

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Oleh Theo Smart dan Keith Alcorn, 7 Mei 2009

Titik kunci

- Penggantian efavirenz dengan nevirapine mungkin dibutuhkan untuk perempuan yang ingin menjadi hamil atau yang mengetahui dirinya hamil, atau setelah terapi TB yang mengharuskan penggunaan terapi antiretroviral (ART) dengan efavirenz.
- Efavirenz dapat menyebabkan cacat lahir dan penggunaannya tidak diusulkan untuk perempuan usia subur, atau selama kehamilan (terutama pada triwulan pertama).
- Nevirapine tidak diusulkan untuk laki-laki dengan jumlah CD4 di atas 400 atau perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250 yang baru mulai ART, akibat risiko reaksi buruk terhadap obat ini yang berpotensi mengancam jiwa. Risiko reaksi ini lebih tinggi secara bermakna untuk orang tersebut.
- Keamanan penggantian obat lain dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250 tidak jelas. Ada bukti bahwa risiko reaksi buruk yang berat setelah penggantian dengan nevirapine adalah lebih rendah pada orang yang mulai rejimen ART pertamanya dengan jumlah CD4 yang sangat rendah, dan mereka dengan viral load tidak terdeteksi pada saat penggantian.
- Kebanyakan bukti muncul dari penelitian terhadap orang berkulit putih, dan ada bukti bahwa faktor genetik memainkan peran dalam risiko reaksi buruk yang berat terhadap nevirapine. Lebih banyak bukti dibutuhkan dari kelompok etnis lain dan dari rangkaian terbatas sumber daya.
- Sebuah penelitian baru di Afrika Selatan menemukan bahwa tidak ada perbedaan dalam angka penghentian bila dibandingkan perempuan yang mulai nevirapine dengan jumlah CD4 di bawah 250 dengan perempuan yang mengganti efavirenz dengan nevirapine dengan jumlah CD4 di atas 250.
- Penemuan ini harus dipertimbangkan bersamaan dengan bukti mengenai risiko cacat lahir sebagai akibat pajanan pada efavirenz dalam kehamilan.
- Efavirenz adalah obat kategori D, yang berarti ada bukti positif terjadinya dampak buruk pada janin akibat pajanan. Bukti ini berdasarkan lima kasus kelainan otak atau susunan saraf yang berat pada bayi.
- Analisis kumpulan data yang besar mengenai perempuan dan bayi yang terpajan pada efavirenz selama kehamilan menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam angka cacat lahir dibandingkan populasi umum.
- Cacat lahir paling mungkin terjadi akibat pajanan pada obat selama triwulan pertama kehamilan. Kelainan *neural tube* terkait efavirenz paling mungkin terjadi sebagai akibat pajanan dalam satu bulan pertama kehamilan.
- Kebanyakan kehamilan baru diketahui sedikitnya satu bulan setelah pembuahan. Penggantian dengan nevirapine setelah titik waktu ini mungkin tidak melindungi terhadap cacat lahir, dan harus diimbangkan dengan risiko reaksi buruk yang berat diakibatkan nevirapine.
- Penting agar program pengobatan yang memakai efavirenz menggabungkan layanan KB agar menatalaksanakan secara lebih efektif masalah yang muncul akibat pajanan pada efavirenz dalam triwulan pertama.
- Sebuah Antiretroviral Therapy Pregnancy Registry for Africa dibutuhkan untuk memberikan lebih banyak informasi mengenai risiko cacat lahir akibat pajanan pada efavirenz. Kebutuhan ini akan menjadi semakin mendesak sebagaimana efavirenz menjadi semakin murah dan dipakai semakin luas.
- Perempuan yang mengganti dengan nevirapine harus dipantau secara ketat untuk ruam, mual dan demam, terutama mereka yang mengganti dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi.

Pilihan ART untuk ibu hamil

Kombinasi obat tetap (*fixed dose combination*/FDC) ART yang mengandung nevirapine paling sering dipakai oleh perempuan di rangkaian terbatas sumber daya. Di rangkaian itu, terapi umumnya mulai setelah jumlah CD4 menurun di bawah 200. Namun ada beberapa keadaan, misalnya waktu seorang

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

perempuan membutuhkan pengobatan TB yang mengandung rifampisin (yang berinteraksi dengan nevirapine) yang mengharuskan perempuan memakai rejimen dengan efavirenz. (Penggunaan rejimen mengandung efavirenz kemungkinan akan meningkat sebagaimana harganya menurun.)

Namun, kemudian perempuan yang menanggapi ART dengan baik dapat ingin mendapatkan anak. Tambahan, banyak program ingin agar ibu hamil dengan HIV mulai ART – tidak tergantung jumlah CD4-nya – karena tindakan ini dapat menghasilkan angka penularan HIV dari ibu-ke-bayi yang lebih rendah lagi dibandingkan AZT jangka pendek atau nevirapine dosis tunggal.

Tetapi dalam rangkaian ini, pilihan ART untuk ibu hamil dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi adalah terbatas. Kebanyakan tidak mau memakai rejimen dengan efavirenz karena ada data (dari penelitian terhadap hewan, serta sedikit kasus pada manusia) yang memberi kesan bahwa obat ini dapat mengakibatkan cacat lahir. Walau data pengamatan belum mengetahui banyak hasil negatif pada anak dilahirkan oleh ibu yang menjadi hamil waktu memakai efavirenz dan memakainya terus, kemungkinan tidak pernah akan ada kepastian.

“Sebuah penelitian terkontrol secara acak mengenai teratogenitas akibat efavirenz tidak mungkin dilakukan. Mustahil siapa pun di antara kita yang mempunyai anak akan memakai obat yang berpotensi merusakkan anak kita – tidak mungkin terjadi,” dikatakan Dr. Francesca Conradie dari Helen Joseph Hospital, Johannesburg, ketua simposium di South African AIDS Conference ke-4, di mana data baru mengenai keamanan penggantian dipresentasikan (lihat di bawah).

Harga pilihan lain, misalnya ART dengan PI yang dikuatkan, lebih mahal.

Hanya ada nevirapine. Namun dalam kemasan obat itu ada peringatan agar obat ini tidak dimulakan pada pasien dengan jumlah CD4 yang tinggi.

Walaupun nevirapine dosis tunggal ditunjukkan cukup aman, pengobatan terus-menerus kadang kala dikaitkan dengan ruam dan peningkatan pada tingkat enzim hati. Namun, sebagian kecil orang mengembangkan reaksi hiperpeka alergi dengan demam, ruam berat, sindrom Stevens-Johnson (SJS), nekrolisis epidermis toksik (TEN) dan hepatotoksisitas yang berat. Menurut satu metaanalisis awal, peristiwa hati yang bergejala dilihat pada 4,9% pengguna nevirapine, sementara SJS jauh lebih jarang.¹

Gejala umumnya muncul dalam dua bulan pertama penggunaan dan umumnya hilang bila nevirapine dihentikan cukup cepat. Tetapi pada beberapa orang, hepatitis fulminan dapat mengarah ke kegagalan hati dan kematian walau obat dihentikan dan ada pemantauan ketat.

Boehringer Ingelheim, pengembang nevirapine, mengingatkan pada 2004 bahwa risiko peristiwa gawat ini tampaknya lebih tinggi pada laki-laki dengan jumlah CD4 di atas 400 dan perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250. Peringatan ini berdasarkan metaanalisis mengenai uji coba klinis terhadap nevirapine dan surveilans setelah dipasarkan.

Pada perempuan, risiko hepatotoksisitas berat meningkat 12 kali lipat bila jumlah CD4-nya pada awal di atas 250, dan hal ini termasuk beberapa kematian.² Setelah reaksi serupa terjadi pada orang tanpa HIV yang memakai nevirapine sebagai bagian dari rejimen profilaksis pascapajanan selama satu bulan, tampaknya hal ini menguatkan teori bahwa orang dengan sistem kekebalan tubuh yang sehat lebih berisiko.³

Ada cukup banyak bukti yang memberi kesan bahwa risiko lebih tinggi terhadap hepatitis berat atau hiperpeka pada perempuan, terutama perempuan hamil yang mulai ART dengan jumlah CD4 yang tinggi, adalah nyata. Namun, penelitian menemukan angka peristiwa buruk yang berbeda-beda pada populasi yang berbeda, jadi mungkin etnisitas dan kejadian hepatitis virus yang melatar belakang adalah penting. Penelitian yang lebih baru memberi kesan bahwa orang yang mengalami peningkatan pada jumlah CD4 setelah mulai ART dapat mengganti rejimen dengan rejimen yang mengandung nevirapine secara aman. Namun keberhasilan pendekatan ini mungkin tergantung pada apakah pasien mempunyai nadir jumlah CD4 (jumlah paling rendah) yang rendah sebelum pertama mulai ART, dan apakah viral load tertekan pada saat penggantian.

Pertanyaan mengenai keamanan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250 tetap mengangkat pertanyaan operasional untuk program pengobatan di Afrika sub-Sahara dan Asia.

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Artikel ini meninjau penemuan baru mengenai masalah penggantian dan juga meninjau bukti mengenai risiko pada janin akibat pajanan efavirenz selama triwulan pertama.

Penemuan baru mengenai keamanan penggantian nevirapine dengan jumlah CD yang lebih tinggi

Ada peringatan 'kotak hitam' di kemasan obat mengenai risiko yang lebih tinggi terhadap peristiwa buruk yang gawat terkait dengan mulai rejimen ART yang mengandung nevirapine pada perempuan bila jumlah CD4-nya di atas 250. Namun, sebuah penelitian di Khayelitsha, Afrika Selatan menemukan bahwa angka penghentian pengobatan akibat peristiwa buruk tidak lebih tinggi di antara perempuan dengan jumlah CD4 yang tinggi yang mengganti efavirenz dengan nevirapine, dibandingkan mereka yang mulai dengan rejimen yang mengandung nevirapine dengan jumlah CD4 yang sangat rendah.

Penelitian ini, dipresentasikan di South African AIDS Conference ke-4 pada April 2009 di Durban, mungkin mempunyai implikasi yang penting untuk perempuan yang ingin menjadi hamil waktu memakai ART atau ingin memakai ART selama kehamilan. Hal ini menurut Dr. Funeka Bango, yang mempresentasikan makalah atas nama rekan dari pemerintah provinsi Western Cape, the University of Cape Town and MSF.⁴

Dr. Bango menunjukkan bahwa sejumlah penelitian baru memberi kesan bahwa peserta yang diobati sebelumnya dan kemudian mulai nevirapine mengalami lebih sedikit efek samping [penelitian ini digambarkan di bawah]. Namun belum dilakukan penelitian mengenai penggantian di populasi Afrika. Oleh karena itu dia dan rekan di Western Cape membandingkan probabilitas penghentian antara perempuan berpengalaman-ART di Khayelitsha yang mengganti ke nevirapine dengan jumlah CD4 yang 'tinggi' lebih dari 250 (n=99) dengan perempuan naif-ART (belum memakai ART) yang mulai dengan nevirapine dengan jumlah CD4 yang rendah (n = 2483) antara Mei 2001 dan Agustus 2007.

Banyak perempuan di kelompok CD4 tinggi ingin menggantikan efavirenz dengan nevirapine karena mereka hamil atau ingin menjadi hamil.

Dua titik akhir dinilai, waktu sampai 1) penghentian akibat intoleransi, disebabkan oleh peningkatan pada ALT atau ruam, dan 2) penghentian dengan alasan apa pun (alasan pasien, rawat inap, intoleransi akibat ARV apa pun).

Ada beberapa perbedaan yang bermakna dalam ciri-ciri kedua kelompok pada awal, kebanyakan tampaknya akibat kenyataan bahwa kebanyakan perempuan yang mulai ART dengan efavirenz melakukannya karena mereka juga diobati untuk TB (~64,7%). Oleh karena itu, perempuan yang berpengalaman-ART mempunyai nadir jumlah CD4 (tingkat terendah) yang lebih rendah (102, kisaran 43-250 banding 127, kisaran 71-173), viral load sedikit lebih tinggi pada awal (5,2 log banding 5,0 log), lebih banyak di stadium penyakit HIV IV, dan umumnya berat badannya lebih rendah. Perempuan yang mengganti ke nevirapine juga dua tahun lebih muda (sebagaimana diramalkan pada perempuan yang menjadi hamil).

Sebelum penggantian, perempuan ini memakai efavirenz selama 18,3 bulan (kisaran 12,2-26,4). Pada saat penggantian efavirenz dengan nevirapine, jumlah CD4 rata-rata adalah 387, dan 92,7% perempuan itu mempunyai viral load tidak terdeteksi.

Hasil

Waktu sampai penghentian dan angka penghentian adalah sangat mirip pada kedua kelompok perempuan. Untuk penghentian dengan alasan apa pun, proporsi yang sedikit lebih tinggi berhenti di kelompok naif-ART, 24,3% (604/2483) dengan angka penghentian yang lebih tinggi, 18,6 per 100 orang-tahun (CI: 95%, 17,2-20,1) dibandingkan 20,2% dan 16,7 per 100 orang-tahun (CI: 95%, 10,7-25,8), berturut-turut, dalam kelompok berpengalaman-ART. (Namun Dr. Bango mencatat bahwa *confidence interval* (CI) terakhir adalah agak lebar.)

Peristiwa buruk adalah sangat jarang di antara perempuan yang mengganti ke nevirapine. Hanya 2% mengalami hepatotoksisitas, banding 1,8% di kelompok CD4 rendah dengan hepatotoksisitas. Mungkin

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

lebih mencolok, tidak ada penghentian di kelompok berpengalaman-ART akibat ruam, sementara 25 (1%) perempuan yang mulai nevirapine dengan jumlah CD4 yang rendah berhenti karena ruam.

Keseluruhan, angka efek samping adalah 1,6 per 100 orang-tahun (CI: 95%, 0,4-6,4) di kelompok berpengalaman-ART banding 1,9 per 100 orang-tahun (CI: 95%, 1,5-2,4) di kelompok naif-ART.

Mengamati probabilitas penghentian setelah beberapa waktu, tidak ada banyak perbedaan antara kedua kelompok. Namun probabilitas penghentian akibat alasan apa pun berangsur-angsur meningkat, sementara risiko penghentian akibat intoleransi adalah lebih tinggi dalam tiga sampai enam bulan pertama, dan kemudian menjadi stabil.

Dengan analisis multivariat, rasio *hazard* antara kelompok berpengalaman-ART dan kelompok naif-ART adalah:

- 0,73 (CI: 95%, 0,46-1,15) untuk penghentian dengan alasan apa pun;
- 0,72 (CI: 95%, 0,17-3,00) untuk intoleransi;
- 0,99 (CI: 95%, 0,23-4,15) untuk hepatotoksitas.

“Kami menemukan jumlah CD4 yang rendah dan berat badan di bawah 50kg berhubungan dengan risiko penghentian lebih tinggi. Kami juga menemukan usia lebih tinggi terkait dengan risiko penghentian lebih tinggi, terutama akibat intoleransi,” dikatakan Dr. Bango.

“Penemuan ini adalah sesuai dengan kepastakaan yang ada, memberi kesan bahwa risiko penghentian tidak lebih tinggi waktu pasien berpengalaman-ART dan jumlah CD4 yang tinggi mulai nevirapine,” dikatakan DR. Bango. **“Tetapi akibat ukuran sampel yang kecil di kelompok perempuan dengan jumlah CD4 yang tinggi, diusulkan agar untuk penelitian diulang dengan ukuran sampel yang lebih tinggi.”**

Riwayat keamanan nevirapine

Kesimpulan penelitian Khayelitsha harus dipertimbangkan dalam konteks apa yang dilaporkan oleh penelitian lain mengenai keamanan penggunaan nevirapine oleh perempuan.

Beberapa peristiwa yang menyokong pada peringatan ‘kotak hitam’ terhadap penggunaan nevirapine pada orang dengan jumlah CD4 yang tinggi (>400 pada laki-laki dan >250 pada perempuan) berasal dari sebuah penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan. Pada penelitian tersebut, kelompok penggunaan nevirapine harus ditutup karena ada kejadian toksisitas hati yang tinggi (17% populasi keseluruhan dan 20% perempuan yang memakai nevirapine) termasuk kegagalan hati yang mengakibatkan kematian pada dua perempuan.⁵ Walau keterkaitan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi tidak ditemukan di penelitian ini, jumlah CD4 rata-rata pada awal di penelitian ini adalah 398, dan semua orang yang masuk penelitian mempunyai jumlah CD4 di atas 200.

Begitu juga [pendaftaran pada Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1022 dihentikan](#), penelitian yang terutama melibatkan perempuan Afrika-Amerika dan Hispanik, karena toksisitas yang lebih tinggi daripada yang diramalkan, dengan peristiwa yang membatasi pengobatan pada lima dari 17 perempuan.⁶ Satu perempuan yang memakai nevirapine mengembangkan SSJ, dua perempuan mengalami peningkatan pada ALT disertai gejala hepatitis, satu perempuan lagi mengalami peningkatan pada ALT tanpa gejala, dan yang kelima, seorang perempuan Afrika-Amerika berusia 33 tahun, mengalami kegagalan hati dan meninggal. Kecuali kehamilannya, tidak ada faktor risiko lain untuk hepatitis misalnya hepatitis B atau C. Semua perempuan ini mempunyai jumlah CD4 pada awal di atas 250.

Pertanyaan diangkat mengenai apakah risiko mungkin lebih tinggi di antara perempuan berasal dari Afrika. Tetapi sebuah penelitian pengamatan di AS yang melibatkan 170 pasien, 86% di antaranya Afrika-Amerika (80% dengan jumlah CD4 di atas 250) tidak berhasil menemukan hubungan yang jelas.⁷ Sembilan (6,5%) pasien (termasuk tiga perempuan bukan berkulit hitam) mengembangkan toksisitas nevirapine yang mengharuskan pengobatan dihentikan. Dalam analisis regresi logistik, toksisitas nevirapine terkait secara bermakna hanya pada peserta yang mempunyai jumlah CD4 pada awal di atas 250.

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Tetapi di luar Amerika Utara, laporan mengenai toksisitas jauh lebih beraneka ragam. Laporan dari Thailand adalah agak tinggi, dengan 15,9% hepatotoksitas (4,2% mengakibatkan penghentian) dan 16,1% ruam (6,8% mengakibatkan penghentian) dilaporkan pada satu penelitian terhadap 409 orang dewasa, walau kebanyakan mempunyai jumlah CD4 di bawah 250.⁸ Namun penelitian ini juga termasuk 142 ibu hamil yang memakai ART untuk PMTCT (dengan jumlah CD4 pada awal 413,5) yang mempunyai angka toksisitas nevirapine lima kali lebih tinggi (baik ruam maupun hepatotoksitas) dibandingkan 102 ibu hamil yang membutuhkan ART untuk kesehatannya sendiri (dengan jumlah CD4 pada awal 135,5).

Di Mozambik, peneliti dari program DREAM menyatakan nevirapine sebagai ‘aman,’ setelah melakukan peninjauan retrospektif terhadap rekam medis dari 703 ibu hamil HIV-positif yang diobati dengan ART mengandung nevirapine. Selama masa pemantauan, reaksi buruk grade 3-4 dilaporkan sebagaimana hepatotoksitas: 6,5%; ruam: 2,4%; dan SSJ: 1,1%.⁹ Walau lima perempuan meninggal selama penelitian, bukti hanya mengaitkan satu kematian dengan nevirapine – tetapi para peneliti tidak benar-benar mengetahui alasan kematian lain. Harus juga dicatat bahwa penelitian ini mengalami angka mangkir oleh ibu yang tinggi, baik sebelum maupun setelah kelahiran, yaitu 21,5 – yang akan tetap membuka kemungkinan ada peremehan angka peristiwa buruk.

Dari perempuan di kohort DREAM, 81% mempunyai jumlah CD4 di atas 250, tetapi selain fakta bahwa hepatotoksitas diamati lebih awal di peserta dengan jumlah CD4 lebih tinggi, para peneliti menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah CD4 dan toksisitas keseluruhan. Namun perempuan dengan jumlah CD4 lebih tinggi hanya mulai ART pada minggu ke-27 kehamilan, dan meneruskannya paling lama enam bulan selama menyusui (median kurang lebih empat bulan), sementara perempuan dengan jumlah CD4 lebih rendah meneruskan dengan nevirapine, dan oleh karena itu menjadi lebih lama untuk mengalami peristiwa buruk selama pemantauan (sampai 27 bulan). Dan tidak jelas apakah peristiwa buruk yang berkembang lebih lambat pada pasien lanjutan sebetulnya adalah bagian dari fenomena hiperpeka terkait nevirapine.

Sebuah penelitian prospektif kemudian di Mozambik melaporkan bahwa hepatotoksitas berat sekali lagi dilihat hanya pada ibu hamil dengan jumlah CD4 lebih dari 250 pada awal.¹⁰ 146 ibu hamil dimulai rejimen dengan nevirapine, dengan kurang lebih 46% di antaranya mempunyai jumlah CD4 antara 250-350. Toksisitas apa pun (grade 1-4) yang melibatkan kulit atau hati diamati pada 39% peserta, dengan 6% harus mengganti rejimen. Tujuh (5%) mengalami hepatotoksitas grade 2, dan empat (3%) mengalami hepatotoksitas berat (grade 3 atau 4). Angka hepatotoksitas berat pada perempuan dengan jumlah CD4 antara 250-350 pada awal adalah 6% ($p = 0,02$), dan proporsi perempuan yang lebih tinggi dengan jumlah CD4 lebih tinggi juga mengembangkan SJS walau kejadian ini tidak mencapai makna secara statistik.

Juga ada data bertentangan dari Brasil, dengan dilaporkan angka toksisitas berat terhadap nevirapine yang jauh lebih rendah di antara ibu hamil. Joao dkk melaporkan angka toksisitas yang sangat rendah pada 192 peserta, dengan hanya satu kasus SJS, dan satu kasus hepatotoksitas grade 4 – tetapi masa pajanan pada nevirapine di kohort retrospektif ini rata-rata hanya 19,5 hari.¹¹ Di satu penelitian lain, Kondo dkk melaporkan peristiwa buruk di empat dari 31 perempuan dengan jumlah CD4 di bawah 250 (12,9%) dan 23 dari 102 perempuan dengan jumlah CD4 di atas 250 (22,5%).¹² Kebanyakan peristiwa adalah pada kulit, tetapi enam-enamnya (5,5%) yang mengalami hepatotoksitas mempunyai jumlah CD4 lebih dari 250 sebelum pengobatan. Hanya dua adalah grade 3 dan tidak menimbulkan gejala. Namun para peneliti menghentikan nevirapine pada semua perempuan dengan hepatotoksitas grade 2/3 dan merawat inap mereka untuk pengamatan.

Di negara tetangga Argentina, ada angka peristiwa buruk yang lebih tinggi, menurut penelitian retrospektif terhadap 879 pasien dari Buenos Aires (533 laki-laki, 346 perempuan, termasuk 119 yang hamil), yang dipresentasikan di Konferensi AIDS Sedunia pada 2008.¹³ Harus dicatat bahwa 13% perempuan dan 21% laki-laki memiliki infeksi virus hepatitis B atau C. Median jumlah CD4 adalah 212 pada laki-laki dan 231 pada perempuan. Sedikitnya satu peristiwa buruk terjadi selama 60 hari pertama pada 90% pasien (50% pada dua minggu pertama). Peristiwa ini termasuk ruam yang terjadi pada 20,8% perempuan, 11,44% pada laki-laki ($p < 0,001$), dan demam pada 8,67% perempuan, 4,88% pada laki-laki ($p = 0,025$). Hepatotoksitas tidak berbeda secara bermakna, dilihat pada 3,56% laki-laki dan 4,92% perempuan. Kurang lebih 10,3% laki-laki dan 15,3% perempuan menghentikan nevirapine akibat

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

toksistas ($p = 0,027$). Pada analisis multivariat, hanya jenis kelamin perempuan adalah faktor risiko yang bermakna untuk toksistas nevirapine (rasio *hazard* 1,80, CI: 95%, 1,24-2,62, $p = 0,002$). Yang menarik jumlah CD4 sebelum nevirapine dan nadir (beberapa pasien ini diobati sebelumnya) tidak menjadi prediktor yang bermakna.

Di Eropa, data juga bertentangan. Di satu penelitian retrospektif di Irlandia pada 123 ibu hamil yang memakai ART dengan nevirapine (88% berkulit hitam), delapan mengembangkan hepatotoksistas yang bermakna, termasuk dua perempuan Afrika Selatan yang meninggal karena hepatitis fulminan. Perempuan yang mengalami hepatotoksistas yang lebih berat mempunyai jumlah CD4 lebih tinggi sebelum pengobatan ($p = 0,01$).¹⁴

Peneliti Belanda melaporkan bahwa 11 (19%) dari ibu hamil pengguna nevirapine mengembangkan hepatitis, dibandingkan 4,2% perempuan tidak hamil pengguna nevirapine.¹⁵ Ruam adalah sama lazim pada kedua kelompok. Jumlah CD4 sekali lagi lebih tinggi pada ibu hamil (median 307) dibandingkan median 130 pada perempuan tidak hamil.

Namun, laporan Italia terhadap beberapa ratus pasien tidak menemukan perbedaan antara laki-laki dan perempuan dalam angka toksistas nevirapine atau dampak jumlah CD4.¹⁶ Para penulis memikirkan bahwa sebagian dari angka lebih tinggi di rangkaian lain mungkin diakibatkan angka komorbiditas (misalnya hepatitis virus) yang lebih tinggi – dalam beberapa penelitian hal ini ditunjukkan meningkatkan secara besar risiko peristiwa buruk terkait nevirapine.¹⁷

Tetapi perbedaan dalam kejadian toksistas mungkin juga dijelaskan dengan ciri-ciri bawaan yang tampaknya mengubah risiko toksistas, khususnya sistem antigen leukosit manusia (*human leukocyte antigen/HLA*). HLA adalah molekul pada permukaan sel yang terlibat dalam pengenalan kekebalan dan, kadang kala, alergi. Frekuensi haplotipe HLA yang berbeda berubah-ubah di populasi berbeda, dan beberapa ditunjukkan mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit.

Satu penelitian pada kohort Australia oleh Martin dkk [melaporkan](#) baru-baru ini bahwa hiperpeka nevirapine terkait secara bermakna dengan status kekebalan yang lebih kuat (persentase CD4 di atas 25%) hanya pada orang yang mempunyai haplotipe HLA-DRB1*01.¹⁸ [Kemudian, dokter di Sardinia yang mengamati angka efek samping nevirapine yang lebih tinggi daripada umum](#), menemukan bahwa hal ini terkait dengan haplotipe HLA-Cw8 dan HLA-B14.¹⁹ Setelah itu, peneliti Jepang juga melaporkan kaitan antara toksistas nevirapine dan HLA-Cw8.²⁰

Haplotipe HLA di Afrika sangat beraneka ragam, dan frekuensi haplotipe berbeda dapat berubah secara dramatis dari satu wilayah atau etnisitas ke yang lain.^{21,22} Harus dicatat, pernah ada [sedikitnya satu laporan](#) terjadinya SJS di ibu terinfeksi HIV di Uganda dan putranya berusia delapan tahun, yang memberi kesan bahwa toksistas nevirapine mungkin mempunyai dasar genetik, dan dasar genetik ada di beberapa populasi Afrika.²³

Penelitian pengganti

Tetapi perbedaan lain yang menarik antara kohort yang digambarkan oleh Manfredi dan Calza dengan penelitian lain adalah bahwa hampir semuanya berpengalaman-ART sebelum mulai nevirapine. Selain penelitian Khayelitsha, beberapa penelitian baru lain memberi kesan bahwa orang berpengalaman-ART dan mempunyai jumlah CD4 yang tinggi mempunyai risiko toksistas yang jauh lebih rendah saat penggantian dengan nevirapine. Penelitian ini termasuk beberapa penelitian kecil yang menyelidiki keamanan penggantian dari rejimen ART yang lain pada rejimen mengandung nevirapine, untuk menyederhanakan terapi atau untuk menghindari toksistas terkait PI atau efavirenz.²⁴ Walau begitu, angka masih tampaknya berubah-ubah, barangkali sekali lagi, karena penelitian ini dilakukan di rangkaian berbeda dengan populasi berbeda.

Di Konferensi AIDS Sedunia 2006 di Toronto, Mocroft dkk mempresentasikan bukti dari kohort EuroSIDA, yang termasuk 1.571 orang yang mulai rejimen mengandung nevirapine sejak 1999.²⁵ Para peneliti membandingkan angka penghentian pengobatan (untuk alasan apa pun) antara empat kelompok, berdasarkan pengalaman terapi sebelumnya dan apakah mereka mempunyai jumlah CD4 yang tinggi saat itu (>400 untuk laki-laki, dan >250 untuk perempuan).

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Risiko penghentian adalah 48% pada kelompok naif-ART/jumlah CD4 yang tinggi, lebih rendah (27%) pada kelompok berpengalaman-ART/jumlah CD4 yang tinggi, kelompok naif-ART/jumlah CD4 yang rendah (20%) dan kelompok berpengalaman-ART/jumlah CD4 yang rendah (27%). Di analisis multivariat, kemungkinan orang dengan jumlah CD4 yang tinggi tetapi berpengalaman-ART akan berhenti pengobatan adalah separuh (*relative hazard* [RH] keseluruhan: 0,56; CI: 95%, 0,34-0,94; $p = 0.027$). Namun penelitian ini tidak dapat menentukan penggantian pengobatan yang mana dilakukan akibat peristiwa buruk yang berat terkait nevirapine.

Namun, sebuah penelitian pengganti lain juga dipresentasikan di konferensi itu menyimpulkan bahwa angka peristiwa buruk berat adalah rendah.²⁶ Penelitian ini melibatkan 233 pasien dengan jumlah CD4 yang tinggi (kurang lebih sepertiga perempuan) di Belgia. Pada saat penggantian, 159 (68,8%) laki-laki mempunyai jumlah CD4 pada awal di bawah 400 dan 74 (73,3%) perempuan mempunyai jumlah CD4 pada awal di atas 250.

Frekuensi penghentian untuk ruam terkait dengan hepatotoksitas berat ($ALT/AST > 5$ kali batas atas nilai normal/BANN) adalah 2/233 (0,8%): 0/159 (0,0%) untuk laki-laki dan 2/74 (2,7%) untuk perempuan. Penghentian untuk ruam (ringan, sedang atau berat) sendiri adalah 21/233 (9,0%): 10/159 (6,3%) untuk laki-laki dan 11/74 (14,9%) untuk perempuan. Frekuensi penghentian untuk hepatotoksitas berat adalah 6/233 (2,6%): 3/159 (1,9%) untuk laki-laki dan 3/74 (4,0%) untuk perempuan. Sementara, sebuah penelitian retrospektif Jerman dilakukan termasuk 507 pasien naif-ART dan berpengalaman-ART yang diobati di satu pusat di Munich menyimpulkan bahwa jender dan jumlah CD4 tidak mempengaruhi toksisitas.²⁷

Kemudian [sebuah penelitian prospektif kecil](#) dari Chennai, India pada 36 orang berpengalaman-ART (42% perempuan) melaporkan tidak ada satu pun kasus hepatotoksitas berat selama sedikitnya satu tahun setelah penggantian efavirenz dengan nevirapine.²⁸ Median jumlah CD4 pada awal adalah 162, tetap kurang lebih 463 pada saat penggantian. Fungsi hati tidak berubah secara bermakna dalam 12 bulan setelah penggantian. Justru, proporsi pasien dengan tingkat enzim hati tinggi menurun selama pemantauan.

Sejak itu, dua metaanalisis terpisah mencoba menggabungkan beberapa penelitian untuk mengamati keamanan dan keefektifan penggantian. De Lazzari dkk menilai toksisitas nevirapine di 410 pasien dengan viral load tertekan, digabung dari empat penelitian prospektif (tiga dari Spanyol, satu Kanada).²⁹ Mereka melaporkan risiko hepatotoksitas dalam tiga bulan pertama sejak penggantian adalah 2% pada mereka dengan jumlah CD4 rendah dan 4% pada mereka dengan jumlah CD4 yang tinggi. Dengan memakai model metaregresi, mereka menyimpulkan bahwa jender dan jumlah CD4 (atau hepatitis C) tampaknya tidak mempengaruhi toksisitas. Namun, harus dicatat bahwa dua dari penelitian ini berfokus pada ruam (dan intervensi penelitian untuk mengurangi ruam, prednison dan setirizin, justru memburukkan masalah). Hal ini mungkin mengakibatkan pengeluaran pasien atau penghentian pengobatan sebelum hepatotoksitas berkembang pada nevirapine.

Ena dkk melakukan metaanalisis lain yang membandingkan rejimen mengandung PI tetap dipakai dengan penggantian dengan rejimen mengandung nevirapine pada 550 pasien dengan viral load tertekan dari enam penelitian (semuanya di Spanyol atau Italia).³⁰ Pada saat masuk penelitian, pasien mempunyai jumlah CD4 rata-rata di atas 500 pada semua penelitian. Keseluruhan, penggantian dengan nevirapine ditahan sama baik dengan tetap pada terapi mengandung PI, tetapi ada hepatotoksitas berat yang mengakibatkan penghentian obat pada 7% pasien yang memakai nevirapine. Populasi penelitian termasuk proporsi pengguna narkoba suntikan (penasun) (dan dengan hepatitis C) yang tinggi, yang mungkin membuat hepatotoksitas lebih lazim, sehingga para peneliti menyimpulkan bahwa “pasien dengan infeksi virus hepatitis C atau B harus dipantau secara seksama untuk mencegah hepatotoksitas atau reaksi kulit yang berat selama pengobatan.”

Namun koinfeksi virus hepatitis B atau C tidak secara independen meningkatkan kemungkinan penghentian pengobatan nevirapine akibat reaksi hiperpeka (ruam dan/atau hepatotoksitas) di penelitian pengamatan kohort terbesar sampai saat ini, kohort ATHENA, yang termasuk 3.752 orang diobati dengan rejimen mengandung nevirapine di 22 rumah sakit Belanda dari 1998-2006.³¹ Keseluruhan, 231 pasien (6,2%) berhenti nevirapine akibat toksisitas berat – dan jenis kelamin dan etnisitas ‘Asia’ adalah faktor risiko independen untuk reaksi hiperpeka (perempuan Asia berisiko tertinggi).

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Para penulis membuat beberapa pengamatan yang menarik mengenai hubungan antara toksisitas dan jumlah CD4 nadir, serta jumlah CD4 dan viral load sesaatnya. Mempunyai viral load tidak terdeteksi saat penggantian dengan nevirapine berhubungan dengan risiko mengembangkan reaksi hiperpeka yang lebih rendah (rasio *odds* [OR] yang disesuaikan, 0,52; CI: 95%, 0,38-0,71). Pasien berpengalaman-ART yang mempunyai jumlah CD4 nadir yang rendah, tetapi pada saatnya mempunyai jumlah CD4 yang tinggi tidak mempunyai risiko mengembangkan reaksi hiperpeka yang lebih tinggi (OR disesuaikan, 1,03; CI: 95%, 0,66-1,61), asal viral loadnya tidak terdeteksi, (dibandingkan orang naif-ART yang mulai nevirapine dengan jumlah CD4 yang rendah. Namun, bila viral load terdeteksi saat seseorang dengan jumlah CD4 yang rendah sebelum ART dan tinggi saat penggantian mengganti dengan nevirapine, risiko lebih tinggi (OR disesuaikan, 1,87; CI: 95%, 1,11-3,12).

Kejadian reaksi hiperpeka meningkat dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi (nadir atau sesaat), apakah yang bersangkutan berpengalaman-ART atau tidak. Namun risiko tertinggi dilihat antara orang berpengalaman-ART yang mulai ART dengan jumlah CD4 nadir yang tinggi, dan mempunyai jumlah CD4 yang tinggi saat penggantian dengan nevirapine (OR 2,71; CI: 95%, 1,69-4,35, $p < 0,001$). Mempunyai jumlah CD4 nadir yang tinggi saat mulai ART meningkatkan risiko toksisitas nevirapine, tidak tergantung apakah jumlah CD4 sesaat adalah tinggi atau rendah.

Penelitian ATHENA **menggarisbawahi fakta bahwa mungkin dibutuhkan jumlah pasien yang tinggi untuk mengetahui perbedaan yang penting dalam pola keamanan sebuah obat** – dan mungkin tetap ada perbedaan dasar etnisitas atau jender yang mungkin tidak akan dilenyapkan berdasarkan bagaimana atau kapan seseorang mengganti dengan nevirapine. Berpengalaman-ART mungkin tidak cukup – mempunyai jumlah CD4 nadir yang rendah dan viral load tidak terdeteksi mungkin sangat penting. Akhirnya, harus dicatat bahwa kehamilan, yang mungkin sendirinya adalah faktor risiko untuk reaksi hiperpeka, tidak dihadapi secara khusus dalam satu pun penelitian penggantian ini.

Satu keprihatinan lagi adalah bahwa saat ini, belum ada data dari penelitian secara acak yang dapat menuntun secara ketat bagaimana nevirapine harus diberikan pada beberapa minggu pertama penggantian. Bila penggantian sederhana dari efavirenz 600mg sekali sehari dengan nevirapine 200mg dua kali sehari, risiko ruam dan hepatotoksitas mungkin lebih tinggi – sebaliknya, bila pengobatan sebelumnya dengan efavirenz memicu metabolisme nevirapine, memberi nevirapine dengan dosis awal lebih rendah untuk dua minggu mungkin tidak dibutuhkan dan, lebih buruk, mungkin mengakibatkan tingkat obat di bawah tingkat terapeutik.

Sebaliknya, beberapa penelitian mengusulkan masa lintas dua minggu waktu efavirenz diteruskan untuk mencegah kepekatan nevirapine di bawah optimal, sementara memakai dosis nevirapine 200mg sekali sehari sebagai pemicu. Dokter di Birmingham Heartlands Hospital menilai pendekatan ini secara prospektif dalam penelitian yang sangat kecil terhadap 13 pasien yang mengganti dari efavirenz ke nevirapine, dengan memakai pemantauan obat terapeutik (*therapeutic drug monitoring/TDM*), dan mengamati tingkat obat yang cukup dan tidak ada peristiwa buruk.³²

Pajanan efavirenz pada waktu kehamilan dan cacat lahir

Data mengenai risiko penggantian dengan nevirapine dengan jumlah CD4 di atas 250 juga harus dipertimbangkan terkait dengan apa yang diketahui mengenai risiko peristiwa buruk pada bayi yang terpajan pada efavirenz selama kehamilan.

Antiretroviral Therapy Pregnancy Registry (daftar ART pada kehamilan) di AS melibatkan kurang lebih 900 ibu hamil setiap tahun yang terpajan pada obat antiretroviral (ARV) selama kehamilan. Daftar ini telah menganalisis data yang dikumpulkan antara 1989 dan 2008, dan juga termasuk data mengenai 2.106 kehamilan di Women and Infants Transmission Study (WITS) dan 72 kehamilan dari sebuah seri di Botswana.³³ Pada laporan terbarunya, para penulis menyimpulkan bahwa, berdasarkan 364 kelahiran hidup pada ibu yang terpajan efavirenz selama kehamilan, tidak dapat dideteksi risiko cacat lahir yang lebih tinggi (2,7% prevalensi, CI: 95%, 1,3-5%). Penelitian ini cukup kuat untuk mendeteksi risiko cacat lahir dua kali lebih tinggi pada bayi terlahir oleh ibu terpajan efavirenz.

Namun penting dicatat bahwa pada 2005 FDA AS [mengeluarkan peringatan](#) mengenai risiko dampak buruk pada janin bila terpajan pada efavirenz, terutama selama triwulan pertama, berdasarkan 207 janin,

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

dan menurunkan golongan efavirenz dari obat kategori C menjadi kategori D, menunjukkan bukti positif mengenai risiko pada janin. Lima cacat janin dicatat ada 188 janin terpajan pada efavirenz selama triwulan pertama (prevalensi 5,6%), dibandingkan tidak ada dari 13 bayi terpajan pada triwulan kedua atau ketiga. Empat kelainan *neural tube* dilaporkan: tiga kasus meningomielosele dan satu sindrom Dandy Walker. Kasus ini termasuk dalam analisis Antiretroviral Pregnancy Registry.

Terbitan dan presentasi kemudian meninjau kembali masalah risiko terkait pajanan efavirenz khususnya di rangkaian terbatas sumber daya.

Sebuah penelitian prospektif di Botswana yang membandingkan rejimen ART lini pertama melaporkan mengenai hasil 71 kehamilan antara 451 ibu yang dilibatkan dalam penelitian itu, angka 7,9 per 100 orang-tahun (lebih rendah dibandingkan angka 11% dilihat di populasi umum).

Penelitian ini menemukan angka keguguran pada usia kehamilan muda yang tinggi (42%), tetapi angka ini tidak berbeda antara perempuan terpajan efavirenz dan yang lain, dan kemungkinan diakibatkan aborsi, dikatakan para peneliti. Tiga puluh delapan dari 71 perempuan terpajan pada efavirenz selama triwulan pertama menghasilkan 22 kelahiran hidup. Tidak ada perbedaan pada angka lahir mati antara perempuan terpajan efavirenz dan yang lain (3%), dan hanya satu cacat lahir (anggota badan sebelah kiri lebih pendek). Para peneliti menyimpulkan bahwa kelainan ini tidak berhubungan pajanan efavirenz, karena penggunaan efavirenz dihentikan 31 hari setelah haid terakhir ibu, sebelum kehamilan mencapai titik anggota badan diperkirakan akan terjadi.³⁴

Para peneliti mencatat bahwa karena rangkaian kontraindikasi pada penggunaan nevirapine adalah luas, **penting program pengobatan yang memakai efavirenz menggabungkan layanan KB agar lebih efektif menangani masalah yang dihadapi akibat pajanan efavirenz selama triwulan pertama.** Mereka menemukan bahwa banyak kehamilan yang dicatat dalam penelitian tidak diinginkan. Pedoman WHO menyatakan bahwa manfaat efavirenz mungkin lebih tinggi dibandingkan risiko untuk perempuan yang melakukan KB secara efektif.

Theresa Russouw dkk di University of Pretoria, Afrika Selatan, meninjau data mengenai 37 perempuan terpajan pada efavirenz selama kehamilan di pusat pengobatannya antara 2002 dan 2007. Tidak dicatat satu pun cacat lahir, dan proporsi bayi dengan berat badan rendah waktu lahir (11%) lebih rendah daripada rata-rata provinsi (18%). Tidak ada hasil kandungan buruk yang lain dicatat.³⁵

Batasan kedua rangkaian ini, sebagaimana dicatat oleh para penulis, adalah ukuran sampel yang kecil. Sebuah sampel yang lebih besar, menghadapi dua kategori pajanan efavirenz, memberi data yang agak menyamakan. Dr. Ebrahim Bera dari Frere Hospital, East London, Eastern Cape, melaporkan mengenai hasil bayi di antara perempuan terpajan efavirenz di triwulan kehamilan pertama atau kedua antara Januari 2006 dan November 2008.³⁶

Seratus delapan puluh perempuan terpajan pada efavirenz pada triwulan pertama dari 205 kehamilan (beberapa menjadi hamil lebih dari satu kali selama memakai efavirenz). Walau aborsi ditawarkan secara rutin oleh klinik pada semua perempuan yang menjadi hamil waktu memakai efavirenz, hanya tiga memilih aborsi. Lima puluh satu mengganti dengan nevirapine dan delapan dengan lopinavir/ritonavir. Seratus dua puluh tiga perempuan terpajan pada efavirenz selama triwulan pertama, dan kemungkinan tetap memakainya selama kehamilan. Angka cacat lahir adalah 3,6% pada bayi terpajan pada efavirenz di triwulan pertama (enam kasus), dan kaitan semuanya dengan penggunaan efavirenz dipertanyakan. Tidak ada kelainan *neural tube*, dan analisis multivariat tidak mampu mendeteksi faktor risiko berhubungan secara bermakna dengan cacat lahir.

Di Frere Hospital perempuan yang berhasil melalui minggu ke-14 kehamilan dan yang membutuhkan ART untuk kesehatannya sendiri ditawarkan ART dengan efavirenz setelah pemeriksaan ultrasound pada janin, dan asal mereka memberi persetujuan tertulis untuk memakai KB setelah lahir (agar menghindari pajanan efavirenz yang tidak diinginkan pada janin lain selama triwulan pertama).

Pada 568 perempuan terpajan di triwulan kedua (mereka yang mulai ART mengandung efavirenz setelah triwulan pertama), 14 cacat lahir diamati pada 570 lahir hidup (prevalensi 2,5%). Sekali lagi, tidak diamati kelainan *neural tube* (sebagaimana diramalkan karena tidak ada pajanan pada triwulan pertama), dan kelainan paling sering diamati adalah tambahan jari tangan atau kaki, kelainan yang lebih lazim pada orang berasal Afrika, terutama laki-laki.

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

Para penulis mengingatkan bahwa jumlah orang yang ditinjau dalam penelitiannya adalah terlalu rendah untuk mengambil kesimpulan yang pasti, dan mengusulkan bahwa dibutuhkan Antiretroviral Pregnancy Registry seluruh Afrika Selatan. Jumlah perempuan terpajan pada efavirenz dalam triwulan pertama di satu pusat saja dalam kurang dari tiga tahun memberi kesan bahwa tidak dibutuhkan lama agar daftar Afrika Selatan dapat mengumpulkan cukup data untuk memungkinkan diambil kesimpulan yang lebih kuat.

Hal ini terutama penting bila dipertimbangkan [pengumuman pada April 2009](#) oleh Clinton HIV/AIDS Initiative dan UNITAID mengenai penurunan lebih lanjut pada harga terapi tiga obat dengan efavirenz, dan tindakan baru-baru ini oleh negara termasuk Zambia dan Uganda untuk memakai rejimen ini. ART dengan efavirenz akan menjadi semakin umum, dan kebutuhan untuk membuat keputusan klinis mengenai apakah mengganti dan siap mengganti akan menjadi semakin mendesak.

Sebuah [artikel peninjauan](#) oleh Matthew Chersich dari International Centre for Reproductive Health, Mombasa, Kenya, dan Glenda Gray dan Francois Venter dari University of Witwatersrand, Afrika Selatan, serta rekan diterbitkan pada 2006.³⁷ Artikel ini membahas data mengenai teratogenitas efavirenz secara rinci, dan menyimpulkan, “Usulan saat ini mengenai perawatan untuk perempuan yang menjadi hamil selama memakai efavirenz mungkin harus ditinjau ulang, terutama di rangkaian terbatas pilihan lain dan pemantauan laboratorium... Pada perempuan yang menjadi hamil sambil memakai efavirenz, keputusan untuk menghentikan pengobatan sementara atau mengganti efavirenz setelah masa organogenesis tidak dibenarkan, terutama di rangkaian terbatas pilihan lain.” Mereka juga mendukung kebutuhan untuk daftar prospektif mengenai perempuan hamil di Afrika yang cukup kuat untuk menyediakan informasi yang lebih rinci.

Secara khusus, para penulis mencatat bahwa kelainan *neural tube*, satu-satunya cacat lahir yang dikaitkan secara positif dengan efavirenz oleh pengawas, kemungkinan akan berkembang dalam 28 hari setelah pembuahan, jadi perubahan pada rejimen mengandung efavirenz setelah titik waktu ini tidak akan mencegah kelainan ini, dan perubahan setelah delapan minggu kehamilan tidak akan mencegah kelainan struktural lain.

Walaupun demikian, Chersich dkk juga menulis, “Untuk perempuan yang merencanakan kehamilan atau tidak memakai KB, efavirenz sebaiknya dihindari bila ada pilihan lain.”

Pendapat ahli

Dokter yang kami konsultasi mempunyai pendapat yang agak berbeda mengenai masalah penggantian nevirapine dengan jumlah CD4 lebih tinggi, sebagian berdasarkan pengalamannya di lapangan.

Profesor Anthony Harries mengatakan bahwa pengalaman di Malawi tidak menimbulkan keprihatinan bermakna bila tes CD4 tidak tersedia secara luas.

“Kemungkinan separuh dari pasien kami dengan penyakit stadium 3 mulai dengan ART yang mengandung nevirapine tanpa mengetahui jumlah CD4, dan saya rasa berdasarkan penelitian operasional kami, 10% mempunyai jumlah CD4 di atas 350.”

Rony Zachariah, koordinator penelitian operasional dan dokumentasi dengan MSF, mengatakan: “Pada pasien perempuan yang mulai dengan efavirenz dan rifampisin, dan kemudian mengganti efavirenz dengan nevirapine pada akhir pengobatan TB, hal ini berlanjut secara lancar dalam praktik dan oleh karena itu masalah jumlah CD4 yang tinggi dan hepatotoksisitas mungkin menjadi masalah terkait dengan pasien naif-ART.”

“Dalam pertemuan yang sering kami lakukan dengan mitra dan stakeholder, dan pada pemantauan setiap tiga bulan di seluruh negara, kami tidak mendengar mengenai hepatotoksisitas atau reaksi kulit sebagai akibat penggantian terapi ini pada pasien yang sebelumnya menerima efavirenz selama pengobatan TB. Jadi saya rasa hepatotoksisitas tidak masalah besar. Namun, kami tidak mempunyai data yang baik mengenai hal ini,” dikatakan Prof. Harries.

Namun, Dr. Zachariah menambahkan “Kami saat ini menganalisis data mengenai semua pasien TB (laki-laki dan perempuan) yang mulai ART mengandung nevirapine di Thyolo dan mempunyai data ALT dan dengan senang hati menggolongkan keduanya untuk melihat apakah ada perbedaan. Kami juga

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

mempunyai data jumlah CD4 sehingga kami dapat menyediakan lebih banyak informasi menggambarkan di antara perempuan.”

Dr. Annelies van Rie mengatakan pada HATIP bahwa dia ingin melakukan penelitian penggantian yang serupa di Republik Demokratik Kongo.

“Saya selalu menemukan bahwa ini adalah pertanyaan yang menarik, dan yang harus dimodelkan untuk melihat manfaat banding kerugian di tingkat populasi,” dikatakannya.

“Apa yang dapat dikatakan pada seorang perempuan yang sudah memakai efavirenz yang ingin menjadi hamil? Dia tidak ingin tetap memakai efavirenz bila ada risiko sedikit pun bahwa obat ini akan berdampak buruk pada bayinya. Kebanyakan ingin mengganti dengan nevirapine bila hal ini adalah aman,” Dr. Francesca Conradie dari Helen Joseph Hospital di Johannesburg katakan pada HATIP. “Satu-satunya masalah yang meragukan saya adalah kami terlibat dalam penelitian emivirine [sebuah NNRTI yang diuji coba tetapi tidak berhasil sehingga perkembangannya dihentikan]. Obat ini bekerja cukup baik tetapi dihentikan oleh penyokong. Setelah itu, kami menggantinya dengan nevirapine, dan cukup banyak perempuan mengalami efek samping, dengan satu kasus yang agak berat.”

“Saya tidak sepakat dengan kesimpulan dari penelitian itu yang menyatakan bahwa nevirapine adalah aman pada perempuan yang memakai ART dengan jumlah CD4 di atas 250,” Dr. Graeme Meintjes dari GF Jooste Hospital, Cape Town, mengatakan pada HATIP.

“Apa yang ditunjukkan oleh penelitian ini adalah bahwa risiko lebih tinggi terkait dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi tidak nyata bila jumlah CD4 itu sudah meningkat dengan ART dari tingkat yang rendah pada awal. Namun hal ini tidak sama dengan menyatakan hal ini aman, dan menyebarkan pesan ini menyesatkan ini, karena minoritas pasien mungkin tetap akan mengembangkan hepatitis dan reaksi kulit yang gawat. Menyebarkan pesan bahwa hal ini aman dapat menurunkan kewaspadaan dokter terhadap kasus ini.

“Sebagai contoh, kami dirujuk pada kasus tahun lalu seorang perempuan dengan jumlah CD4 di atas 500 dengan ART yang mengganti efavirenz dengan nevirapine di perawatan primer karena dia ingin menjadi hamil. ALT-nya tidak dipantau, gejala awal hepatitis diabaikan dan akhirnya dia dirujuk dengan kegagalan hati fulminan dan meninggal. Hanya satu kasus tetapi justru menggambarkan kebutuhan akan kewaspadaan ketat pada semua pasien yang mulai dengan atau mengganti ke nevirapine – tanpa memperhatikan jumlah CD4-nya.”

Implikasi

Hasil dari penelitian Afrika Selatan adalah sangat berbeda dengan laporan yang mengakibatkan peringatan ‘kotak hitam’ pada etiket nevirapine. Walaupun demikian, reaksi berat terhadap nevirapine yang relatif jarang mungkin akan muncul di sampel yang agak lebih besar. Lagi pula, bila ada dasar genetik untuk hiperpeka, yang aman di Khayelitsha mungkin tidak aman di Asia, atau Uganda, atau pun bahkan di bagian Afrika Selatan yang lain. Beban latar belakang hepatitis virus mungkin juga harus dipertimbangkan.

Penemuan penelitian ini memang harus disahihkan di rangkaian lain dan etnisitas lain agar perempuan dapat menerima gambaran yang persis mengenai risikonya terhadap toksisitas.

Harus ditekankan bahwa penemuan Khayelitsha hanya berlaku untuk perempuan yang sudah berpengalaman-ART. Tambahan, hampir semua perempuan ini mempunyai viral load tidak terdeteksi saat mengganti dan jumlah CD4 nadir yang sangat rendah sebelum mulai efavirenz. Belum dibuktikan bahwa penggantian akan sama aman pada perempuan yang mulai ART dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi atau bila mereka mempunyai viral load terdeteksi dengan efavirenz (dalam hal ini, kemungkinan mereka seharusnya mengganti dengan rejimen mengandung PI).

Ada manfaat mengulang dan meluaskan apa yang dinyatakan oleh Chersich, Gray dan Venter: pada saat kehamilan terdeteksi pada mayoritas perempuan yang memakai efavirenz, dampak teratogenik obat tersebut sudah terlewat, sehingga pertanyaan risiko-manfaat yang benar untuk perempuan dalam keadaan ini adalah: apakah risiko cacat lahir setelah masa organogenesis dengan efavirenz lebih tinggi daripada

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

risiko toksisitas yang gawat bila mengganti dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi?

Akhirnya, dengan sejarah peristiwa buruk yang berat pada ibu hamil dengan jumlah CD4 yang tinggi, masih tampaknya bijaksana untuk memantau pasien tersebut secara seksama dengan kunjungan klinik atau ke rumah atau sarana berdasarkan komunitas yang lebih sering untuk memantau timbulnya ruam, mual, atau demam yang terjadi segera setelah mengganti dengan nevirapine.

Peninjau

Prof. Anthony Harries, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Rony Zachariah, MSF; Dr. Annelies Van Rie, University of North Carolina; Dr. Graeme Meintjes, GF Jooste Hospital, Cape Town.

Referensi

1. Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases* 38:S80–S89, 2004.
2. Stern JO et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV-infected patients. *JAIDS* 34(1):S21-33, 2003.
3. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after hiv exposures – worldwide, 1997–2000. *MMWR*; 51 & 52:1153–1156, 2001.
4. Bango F – Is it safe to substitute nevirapine for efavirenz in women with high CD4 counts on ART? The experience from Khayelitsha. 4th South African AIDS Conference, Durban, 2009.
5. Sanne I et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *JID*, 191:825–9, 2005.
6. Hitti JH et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acq Immune Defic Syndr*36(3): 772-6, 2004.
7. Gonzalez-Garcia A et al. Nevirapine toxicity in the obstetrical population when used in combination with other antiretrovirals. The XV International AIDS Conference, Bangkok, abstract no. WePeB5918, 2004.
8. Phanuphak N et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Medicine* 8(6): 357-366, 2007.
9. Marazzi MC et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Medicine*. Volume 7, Issue 5, Pages 338-344, 2006.
10. Jamisse L et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1–seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *JAIDS* 44(4): 371-376, 2007.
11. Joao EC et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*; 194:199–202, 2006.
12. Kondo W et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women – experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis*.11(6), 2007.
13. Bottaro E et al. Nevirapine-associated toxicity in a HIV positive cohort in Buenos Aires, Argentina. XVII International AIDS Conference, Mexico City, abstract THPE0201, 2008.
14. Lyons, F et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Medicine* 7(4) 255-260, 2006.
15. Timmermans S et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*.;19:795-799, 2005
16. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/ml. *AIDS* 20(17): 2233-2235, 2006.
17. Nunez M, Martin-Carbonero L, Soriano V. Impact of hepatitis C virus (HCV) on morbidity and mortality rates among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*; 37:460–461, 2003.
18. Martin A et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1_0101 and abrogated by low CD4+ T cell counts. *AIDS*; 19:97–99, 2005.

HATIP 136: Penggantian efavirenz dengan nevirapine pada perempuan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi

19. Littera R et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 20: 1621-1626, 2006.
20. Gatnaga H et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*; 21:264–265, 2007.
21. Tian W et al. MICA, HLA-B haplotypic variation in five population groups of sub-Saharan African ancestry. *Genes and Immunity* 4, 500–505, 2003.
22. Sanchez-Mazas A. African diversity from the HLA point of view: influence of genetic drift, geography, linguistics, and natural selection. *Hum Immunol.* 62(9):937-48, 2001.
23. Liechty C et al. Nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome in a mother and son. *AIDS* 2005; 19:993–994, 2005
20. Gatnaga H et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*; 21:264–265, 2007.
24. Harris M. Efficacy and durability of nevirapine in antiretroviral-experienced patients. *J AIDS* 34 (Suppl): 53-58, 2003.
25. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral naive and experienced patients with high and low CD4 counts. *Antivir Ther* 12:325–33, 2007.
26. De Roo A. Incidence of rash and severe hepatotoxicity in patients switching from a protease inhibitor (PI) or efavirenz (EFV) to nevirapine (NVP) at relatively high CD4 count levels. XVI International AIDS Conference, Toronto, abstract CDB0697, 2006.
27. Wolf E, Koegl C, Theobald T. Nevirapine-associated hepatotoxicity: No increased risk for females or high CD4 count in a single centre HIV cohort. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, abstract H-1063, 2006.
28. Kumarasamy N et al. Safety of switching to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy at elevated CD4 cell counts in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 598–600, 2007.
29. De Lazzari E et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med.* 9(4):221-226, 2008.
30. Ena J et al. Switching from suppressive protease inhibitor-based regimens to nevirapine-based regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HIV Med.* 9(9):747-756, 2008.
31. Wit FWMN et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve Patients: the ATHENA cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 46:933–940, 2008.
32. Dufty N et al. Switching from efavirenz (EFV) to nevirapine (NVP): a novel pharmacological strategy. *HIV Medicine* 10 suppl 1: 7 (abstract 21), 2009.
33. [Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 January 2008.](#) Wilmington, NC: Registry Coordinating Centre.
34. Bussmann H et al. Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 45(3):269-273, 2007.
35. Roussoux T. Quantifying antiretroviral risk in pregnancy. *SAMJ* 97(11): 1015-1016, 2007.
36. Bera E et al. Birth defects and perinatal outcomes from 748 pregnant women who took efavirenz as part of lifelong antiretroviral therapy. A prospective study at a tertiary hospital in South Africa. 4th South African AIDS Conference, Durban, abstract 395, 2009.
37. Chersich MF et al. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Research and Therapy* 3 (11), 2006.

Artikel asli: [HATIP 136: Switching from efavirenz to nevirapine in women with higher CD4 counts](#)