

Keberhasilan Pengobatan Antiretroviral (ARV)

Teguh H. Karyadi

Divisi Alergi-Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pengobatan antiretroviral (ARV) kombinasi merupakan terapi terbaik bagi pasien terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) hingga saat ini. Tujuan utama pemberian ARV adalah untuk menekan jumlah virus (viral load), sehingga akan meningkatkan status imun pasien HIV dan mengurangi kematian akibat infeksi oportunistik. Pada tahun 2015, menurut World Health Organization (WHO) antiretroviral sudah digunakan pada 46% pasien HIV di berbagai negara. Penggunaan ARV tersebut telah berhasil menurunkan angka kematian terkait HIV/AIDS dari 1,5 juta pada tahun 2010 menjadi 1,1 juta pada tahun 2015. Antiretroviral selain sebagai antivirus juga berguna untuk mencegah penularan HIV kepada pasangan seksual, maupun penularan HIV dari ibu ke anaknya. Hingga pada akhirnya diharapkan mengurangi jumlah kasus orang terinfeksi HIV baru di berbagai negara.¹

Obat ARV sudah disediakan secara gratis melalui program pemerintah Indonesia sejak tahun 2014 dan kini sudah tersedia di lebih dari 400 layanan kesehatan seluruh Indonesia. Saat ini ARV itu sendiri terbagi dalam dua lini. Lini ke-1 atau lini pertama terdiri dari paduan *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) yang meliputi Zidovudin (AZT) atau Tenofovir (TDF) dengan Lamivudin (3TC) atau Emtricitabin (FTC), serta *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) meliputi Nevirapin (NVP) atau Efavirenz (EFV). Sementara itu, paduan lini 2 terdiri dari NRTI, serta *ritonavir-boosted protease inhibitor* (PI) yaitu Lopinavir/Ritonavir. Lini 1 itu sendiri terdiri dari kombinasi 2 NRTI dan 1 NNRTI, sedangkan lini 2 terdiri dari kombinasi 2 NRTI dan 1 PI.¹⁻³

Untuk mencapai berbagai tujuan pengobatan ARV, dibutuhkan pengobatan ARV yang berhasil. Keberhasilan pengobatan pada pasien HIV dinilai dari tiga hal, yaitu keberhasilan klinis, keberhasilan imunologis, dan keberhasilan virologis. Keberhasilan klinis adalah terjadinya perubahan klinis pasien HIV seperti peningkatan berat badan atau perbaikan infeksi oportunistik setelah pemberian ARV. Keberhasilan imunologis adalah terjadinya perubahan jumlah limfosit CD4 menuju perbaikan, yaitu naik lebih tinggi dibandingkan awal pengobatan setelah pemberian ARV.

Sementara itu, keberhasilan virologis adalah menurunnya jumlah virus dalam darah setelah pemberian ARV. Target yang ingin dicapai dalam keberhasilan virologis adalah tercapainya jumlah virus serendah mungkin atau di bawah batas deteksi yang dikenal sebagai jumlah virus tak terdeteksi (*undetectable viral load*).^{3,4}

Ketidakberhasilan mencapai target disebut sebagai kegagalan. Kegagalan virologis merupakan pertanda awal dari kegagalan pengobatan satu kombinasi obat ARV. Setelah terjadi kegagalan virologis, dengan berjalannya waktu akan diikuti oleh kegagalan imunologis dan akhirnya akan timbul kegagalan klinis. Pada keadaan gagal klinis biasanya ditandai oleh timbulnya kembali infeksi oportunistik. Hal ini disebabkan oleh rendahnya jumlah limfosit CD4 akibat terjadinya resistensi virus terhadap ARV yang sedang digunakan. Kegagalan virologis muncul lebih dini daripada kegagalan imunologis dan klinis. Karena itu, pemeriksaan *viral load* akan mendeteksi lebih dini dan akurat kegagalan pengobatan dibandingkan dengan pemantauan menggunakan kriteria imunologis maupun klinis, sehingga mencegah meningkatnya morbiditas dan mortalitas pasien HIV.⁵ Pemeriksaan *viral load* juga digunakan untuk menduga risiko transmisi kepada orang lain, terutama pada ibu hamil dengan HIV dan pada tingkat populasi.^{6,7} Pasien HIV yang dinyatakan gagal pada pengobatan lini pertama, harus menggunakan pengobatan ARV lini kedua supaya dapat mencapai tujuan pengobatan ARV seperti disebut di atas.³ Hal ini akan mengakibatkan terjadinya perubahan biaya pengobatan karena harga obat ARV lini kedua lebih mahal dari obat ARV lini pertama.

Kepatuhan (*adherence*) merupakan faktor utama dalam mencapai keberhasilan pengobatan infeksi virus HIV. Kepatuhan (*adherence*) adalah minum obat sesuai dosis, tidak pernah lupa, tepat waktu, dan tidak pernah putus. Kepatuhan dalam meminum ARV merupakan faktor terpenting dalam menekan jumlah virus HIV dalam tubuh manusia. Penekanan jumlah virus yang lama dan stabil bertujuan agar sistem imun tubuh tetap terjaga tinggi. Dengan demikian, orang yang terinfeksi virus HIV akan mendapatkan kualitas hidup yang baik dan juga mencegah terjadinya kesakitan dan kematian.^{1,2}

Pada sebuah penelitian dilaporkan bahwa kepatuhan minum obat ARV <80% merupakan suatu prediktor bagi kegagalan pengobatan HIV.⁸ Seperti kita ketahui, kepatuhan minum obat ARV dapat dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor tersebut meliputi jenis kelamin, stigma, sosial ekonomi, tingkat pendidikan, efek samping obat, interaksi obat, dan *pill burden*. Faktor lainnya yaitu pasien merasa penyakitnya tidak akan sembuh, adanya kecemasan atau depresi, komunikasi petugas kesehatan–pasien tidak berjalan baik, konsumsi alkohol, penyalahgunaan obat-obatan, dan sebagainya.⁹ Suatu studi melaporkan bahwa sebanyak 70% pasien yang mendapatkan ARV lini pertama dengan *viral load* yang tinggi akan mengalami penurunan *viral load* setelah mendapat intervensi kepatuhan.¹

Oleh karenanya, penggantian ARV lini pertama ke ARV lini kedua mensyaratkan harus dilakukannya evaluasi kepatuhan. Apabila terdapat ketidakpatuhan, wajib dilakukan konseling ulang mengenai kepatuhan. Setelah dilakukan konseling kepatuhan, selanjutnya akan dilakukan evaluasi selama tiga bulan dengan tetap memakai ARV lini pertama. Apabila terjadi penurunan *viral load* mencapai target, ARV lini pertama tidak diganti. Sebaliknya, bila terdapat kenaikan *viral load* atau target tidak tercapai, terapi akan diganti ke ARV lini kedua.^{1,3}

Penelitian oleh Kelley, dkk.¹⁰ mendapatkan bahwa pasien HIV yang memulai terapi dengan median jumlah limfosit CD4 201 sel/mm³ (72–334 sel/mm³) sebagian besar (83%) mengalami pelambatan kenaikan respons imunologis pada tahun ke-4, sehingga jumlah limfosit CD4 tidak mencapai >500 sel/mm³ walau diikuti sampai tahun ke-7. Ini disebut sebagai respons imunologis sub-optimal yang akan berakibat meningkatnya morbiditas dan mortalitas non-AIDS. Berbagai faktor dapat menjadi penyebab keadaan tersebut, seperti adanya koinfeksi dengan hepatitis C, mulai pengobatan ARV pada saat jumlah limfosit CD4 yang sangat rendah, dan usia tua.^{11,12} Oleh karenanya, pasien HIV harus ditemukan lebih awal (sebelum stadium AIDS) sehingga mendapatkan hasil yang optimal dari pengobatan ARV.

Telah banyak penelitian mengenai berbagai hal yang dapat memengaruhi kepatuhan pasien HIV dalam meminum obat ARV. Salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan, dkk.¹³ Penelitian tersebut cukup menarik, yang mana biasanya subjek penelitian adalah pasien yang tidak patuh dalam meminum ARV. Sementara itu, pada penelitian Kurniawan, dkk.¹³, subjek yang diteliti adalah mereka yang mempunyai kepatuhan minum obat ARV yang baik tetapi tidak mendapatkan keberhasilan virologis yang diharapkan. Kemudian dicari faktor prediktor apa yang berkaitan dengan hal tersebut.

Pada penelitian Kurniawan, dkk.¹³, jenis NRTI yang digunakan pada saat awal terapi (zidovudin/stavudin atau tenofovir) atau pada saat pemeriksaan *viral load* dilakukan, dinilai tidak memengaruhi keberhasilan virologis. Demikian pula dengan jenis NNRTI yang digunakan, yaitu nevirapin ataupun efavirenz, mempunyai keberhasilan virologis yang sama. Selain itu, studi tersebut menemukan bahwa keberhasilan meningkatkan jumlah limfosit CD4 enam bulan pertama setelah memulai terapi atau keberhasilan imunologis lebih bermakna. Pasien HIV yang berhasil meningkatkan jumlah limfosit CD4 lebih dari 50 sel/mm³ ditemukan lima kali lebih tinggi kemungkinan mencapai keberhasilan virologisnya dibandingkan dengan peningkatan jumlah limfosit CD4 yang lebih sedikit dibandingkan awal. Hal ini menunjukkan pada awal pengobatan ARV, keberhasilan imunologis dapat digunakan juga untuk memprediksi keberhasilan virologis, terutama pada kondisi pemeriksaan *viral load* tidak dapat dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Consolidated guideline on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016. p.91-154.
2. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015. p.24-53.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan antiretroviral. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
4. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK, et al. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Pt 2):381-433.
5. Bonner K, Mezocho A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:74–8.
6. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-P, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008;22:289–99.
7. Miller WC, Powers KA, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:459–64.
8. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999;13(9):1099-107.
9. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Suppl 2):S171-6.
10. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):787-94.
11. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grop P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;356(9244):1800-5.
12. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, Asmuth DM, Rodriguez B, Merigan TC, et al; ACTG 384 team. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J Acquir*

Immune Defic Syndr. 2006;42(4):426-34.

13. Kurniawan F, Djauzi S, Yuniastuti E, Nugroho P. Faktor prediktor kegagalan virologis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV lini pertama dengan kepatuhan berobat baik. JPDI. 2017;4(1):30-4.