilaporkan pada pasien berpengalaman pengobatan dengan kegagalan virologi [berasal dari Chelsea and Westminster Hospital, London, Inggris](#). Dalam penelitian ini, 28 pasien yang berpengalaman dengan median lima rejimen antiretroviral sebelumnya dan viral load rata-rata 55.000 dialihkan ke monoterapi lopinavir/r. Separuh mencapai viral load tidak terdeteksi (di bawah 50) setelah 12 bulan monoterapi dan 73% menahan viral load sedikitnya 1 log di bawah yang pada awal setelah 12 bulan. Peningkatan jumlah CD4 rata-rata adalah 115, pada mereka dengan viral load tidak terdeteksi dan 73 pada mereka dengan viral load terdeteksi.

Atazanavir/r juga pernah diuji coba sebagai monoterapi, dengan hasil positif pada dua penelitian dan hasil negatif pada satu.³⁴

Data lebih lanjut dari dua penelitian mengenai monoterapi PI memakai darunavir/r akan dipresentasikan pada International AIDS Society Conference di Cape Town pada Juli. Medical Research Council Inggris

juga menjalankan penelitian lima tahun disebut PIVOT, membandingkan monoterapi PI yang dikuatkan dengan PI yang dikuatkan plus dua NRTI untuk menilai kekuatan jangka panjang pendekatan ini.

Menyingkirkan resistansi dengan rejimen berhemat NRTI

Dalam rangkaian dengan cukup jenis obat tersedia dan terjangkau, rejimen berhemat NRTI dapat menjadi pilihan yang menarik untuk terapi lini kedua. Misalnya, kombinasi lopinavir/r dengan integrasi inhibitor baru raltegravir diharapkan dapat menghasilkan angka penekanan virus yang tinggi. Yang lain tertarik dengan rejimen kombinasi atazanavir/r plus raltegravir, akibat efek penguatan pada raltegravir oleh atazanavir.

Merck dan Tibotec menyokong penelitian terhadap darunavir/r dan raltegravir sebagai terapi lini pertama di AS.

Tetapi rejimen lini kedua berhemat NRTI juga diteliti di rangkaian terbatas sumber daya, dan akhirnya dapat menawarkan pilihan yang lebih baik daripada rejimen lini kedua yang saat ini dianjurkan, bila uji coba memberi hasil positif.

Dr. Nick Paton dari Medical Research Council Inggris merencanakan uji coba disebut EARNEST (Eastern and southern Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy), yang akan membagi peserta yang membutuhkan terapi lini kedua secara acak untuk menerima satu PI yang dikuatkan plus dua NRTI (sesuai pedoman WHO saat ini), satu PI yang dikuatkan plus raltegravir, atau satu PI yang dikuatkan plus dosis raltegravir induksi untuk 12 minggu, dilanjutkan dengan monoterapi PI yang dikuatkan.

Maksud penelitian ini adalah untuk menjawab pertanyaan mengenai pendekatan terbaik pada terapi lini kedua dalam cara yang paling relevan pada program peningkatan ART di Afrika (dan wilayah lain). Uji coba ini akan melibatkan 1.200 pasien (400 per kelompok) di Afrika Selatan, Uganda, Malawi dan Zimbabwe, dan memantaunya selama tiga tahun untuk mengamati hasil klinis dan imunologi serta juga viral load.

“Selain menilai PI yang dikuatkan plus raltegravir, uji coba ini juga melibatkan kelompok ketiga monoterapi PI karena standar perawatan dengan dua NRTI yang mungkin gagal plus PI kemungkinan serupa dengan ini, dan adalah penting untuk mengetahui apakah monoterapi PI adalah sama efektif tetapi dengan toksisitas dan biaya yang lebih rendah, serta juga lebih nyaman,” dikatakan Dr. Paton pada HATIP.

“Raltegravir mempunyai beberapa khasiat yang membuatnya menarik untuk program peningkatan. Walau harganya terlalu tinggi saat ini, hal itu akan segera berubah dan CHAI sedang bekerja secara aktif untuk menghasilkan ini.

“Bila EARNEST menunjukkan bahwa rejimen lini kedua dengan PI yang dikuatkan plus raltegravir memberi hasil imunologi dan klinis yang lebih baik dibandingkan standar perawatan, saya rasa adalah mungkin rejimen ini akan menjadi standar perawatan untuk terapi lini kedua dibandingkan dicadangkan untuk lini ketiga. Pola resistansi yang tidak tumpang tindih dengan obat lini pertama akan dibuat tes resistansi tidak dibutuhkan, yang juga menarik untuk rangkaian peningkatan.”

Sebuah penelitian lain yang membandingkan PI yang dikuatkan plus dua NRTI dengan PI yang dikuatkan plus raltegravir direncanakan oleh HIV-NAT, dan akan melibatkan peserta dari Thailand, Australia, Afrika Selatan, Amerika Latin dan Eropa.

Penggunaan NNRTI pada lini kedua

Mungkin ada pilihan lain untuk terapi lini kedua: NNRTI baru etravirine, dibuat oleh Tibotec. Etravirine disetujui untuk penggunaan di terapi lini kedua dalam kombinasi dengan PI yang dikuatkan di Uni Eropa pada 2008. Obat ini aktif terhadap virus yang resistan terhadap efavirenz dan nevirapine, NNRTI lini pertama, walau ada beberapa bukti bahwa obat ini kurang aktif terhadap mutasi Y181C yang lebih sering terjadi setelah kegagalan dengan nevirapine.³⁵

Namun penelitian TMC125-C227, penilaian fase II terhadap obat ini pada pasien berpengalaman dengan obat yang melibatkan pasien di Afrika Selatan, Thailand dan Brasil [menemukan resistansi tingkat tinggi terhadap unsur terapi lini pertama](#) mengurangi secara bermakna kemanjuran etravirine bila dipakai dalam terapi lini kedua dalam kombinasi dengan dua NRTI. Bahkan pada pasien dengan hanya satu mutasi NRTI pada awal, ada kecenderungan yang mengarah pada peningkatan viral load yang dilihat pada minggu 12.³⁶

Kemudian obat ini dikembangkan untuk dipakai bersamaan dengan PI yang dikuatkan di terapi lini kedua dan ketiga. Harga pembuatan Etravirine kemungkinan akan tetap agak mahal, karena tablet harus dilapisi, sehingga potensi untuk pembuatan dengan biaya rendah akan dihambat dengan harga minimal.

Kesimpulan

Yang jelas informasi untuk mendasari usulan adalah kurang, dan penelitian lebih lanjut jelas dibutuhkan. Ada yang sedang berjalan, tetapi mungkin baru setelah beberapa tahun penelitian itu menghasilkan data yang cukup untuk membuat usulan kuat mengenai rejimen terbaik untuk terapi lini kedua.

Namun demikian, persetujuan PI yang dikuatkan secara lebih luas akan menjadi sangat penting untuk meningkatkan akses pada terapi lini kedua, seperti juga penurunan harga yang lebih lanjut.

Tetapi pertanyaan yang lebih mendesak adalah bagaimana memastikan pengalihan secepatnya setelah mulai gagal pada rejimen lini pertama, karena semua data tanggapan menunjukkan kecenderungan yang sama: orang yang beralih lebih lambat lebih mungkin meninggal.

Walau [sebuah penelitian model yang baru](#) memberi kesan bahwa mungkin tidak ada perbedaan terhadap ketahanan hidup jangka panjang sebagai akibat dari strategi pemantauan yang dipakai untuk menentukan kapan harus beralih, ada tekanan yang semakin tinggi di lapangan untuk membuat tes viral load lebih terjangkau untuk membantu pengambilan keputusan mengenai pengalihan, dengan demikian mencegah pengalihan terlambat.

Selain itu, penelitian dari Rakai di Uganda [dipresentasikan pada CROI 2009](#) menunjukkan bahwa kelangkaan tes viral load mempunyai dampak buruk yang lain: jumlah orang yang beralih tanpa dibutuhkan berdasarkan perubahan pada jumlah CD4 hampir sama dengan jumlah orang yang tidak beralih akibat kelangkaan tes viral load.³⁷ Kelompok penelitian memperkirakan bahwa 107 pengalihan yang tidak dibutuhkan memakan biaya tambahan 75.000 dolar AS per tahun untuk obat lini kedua.

Namun seperti yang kami lapor pada [HATIP #80](#) lebih dari dua tahun yang lalu, kebutuhan akan tes di titik perawatan yang dapat menjawab pertanyaan ‘apakah terapi pasien ini mulai gagal?’ hanya akan terus meningkat.

Untuk sementara, sudah ada perkembangan menuju tes titik perawatan, atau tes yang dapat dipakai secara lebih luas di sistem layanan kesehatan.

MSF saat ini melakukan uji coba lapangan di Kenya terhadap satu tes, sementara sejumlah penelitian mempertimbangkan penggunaan tetes darah kering (*dried blood spot*) sebagai sarana pengumpulan untuk tes viral load untuk orang dewasa, dan menemukan bahwa hal ini cocok untuk mengapalkan contoh kepada laboratorium yang melakukan tes viral load. Tes ExaVir dari Caviiti juga menjadi semakin tersedia (lihat bagian akhir [artikel dilink ini](#) untuk informasi lebih lanjut).

Kebutuhan akan tes viral load membutuhkan tindakan yang berani oleh UNTAID agar tes yang sesuai dapat tersedia dengan harga terjangkau, dengan demikian merancang pasar untuk perusahaan yang mengembangkan tes titik perawatan dapat dihargai untuk inovasinya.

Tetapi juga dibutuhkan pemantauan dan tindak lanjut secara berkala pada pasien. Sebagaimana program mencoba memaksimalkan dampak sumber daya pekerja kesehatan, mereka semakin jarang bertemu dengan pasien yang stabil dengan ART. Bila kepatuhan tetap baik, hal ini mungkin tidak bermasalah, tetapi bila kepatuhan mulai menurun, penundaan sampai enam bulan dapat berdampak berat.

Peninjau

Dr. Marco Vitoria, Department of HIV/AIDS, World Health Organization; Dr. Diane Bennett, World Health Organization; Dr. Catherine Orrell, University of Cape Town, South Africa; Dr. Nick Paton dan Sarah Walker, MRC Clinical Trials Unit, London.

Referensi

- 1 Castagna A et al. E-184V study. Lamivudine monotherapy vs treatment interruption in failing HIV-1-infected subjects harbouring the M184V mutation: 48 week final results. Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, abstract WeFo0204, 2005.
- 2 Fox Z et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther* 11(6):761-70, 2006.
- 3 Masquelier B et al. Identification of genotypic determinants of the virological response to tenofovir-including regimens in nucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients. *Antivir Ther* 7: S105, 2002.
- 4 Lo CM et al. Efficacy of tenofovir combination therapy and its genotypic resistance in multifailure HIV-1-infected subjects. Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, abstract P142, 2004.
- 5 Landman R et al. Successful rescue therapy in patients developing K65R on tenofovir-containing regimens: long-term follow-up. Twelfth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 710, 2005b.
- 6 Liao L et al. HIV drug resistance in treated patients: a national cross-sectional survey in China. Seventeenth International AIDS Conference, Mexico City, abstract TuAA03, 2008.
- 7 Hosseinipour M et al. *Resistance profile of patients failing first line ART in Malawi when using clinical and immunologic monitoring*. Seventeenth International AIDS Conference, Mexico City, abstract TUAB0105, 2008.
- 8 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.
- 9 Orrell C et al. HIV-1 clade C resistance genotypes after first virological failure in a large community ART programme. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow. Abstract O113. 2008.
- 10 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.
- 11 Lu D et al. ARV resistance in patients with treatment failure to first-line regimens in Ho Chi Minh city, Vietnam. Seventeenth International AIDS Conference, Mexico City, abstract TUPDA201, 2008.
- 12 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. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, abstract 642, 2007.
- 13 Macarthur C et al. Survival, plasma HIV-1 RNA concentrations and drug resistance in HIV-1 infected Haitian adolescents and young adults on antiretrovirals. *Bulletin of the World Health Organization* 86 (12): 970-977, 2008.
- 14 Hosseinipour M et al. Clinical, immunological and virological outcomes of second-line treatment, Malawi. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, abstract 605, 2009.
- 15 Fox M et al. Clinical outcomes on second-line antiretroviral therapy in a large urban clinic in Johannesburg, South Africa. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, abstract 606, 2009.
- 16 Ive P et al. Time from virologic failure to switching to second-line therapy in patients receiving ART in Johannesburg, South Africa. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, abstract 606, 2009.
- 17 Ferradini L et al. Efficacy of Kaletra-based second-line ART in Cambodia. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, abstract 36LB, 2007.
- 18 Pujades-Rodrigues J et al. Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Médecins Sans Frontières AIDS22(11):1305-12, 2008.
- 19 Negrodo E et al. CD4 cell count changes after reduction of didanosine dosage in patients receiving standard doses of didanosine and tenofovir-based regimens. 44th ICAAC, Washington, abstract H-561, 2004.

- 20 Gathe JM et al. Tolerability and therapy preference of lopinavir/ritonavir (Kaletra) soft gel capsules and tablets as single agent in a cohort of HIV-positive adult patients (IMANI-2). Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006.
- 21 Hsu A, Granneman GR, Carothers L, et al. Ritonavir does not increase methadone exposure in healthy volunteers. Presented at the 5th conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, February 1-5, 1998.
- 22 Garren KW et al. Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. J Pharmaceutical Sciences, online publication February 10, 2009.
- 23 Avihingsanon A et al. A low dose of ritonavir-boosted atazanavir provides adequate pharmacokinetic parameters in HIV-1-infected Thai adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* advance online publication 31 December 2008. doi:10.1038/clpt.2008.244
- 24 Squires K et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 1011-1019, 2004.
- 25 Malan N et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects both with and without ritonavir: 96-week results from AI424-089. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, abstract WEPEB024, Sydney, 2007.
- 26 Boyd MA, Srasuebku P, Ruxrungtham K *et al.*: Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. *Pharmacogenet. Genomics* 16(5), 321–329, 2006.
- 27 Johnson M et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir / ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 19: 685-694, 2005.
- 28 Haubrich R et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: a prospective randomised phase III trial of NRTI, PI- and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, abstract 38, 2007.
- 29 McComsey G et al. Changes in body composition with ritonavir-boosted and unboosted atazanavir treatment in combination with lamivudine and stavudine: a 96-week randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 48:1323–1326, 2009.
- 30 Hay P et al. Fewer subjects switching to qd ATV/r have limb fat loss versus those continuing bid PI/r: 96 week results of the multicentre, open-label, randomized, prospective ReAL study for the management of lipodystrophy. *HIV Medicine* 10 (1): 1-10, 2009.
- 31 Flandre P et al. Prognostic failures of virological success in antiretroviral-naïve patients receiving LPV/r monotherapy in the MONARK trial. Eleventh European AIDS Conference, Madrid, abstract PS1/2, 2007.
- 32 Cameron W et al. A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naïve subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613). Sixteenth International AIDS Conference, Toronto, abstract THLB0201, 2006.
- 33 Waters L et al. Kaletra monotherapy – a real-life experience. *HIV Med* 7 (Supplement 1), abstract P9, 2006.
- 34 Swindells S et al. A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, abstract 108LB, 2006.
- 35 Bannister WP et al. Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. *AIDS* 22: 367-376, 2008.
- 36 Ruxrungtham K et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Medicine* 2008 (e-published ahead of print).
- 37 Reynolds S et al. Evaluation of the WHO immunologic criteria for ART failure among adults in Rakai, Uganda. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, abstract 144, 2009.

Artikel asli: [HATIP 134: Second-line therapy](#)