

# HATIP 91-1: Pilihan pengobatan lini pertama menjadi tantangan bagi program ART di Afrika

Oleh: Keith Alcorn, 10 September 2007

Negara-negara di Afrika menghadapi dilema keuangan dan praktis yang berat terhadap penerapan pedoman WHO yang mendesak peralihan pengobatan antiretroviral lini pertama dari kombinasi berbasis d4T. Hal ini disampaikan dalam HIV Implementers' Meeting 2007.

Pedoman WHO untuk terapi antiretroviral (ART) dewasa yang sudah diperbarui, diterbitkan November tahun lalu, menyarankan agar d4T dihapus secara bertahap apabila tindakan ini dimungkinkan dan dapat disanggupi, serta menggantikannya dengan rejimen lini pertama yang berbasis AZT atau tenofovir, karena obat ini terbukti dapat ditahan lebih baik.

Utusan di HIV Implementers' Meeting menilai tantangan untuk mengganti d4T dalam sesi debat, dan mendengarkan bukti dari negara yang sudah memulai program pengganti d4T.

## Angka toksisitas d4T

Dr. Moses Kanya menyoroti hasil yang mengejutkan dari Uganda. Para peneliti di rumah sakit Mulago dan Mbarara menghitung perbedaan dalam tingkat kegagalan pengobatan antara pasien yang memulai pengobatan dengan d4T/3TC/nevirapine (biasanya tablet generik kombinasi tiga jenis dosis tetap) dan AZT/3TC/efavirenz (tablet terpisah dan bermerek).

Analisis ini melibatkan 776 pasien (526 dewasa dan 250 anak-anak).

Secara keseluruhan, setelah setahun 75% pasien yang memulai pengobatan mempunyai viral load di bawah 400 – sisanya meninggal atau mangkir, sudah mengganti pengobatan karena efek samping atau beralih ke rejimen lini kedua karena kegagalan virological atau klinis.

Pasien yang menerima d4T 2,59 kali lebih mungkin mengalami kegagalan pengobatan apabila dibandingkan dengan kelompok dengan efavirenz, walaupun *confidence interval* (CI) terhadap perkiraan ini luas (1,20-5,59).

“Mengapa hasil rejimen d4T kurang baik?” ditanyakan Dr. Kanya. “Kami sungguh tidak tahu. Kami menduga adalah kemampuan untuk menahannya tetapi kami tidak cukup mencatatnya.”

Tetapi dia juga berpikir bahwa hasil tersebut mungkin mencerminkan kemanjuran efavirenz yang lebih tinggi, walaupun hasil penelitian 2NN tidak menunjukkan perbedaan antara rejimen berbasis nevirapine dan efavirenz terhadap tingkat penekanan virologi.

Juga ada pendapat bahwa obat generik mungkin tidak semanjur obat bermerek, walaupun tidak ada bukti yang tersedia untuk mendukung pendapat ini.

## Mengganti d4T: apa yang dapat kita biayai?

Keterbatasan d4T sudah mengakibatkan beberapa negara di Afrika untuk menghentikan penggunaannya.

Alwyn Mwinga dari Zambia mengatakan pada konferensi bahwa negaranya sudah mengganti d4T dengan rejimen lini pertama yang mengandung tenofovir, 3TC dan efavirenz, memakai versi Atripla tablet dosis tunggal yang mengandung tiga jenis obat dalam satu tablet produksi Aspen di Afrika Selatan.

Sudah ada 100.000 pasien di Zambia yang sudah memakai pengobatan di 293 tempat, dengan kurang dari 300 pasien yang saat ini memakai pengobatan lini kedua.

Walaupun pengobatan dengan tenofovir lebih mahal dibandingkan d4T, frekuensi efek sampingnya diharapkan lebih sedikit, serta juga terhadap kemungkinan resistansi silang dalam pengobatan lini kedua.

Tetapi bagi kebanyakan negara pengobatan lini kedua saat ini adalah sekadar bayangan, bukan karena harganya tetapi karena tingkat pasien yang mengalami kegagalan virologi dengan pengobatan lini pertama sangat rendah. Keprihatian yang lebih meresahkan adalah kemampuan rendah untuk menahan d4T.

Di Namibia pengobatan d4T juga dihentikan secara bertahap, diganti dengan rejimen berbasis AZT.

“Namibia tidak mampu membeli tenofovir,” dikatakan Dr. Ndapewa Hamunime dari Departemen Kesehatan Namibia, menjelaskan mengapa negaranya memilih AZT sebagai basis pengobatan yang akan datang. Selanjutnya pasien akan memulai pengobatan dengan AZT/3TC/nevirapine. Tenofovir disiapkan sebagai terapi lini pertama bagi pasien HIV dengan hepatitis B aktif.

Sementara itu ribuan pasien yang tetap berhasil baik dengan memakai d4T akan diganti dengan AZT setelah dua tahun; mereka yang dengan lipoatrofi, neuropati perifer atau peningkatan enzim hati lebih dari tiga kali di atas batas normal akan segera digantinya.

“Tidak ada pasien yang akan diganti dari d4T tanpa alasan yang tepat,” dikatakan Dr. Hamunime, mengingatkan peserta konferensi bahwa bagi program pengobatan seperti di Namibia, mengganti dengan terapi AZT saja berarti beban tambahan yang bermakna. Namibia memiliki 2,5 juta orang, prevalensi HIV rata-rata 19%, 80.000 membutuhkan pengobatan dan 35.000 sudah dalam pengobatan. Pengobatan dengan AZT berarti tambahan biaya 48 dolar AS per tahun per orang.

### **Tenofovir pada terapi lini pertama**

Saat ini tenofovir tidak terjangkau di kebanyakan negara, tetapi hal ini akan mengubah, menurut Anil Soni dari Clinton HIV/AIDS Initiative, yang beberapa tahun terakhir bekerjasama dengan produsen obat generik untuk memotong harga tenofovir. Dia mengatakan bahwa empat produsen akan mengajukan catatan dokumentasi sebagai prasyarat produksi Atripla (tenofovir, 3TC dan efavirenz) versi generik dari WHO sebelum akhir tahun ini, dan delapan produsen akan mengajukan tablet tenofovir generik sebelum akhir tahun.

Dengan semakin banyak produk yang tersedia, harga obat akan turun, walaupun tenofovir dan efavirenz akan tetap lebih mahal karena mengandung lebih banyak zat kimia dan bahan baku yang dibutuhkan untuk memproduksinya, yang lebih mahal dibandingkan dengan d4T dan nevirapine.

Tetapi tenofovir juga mempunyai kesulitan praktis dalam program pengobatan di Afrika: pemantauan keamanan. Efek samping obat yang jarang adalah toksisitas ginjal, paling mungkin terjadi pada orang yang pernah bermasalah dengan ginjal atau memakai obat lain yang juga toksik bagi ginjal.

Zambia akan melakukan pemantauan kreatinin untuk mendeteksi kerusakan fungsi ginjal, tetapi Professor Charles Gilks dari WHO mengatakan, “masalah penempatan hambatan terhadap pemantauan kreatinin dalam terapi lini pertama adalah hal ini mungkin mengeluarkan semua yang tidak memiliki akses untuk tes kreatinin atau urea. Tes CD4 lebih tersedia secara luas dibandingkan tes kimia darah yang dapat diandalkan serta dikonfirmasi di Afrika.”

### **Keseimbangan antara terapi lini pertama dan lini kedua**

Prof. Gilks merangkum dilema yang dihadapi pada program pengobatan nasional karena mereka berupaya keras untuk mengimbangi biaya terapi lini pertama dan kemanjuran terapi lini kedua.

“Harus ada keseimbangan antara apa yang dimasukkan oleh program dalam terapi lini pertama dan lini kedua. Kami berpendapat lini pertama adalah cara terbaik untuk mendapatkan penekanan virus yang bertahan lama.”

Dengan kata lain, rejimen lini pertama harus sedapat mungkin dapat ditahan dan manjur – bahkan apabila obat ini terbukti mahal. Tetapi, semakin banyak pengeluaran negara untuk pengobatan lini pertama, semakin sedikit yang akan tersedia untuk pengobatan lini kedua.

“Antara 500.000 dan 800.000 orang mungkin membutuhkan pengobatan lini kedua sebelum 2010,” Prof. Gilks mengingatkan.

Sebaliknya, memakai rejimen lini pertama yang lebih murah yang mempunyai tingkat kegagalan yang tinggi dan mengakibatkan pasien mengalami resistansi silang yang tinggi terhadap analog nukleosida mungkin membuat pengobatan lini kedua menjadi semakin sulit.

“Kami menyadari bahwa anjuran rejimen lini kedua yang berlaku saat ini tidak terlalu praktis dan WHO didesak agar lebih jelas tentang NRTI dasar dan protease inhibitor (PI) yang lebih dianjurkan, sebagian agar kita dapat menyatukan pasar dan menekan harga menjadi lebih rendah,” Prof. Gilks mengatakan.

Dia menyoroti data dari WHO yang menunjukkan pola penggunaan rejimen lini kedua saat ini di rangkaian terbatas sumber daya (tiga perempuan dari 40.000 pasien lini kedua saat ini berada di Brasil).

Dua puluh empat persen memakai AZT/ddI dan lopinavir/ritonavir, 19% memakai ddI/3TC dan lopinavir/ritonavir (walau tidak ada bukti bahwa ini adalah rejimen lini kedua yang efektif, karena kegagalan lini pertama sangat mungkin sudah resistan terhadap 3TC), dan 6% memakai saquinavir plus lopinavir/ritonavir.

“Sangat mudah untuk membentuk rejimen lini kedua apabila seseorang sudah memakai tenofovir, dengan memakai AZT,” dikatakan Dr. Moses Kanya. “Barangkali memakai AZT sebagai lini kedua yang lebih murah mengimbangi harga tenofovir sebagai lini pertama yang lebih mahal.”

Tetapi Anil Soni dari Clinton HIV/AIDS Initiative menyoroti variabel yang kemungkinan terbesar dalam harga terapi lini kedua: adanya keinginan negara atau tidak untuk mempertimbangkan atazanavir/ritonavir sebagai PI lini kedua yang disarankan.

“Lopinavir/ritonavir tidak pernah akan semurah atazanavir/ritonavir – hal ini akan menentukan harga terapi lini kedua dan saat ini beberapa negara sedang mempertimbangkan pilihan tersebut.”

WHO segera menerbitkan pedoman baru yang lebih pasti tentang pengobatan lini kedua, memperjelas PI jenis apa yang *boost* ritonavir yang lebih dianjurkan, dikatakan Prof. Gilks.

Variabel lain yang mempengaruhi biaya pengobatan lini kedua dalam jangka panjang adalah harga dan ketersediaan obat golongan baru di negara berkembang. Integrase inhibitor – yang menurut Anil Soni mungkin cukup murah untuk diproduksi – dan antagonis kemokin mungkin akan tersedia pada akhir tahun ini di AS dan Eropa, tetapi ketersediaannya bagi negara yang paling terdampak berat oleh HIV masih diragukan.

“Saya kira kita harus lebih banyak melakukan pendekatan kepada produsen obat dan pelaksana untuk mulai mencermati obat ini di di rangkaian terbatas sumber daya,” dikatakan Prof. Gilks. “Mereka menyediakan pilihan yang mungkin menarik, agar kita dapat memakai obat dari dua golongan untuk lini pertama dan obat dari dua golongan yang sangat berbeda untuk lini kedua.”

Artikel asli: First-line treatment choices proving challenging for African ART programmes

<http://www.aidsmap.com/cms1236753.asp>