

změna anti-HIV léčby

**...když je léčba neúspěšná: nasadit terapii 2. linie
a udělat testy rezistence**

- co, když VN vzroste
- testy rezistence
- zesílení léčby, přerušení léčby a jiné strategie léčby
- změna terapie kvůli vedlejším účinkům
- nové a experimentální léky

Obsah:

Slovník	2
Souhrnná poznámka	3
Úvod k vydání - duben 2005	4
Poznámka o rezistenci a adherenci	5
Co, proč a jak.....	6
Co dělat při nárůstu virové nálože	7
Proč jistá kombinace léků selže	9
Důležité monitorovací testy	10
Možnosti výběru další kombinace léků	12
Léčebné strategie:	13
➤ Intenzifikace léčby	13
➤ Použití T-20	13
➤ Použití kombinace 5 či více léků	13
➤ Přerušování léčby	14
➤ Zvýšení účinnosti léků a opětné použití léků	15
➤ Použití vývojových léků	15
➤ Využití virové "odolnosti"	16
➤ Výhody pokračování v léčbě	16
Změna léčby kvůli nežádoucím účinkům	17
Použití vývojových a experimentálních léků	18

Slovník:

HAART: zkratka angl. názvu **H**ighly-**A**ctive **A**nti-**R**etroviral **T**herapy, termín užívaný pro léčbu s kombinací alespoň 3-4 anti-HIV léků

Mega-HAART: termín pro kombinaci 5 či více léků, obvykle včetně 2-3 IP

NIRT: Nukleozidové **I**nhibitory **R**everzní **T**ranskriptázy (též nukleozidové analogy, t.j. inhibitory enzymu HIV-reverzní transkriptázy). Skupina léků, do níž patří AZT, d4T, 3TC, ddI, ddC, abacavir. Tenofovir je nukleotidový inhibitor, ale působí podobně jako uvedené léky

NNIRT: Ne-Nukleozidové **I**nhibitory **R**everzní **T**ranskriptázy (též nenukleozidové analogy, jde o inhibitory enzymu HIV- reverzní transkriptázy), léky jako nevirapine, efavirenz, TMC 125

IP: **I**nhibitory **P**roteázy (inhibitory enzymu HIV- proteázy) jde o skupina léků, k níž se řadí ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir a atazanavir včetně nedávno vyvinutých - tipranavir a TMC 114

Léčebně „naivní“ pacient: ten, který zatím neužíval žádné anti-HIV léky. (Pozn.: i taková osoba může být rezistentní na anti-HIV léky, byla-li infikována rezistentním kmenem HIV)

Léčebně „zkušený“ pacient: ten, kdo už dříve užíval léky proti HIV.

Terapie "2. linie": kombinace anti-HIV léků použitá po 1. kombinaci, která léčebně selhala

„Záchranná“ léčba: kombinace léků použitá v případech, kdy se vyvinula rezistence na 3 či více skupin anti-HIV léků (kombinace 3. linie)

PUD (Program Urychlené Dostupnosti léků): umožňuje urychlené použití léků ještě neschválených pro ty, kteří je nutně potřebují

Test VN (virové nálože): laboratorní krevní zkouška stanovující množství HIV v krvi, ale nemůže měřit pod jistou dolní hranici hladiny HIV (50 kopií HIV RNA v ml krevní plazmy)

Nárůst VN (virové nálože): nastává, jestliže užívaná kombinace selže a VN opět roste

Ověřovací test: v pořadí druhý test k ověření výsledků testu předešlého (často jinou metodou)

Hydroxyurea: proti-rakovinový lék, jež může zvýšit účinnost ddI a d4T, málo užívaný kvůli značné míře vedlejších účinků, doporučený proto v dávce pouze 300mg 2x denně

Typ „divokého“ viru: HIV, který si ještě nevyvinul žádné mutace. Jde obvykle, ale ne vždy, o virus, kterým jsi byl infikován

Mutace: změna struktury viru (v genetickém materiálu), jež může způsobit neúčinnost léku.

Souhrnná poznámka

Rozhodnutí o nové antiretrovirové léčbě po té, co se vyvinula na předešlou kombinaci rezistence, je složitou záležitostí, jež je nutno brát vážně. Tato příručka by ti měla pomoci řešit tuto situaci, o níž rozhodneš spolu se svým lékařem. Ačkoliv podmínky pro léčbu jsou u každého jiné, následující souhrn uvádí nejdůležitější - klíčové problémy.

1. **Když ti virová nálož začne narůstat (po té, co byla nezjistitelná), nepodléhej panice – ale vezmi to vážně.**
2. **Nech si udělat nový test týž den, kdy jsi dostal výsledky prvního testu, aby se zjistilo, zda výsledky prvního testu byly přesné. Vyzvedni si výsledky tohoto nového testu, jakmile budou hotové (cca v průběhu 14 dnů).**
3. **Když ti virová nálož nadále roste, pak urychlená změna terapie, pakliže jsou další léky k dispozici, ti dá největší šanci, aby tvá nová kombinace opětovně dosáhla snížení virové nálože na nezjistitelnou úroveň.**
4. **Zamysli se a pokus se zjistit, proč tvá dosavadní kombinace selhala. Byla důvodem rezistence, špatná adherence (dodržování lékového režimu), nedostatečné vstřebávání léku či více z těchto příčin najednou? To se týká také těch, u kterých nikdy při použití terapie první linie (první lékové kombinace) nedošlo k dosažení nezjistitelné virové nálože (např. po 3-6 měsících). Provedení testu rezistence v takových případech je velmi důležité a je součástí doporučených "Směrnic pro anti-HIV léčbu".**
5. **Jestliže tvá současná léková kombinace je už tvou druhou či třetí kombinací a uvažuješ o změně léčby, pak si zvol svou novou kombinaci co nejsilnější/neúčinnější. Použij co nejvíce dalších anti-HIV léků, které nemají křížovou rezistenci na tvé předešlé léky.**
6. **Sleduj účinnost tvé nové terapie pozorně, nejlépe zjištěním virové nálože za 2-4 týdny po změně léčby a pak pravidelnými testy virové nálože jednou za 1-2 měsíce. Jestliže máš problémy s dodržováním lékového režimu nebo vedlejšími účinky léků, určité to projednej se svým lékařem.**
7. **Zjisti si, jaké nové léky budou dostupné, zvláště díky programům urychlené dostupnosti (PUD). Neusiluj ovšem o ně za každou cenu, zejména když se jedná o jediný lék, na něj nejsi rezistentní a tvůj zdravotní stav je jinak dobrý.**
8. **Zajímej se o informace z nejnovějšího výzkumu – jako jsou studie s kombinací více léků, studie o přerušované léčbě či o vývoji nových preparátů.**
9. **Jestliže počet tvých CD4 je pod hranicí 100, doporučuje se stimulovat imunitní systém preparátem Gm-CSF (uváděný ve studii s osobami, u nichž počet CD4 byl menší než 50).**
10. **Přestože máš zjistitelnou (testem prokázanou) virovou nálož a čekáš na novou terapii, měj na paměti, že setrvání v léčbě zahrnující nějaký IP je bezpečnější, než zastavit užívání všech anti-HIV léků. To platí zvláště v případech, kdy počet tvých CD4 je menší než 100.**

Úvod k vydání - duben/2005

Úvod

Jednou z nejtěžších věcí při psaní této příručky byl fakt, že ji budou číst lidé/pacienti, kteří se nacházejí v nejrůznějších situacích z hlediska anti-HIV léčby.

Možnosti léčby pacienta, u něhož selhala léčba 1. linie nejsou tytéž jako v případě pacienta, u něhož se již vyvinula rezistence na 3 či 4 léky z nynějších skupin anti-HIV léků a který užíval už celou řadu existujících anti-HIV léků.

Rovněž budou rozdíly v možnostech léčby u lidí, kteří již podstoupili anti-HIV terapii, a to v závislosti na jejich průběžném zdravotním stavu a na riziku onemocnění.

Příručka začíná poznámkou o rezistenci, neboť právě ona rozhoduje o tom, zda terapie bude trvat pouze několik měsíců nebo třeba 10 let.

Smyslem anti-HIV léčby je dostat virovou nálož pod 50 kopií/ml, protože při této nízké hladině VN, pokud dobře snášíš dané léky bez závažnějších vedlejších účinků, nedojde k rezistenci a tak můžeš užívat danou kombinaci neomezeně.

Toto platí obdobně pro tvou druhou, třetí nebo jakoukoli následující kombinaci anti-HIV léků.

Stanovení každé nové kombinace léků stěžuje fakt, že předchozí rezistence omezuje účinnost nových preparátů, protože tyto se musí užívat spolu s dalšími novými a aktivními preparáty.

Úspěšnost snahy dostat VN pod 50 kopií/ml bude záviset u většiny lidí, u nichž selhala 1. resp. 2. kombinace na nově vyvinutých lécích.

To v praxi znamená, že pro ty, kteří užívají selhávající terapii s rezistencí na 3 skupiny léků a jejichž počet CD4 je ustálený na jakékoli úrovni vyšší než 50 se všeobecně doporučuje pozdržet obměnu terapie, dokud nebude možno použít alespoň 2 nové léky najednou.

Např. pacienti, kteří měli dobrou odezvu při použití T-20, zároveň užívali tipranavir.

Jestliže počet CD4 klesne pod 50, pak jsou nové léky doporučovány i jednotlivě s tím, že jsou použity jako léky zachraňující život a jejich účinek bude zřejmě omezený.

Další změny v tomto vydání

Přestaly jsme užívat termín "záchranná léčba", a tak, jak o tom svědčí i název této příručky, termín - změna léčby - se vlastně vztahuje na jakoukoliv terapeutickou situaci, jež nastala poté, co se vyvinula rezistence či na případy, kdy dosavadní léčba není tolerována.

Od doby posledního vydání této příručky jsou k dispozici některé nové léky:

- Atanazavir (Reyataz), inhibitor proteázy, který byl v Evropě schválen, je v řadě zemí registrován a používá se spolu s dalšími anti-HIV preparáty.
- Tipranavir (Aptivus), inhibitor proteázy, byl už rovněž v Evropě schválen a je už v řadě zemí registrován a používán při kombinované antiretrovirové léčbě.
- Darunavir/TMC-144 (Prezista), inhibitor proteázy nově vyvinutý, účinně reagující na některé existující rezistentní mutace HIV a je už v některých zemích omezeně k dispozici díky "Programům Urychlené Dostupnosti" léků.
- TMC-125 (Etravirine), lék 2. generace NNIRT, nově vyvinutý, dostupný zatím v některých zemích v rámci PUP.
- Nové léky - skupiny inhibitorů "vstupu" (orální podávání) se nyní zkoušejí v klinických studiích na HIV pozitivních osobách.

Jak bylo uvedeno výše, dává se nyní větší pozor na použití jakéhokoli nového léku po jeho schválení. Rozhodnutí použít takový nový lék se tak činí v případech, kdy jsou k dispozici ještě jiné léky, které lze použít spolu s tímto novým preparátem anebo v případě, kdy nový lék nezbytně potřebuješ, protože tvůj zdravotní stav není dobrý, či máš nízký počet CD4.

V tomto vydání jsou také uvedeny informace o "Programech Urychlené Dostupnosti" nově vyvíjených léků (ještě řádně neschválených) a lécích experimentálních.

Poznámka o rezistenci a adherenci (dodržování lékového režimu)

Denně se v těle osoby pozitivní na HIV vytváří několik miliard nových buněk infikovaných HIV.

Virus /HIV/ při produkci tohoto obrovského počtu svých kopií dělá také řadu drobných chyb.

Tyto variace, neboli chyby, se nazývají mutace. To znamená, že HIV pozitivní jedinec je ve skutečnosti infikován tisíci mírně odlišnými viry, které nadále pokračují v procesu vývoje a proměn.

Pokud nebereš žádné anti-HIV léky, pak tyto obměny HIV nemají v zásadě vliv na účinnost tvé terapie. Není vlastně žádný důvod, aby se nějaké specifické mutace vytvářely. Pakliže nějaké vznikají obvykle nejsou tak životaschopné jako původní HIV.

Nerezistentní HIV se nazývá "divoký" typ viru.

Když ovšem užíváš anti-HIV léky, pak některé mutace budou omezovat účinek těchto léků. Tyto rezistentní mutace se budou dále množit a díky jakési soutěživé přednosti ve srovnání s "divokým" typem viru se případně stanou převládajícím typem tvého HIV.

Tak se stáváš více rezistentním na léky, které užíváš stejně jako na další – jim podobné.

Čím více ti roste virová nálož v průběhu tvé antiretrovirové léčby, tím je pravděpodobnější, že se u tebe vyvine rezistence na léky, které používáš.

Proto je tak důležité, aby se hodnoty tvé VN dostaly na co možná nejvyšší úroveň.

Dokonce při virové náloži pohybující se v intervalu mezi 50 a 500 kopiemi/ml se každý den vytváří dost nových kopií HIV na to, aby vzniklo nebezpečí rezistence.

Nicméně nachází-li se tvoje virová nálož pod hodnotou 50 kopií/ml, pak vzniká denně tak malé množství nových HIV, že tvorba mutací je velmi nepravděpodobná.

Znamená to tedy, že můžeš užívat léky po řadu let, aniž by došlo ke vzniku rezistence na dané léky.

Některé léky ztrácejí svou účinnost, jakmile se vyvine byť jediný druh mutace. Patří k nim nevirapine, efavirenz (NNIRT) a 3TC (NIRT).

U jiných léků je potřeba, aby se vyvinula řada různých mutací, než tyto léky zcela ztratí svoji účinnost.

U inhibitorů proteázy se nejprve vyvine jeden nebo dva druhy mutací (což poněkud sníží účinnost léků). Když budeš nadále tytéž léky užívat beze změny, vyvinou se tak další druhy mutací, které pak zastaví účinnost léků úplně.

Někdy lze překonat rezistenci na IP tím, že se zvýší dávkování těchto léků (viz informace na str. 14 týkající se intenzifikace léčby).

Rezistence a adherence (dodržování lékového režimu) spolu velmi úzce souvisí.

Když si zapomeneš vzít jeden či všechny léky nebo si je vezmeš opožděně, zvyšuješ tím možnost vzniku rezistence. Je tomu tak proto, že během této doby hladiny léků v krvi klesnou pod nejnižší úroveň, která ještě zabezpečuje kontrolu nad HIV, a tím i ochranu před rizikem vzniku rezistence.

Mutace HIV, které se vyvíjejí pouze tehdy, když máš nízké koncentrace léků v krvi, mohou zabránit řádnému působení tvých léků. Jestliže v takové léčbě pokračuješ nebo ji opět zahájíš, pak může tvoje kombinace léků pozbýt účinnosti úplně.

Adherence je stejně tak zásadní záležitost i při tvé druhé, třetí či další kombinaci léků.

Jedna studie uvádí, že pacienti, u nichž se vyvinula rezistence na předchozí kombinace, měli nedetekovatelnou (testem nezjistitelnou) virovou nálož při nové kombinaci, pakliže užívali každou dávku léků včas a přesně.

Tito pacienti měli ve skutečnosti mnohem lepší výsledky než obdobná skupina lidí užívající antiretrovirové léky poprvé (anti-HIV terapie první linie - první kombinace), u níž by se obecně očekávaly výsledky podstatně lepší.

O rezistenci a adherenci se detailně pojednává v příručce "Úvod do kombinované léčby" (publikace i-Base rovněž přeložená do češtiny).

Co, proč a jak

Co je léčba při rezistenci na více léků ("mnoho-léková" rezistence) ?

Terapie reagující na vzniklou "více-lékovou rezistenci", někdy nazývaná jako "záchranná" terapie, je jakákoli kombinace léků následující po tvé 1. či 2. kombinaci (také terapie 3. linie). Tato léčba se zvláště týká těch, u nichž vznikla rezistence na 3 či více skupin anti-HIV léků.

Ačkoliv máme přes 20 anti-HIV léků na výběr (zahrneme-li také ty, jež jsou dostupné díky klinickým studiím a programům „rozšířeného přístupu“), přesto mnohé nebudou použitelné, jestliže jsi už na některé z nich rezistentní.

Každý lék, který užíváš, by měl být součástí lékové kombinace, jež co nejpravděpodobněji bude minimalizovat možnosti výskytu další rezistence. Nicméně než začneš užívat nové léky resp. novou kombinaci, je potřeba vědět, proč ta předešlá selhala (viz str. 9).

Proč měnit léčbu ?

Zvážit změnu terapie, přestože se cítíš dobře, je potřeba za následujících okolností:

- Jestliže tvoje současná kombinace léků ti nesnížila VN pod 50 kopií/ml.
- Jestliže ti během antiretrovirové léčby VN začala opět narůstat ("skok" VN).
- Jestliže tvoje kombinace je sice účinná, ale obtížně snášíš vedlejší účinky této léčby.

Tato příručka pojednává hlavně o prvních dvou situacích. Nicméně je zde zařazen i oddíl, který se věnuje změnám léčby následkem vedlejších účinků (viz str. 18), což je nyní postup běžný a často lehce uskutečnitelný.

Je třeba zdůraznit, že volba každé varianty léků závisí na vývoji tvé léčby (předešlých lékových kombinacích). Kombinace bezpečná a vhodná pro jednoho, nemusí být vhodná pro druhého.

- Obvykle musíš změnit všechny své léky.
- Někdy stačí změnit jen 1 nebo 2 léky.
- Jindy stačí přidat k dosavadní kombinaci další léky za účelem zintenzivnění terapie.

Pro každý z těchto postupů jsou však rozhodné konkrétní okolnosti.

Léčba „selže“, i když se cítím dobře ?

Pokud se termín „selhání“ použije pro nárůst tvé VN, pak to znamená **virologické selhání**.

Projeví se to při vyhodnocení tvých krevních testů, aniž to má okamžitý vliv na to, jak se cítíš. Avšak znamená to riziko, že onemocníš v budoucnu.

Naproti tomu termín **klinické selhání** se užívá k popsání stavu, kdy dojde k výskytu nových onemocnění či ke zhoršení dřívějších.

Jestliže se necítíš dobře, je to často následkem virologického selhání, po němž může ovšem toto zhoršení stavu následovat i se zpožděním několika měsíců.

Nejdříve tedy rostou hodnoty tvé virové nálože (virologické selhání) a potom následuje pokles počtu buněk CD4, což pro tebe znamená zvýšené riziko onemocnění (klinické selhání).

Proč jsou testy VN důležité ?

Tyto laboratorní zkoušky ukazují, jestli tvoje virová nálož je testem nezjistitelná nebo jestli její hodnota vyskočila a opět narůstá.

Když např. tvá VN vzroste z nezjistitelné na hodnotu 1000 a nadále roste, neznamená to, že hned onemocníš. Kdyby šlo vlastně stabilizovat VN na této relativně nízké úrovni, pak by bylo možné pokračovat v dosavadní kombinaci léků.

Nicméně i při hodnotách VN okolo 1000 kopií je virus schopný vyvíjet stále silnější rezistenci na léky, které právě užíváš. Za určitou dobu tvá virová nálož naroste na mnohem vyšší hodnotu a tvé léky zcela přestanou působit, ztratí svou účinnost. Za této situace bude snaha o opětovné snížení tvé virové nálože už zřejmě obtížnější.

U malého počtu lidí zůstává VN nízká, ač zjistitelná, po řadu měsíců, aniž pokračuje v růstu. Jistým vysvětlením pro takové případy může být fakt, že zde došlo k infekci resp. k vyvinutí biologicky méně „zdatného“ či méně „agresivního“ kmene HIV. Testy, které měří "zdatnost" viru nejsou zatím běžně k dispozici. Tyto vlastnosti HIV jsou detailněji probrány na str.18.

2. Co dělat, když virová nálož narůstá ?

- Pokud ti VN začne narůstat po té, co byla nezjistitelná, nepodlehni panice, ale vezmi to vážně.
- Nech si udělat druhý test virové nálože ještě téhož dne, kdy jsi dostal výsledky prvního testu, aby jsi zjistil, zda první test byl přesný.
- Běž si pro výsledky tohoto nového testu, jakmile jsou hotové (cca za 14 dnů).

Krátkodobé výkyvy virové nálože

Občasné výkyvy VN jsou docela běžné. Jde o situace, kdy VN vyskočí z nezjistitelné úrovně na hodnotu mezi 50-2000 kopií/ml a pak zase sama klesne nazpět pod úroveň neurčitelnou testem, a to v průběhu několika týdnů.

Občasný nárůst VN mohou způsobit i jiné infekce, jako chřipka nebo herpes stejně jako některá očkování. Je rovněž možné, že při laboratorním zpracování tvého testu došlo ke kontaminaci, což zkreslilo výsledky.

Jedna studie uvádí, že více než 50% výkyvů v intervalu mezi 50-500 jsou pouze chyby testu, přičemž tyto laboratorní chyby se mohou vyskytnout u všech používaných testů VN.

Provedení konfirmačního (kontrolního) testu zabrání změně léků, které jsou nadále účinné a které případně můžeš užívat ještě po řadu roků.

Jestliže druhý test potvrdí tvou VN na podobné nebo vyšší hodnotě a přitom jsi řádně užíval všechny předepsané léky, pak se u tebe začala pravděpodobně rozvíjet rezistence na některý či všechny léky tvé kombinace.

Testy s citlivostí do 50 kopií/ml

Nyní by všechny nemocnice měly běžně užívat testy, které měří VN směrem dolů až do 50 kopií/ml. Tyto jsou také obecně doporučeny většinou směrnic pro léčbu HIV/AIDS.

Výzkum se snaží zjistit, zda snížení VN pod 5 kopií/ml by mělo trvalejší léčebný přínos, nicméně výsledky zatím nejsou jednoznačné.

Testy VN mohou mít také až 3-násobné rozpětí chyby. Znamená to, že výsledek testu uvádějící hodnotu 900 může být ve skutečnosti někde mezi 300 a 2700 kopiemi/ml.

Dojde-li ke snížení VN pod 50 při kombinaci 2. a 3. linie, pak tyto kombinace jsou déle účinné.

Kdy by mělo dojít ke změně léčby ?

Jestliže tvá virová nálož nadále roste, pak co nejrychlejší změna stávající kombinace, pakliže máš další anti-HIV léky k použití, poskytne tu nejlepší šanci, aby se tvá VN dostala opět pod neurčitelnou úroveň.

Čím dříve zjistíš nárůst své VN, tím větší je naděje a možnost s tím něco udělat.

Velmi důležitý je průběžný vývoj hodnot tvé virové nálože. Čím déle otálíš s ověřením, zda tvá VN nevyskočila nahoru, tím dáváš větší šanci vzniku rezistence.

V případě, že se potvrdí nárůst tvé VN, další postup léčby pak závisí na několika aspektech:

- Na tom, které léky jsi doposud užíval.
- Na stávajícím počtu tvých CD4 a na jejich nejnižší hodnotě, kterou jsi kdy měl.
- Na tvém celkovém zdravotním stavu.

Jestliže ti ještě lze vybrat nějakou účinnou kombinaci (viz str. 8), pak většina lidí volí tuto možnost v případě, že VN se nepřetržitě pohybuje nad 50 kopiemi/ml.

Při nižších hodnotách VN (mezi 50 a 500) lze někdy zvolit intenzifikaci (zesílení) dosavadní léčby (viz str. 14).

Jinou možností je počkat, až tvá VN dosáhne hodnoty 1000 či více, což umožňuje udělat testy na rezistenci. Při této úrovni VN bude třeba již učinit něco více, než pouze přidat nějaký další lék. Čím dříve změníš selhávající kombinaci, tím je větší naděje, že následující kombinace bude řádně působit.

V praxi je většina lidí nucena začít se svou další kombinací při daleko vyšších hodnotách VN. Zdržení obvykle způsobí ověřování, zda tvá VN má skutečně narůstající trend.

K tomuto většinou dochází tehdy, jestliže testy VN ti nebyly dělány dostatečně často nebo když jsi nedostával výsledky těchto testů včas (2 týdny po odběru).

Jestliže není dostatek dalších léků pro sestavení nové kombinace, pak můžeš nadále pokračovat s dosavadní kombinací i při vyšších hodnotách VN a udržovat si dobrý zdravotní stav někdy i po dobu několika let.

Důležitou strategií se jeví počkat, až jsou nové léky k dispozici, aby změna terapie skutečně znamenala přechod na účinnější kombinaci. Tím se zabrání použití/vyčerpání každého nově dostupného léku ve "slabé" kombinaci, která zřejmě nebude účinně působit po delší dobu.

Jak zvolit tu nejúčinnější kombinaci ?

Když tvá stávající terapie je už tvou 2. či 3. kombinací a rozhodneš se pro její změnu, pak si zvol co nejsilnější kombinaci složenou z co největšího počtu léků, které nemají křížovou rezistenci s tvými předešlými léky.

Zjisti si výsledky klinických studií s lidmi, kteří se nacházeli v podobných situacích jako ty. Ti, kteří začínají s jakoukoli 2. či 3. kombinací nemají obvykle tak dobré výsledky v porovnání s těmi, kteří anti-HIV léky ještě neuzívali.

Přestože všechny anti-HIV léky jsou testovány jak samostatně, tak v různých kombinacích s jinými léky, nebudou vždy k dispozici studie, které by odpovídaly přesně tvé situaci.

Je třeba také ověřit nepříznivé interakce léků, které jsou pravděpodobnější u méně běžných kombinací.

Jedním z měřítek potence léku/kombinace je pokles VN měřený v tzv. "log" (logaritmických jednotkách, což jsou 10-násobky určité číselné hodnoty). Pokles hladiny VN z 20 000 na 20 je poklesem o 3 logy. Čím větší je pokles v počtu log ve studii, tím je kombinace pokládána za silnější resp. účinnější.

Jiným měřítkem potence léku/kombinace může být údaj o procentu pacientů, kteří jsou léčeni danou terapií a u nichž VN klesla pod úroveň zjištěnou testem, tj. pod 50 kopií/ml. Čím více se tento údaj blíží 100%, tím je tento lék/tato kombinace účinnější a je tudíž větší pravděpodobnost, že léčba bude úspěšná.

Pouhé srovnání publikovaných statistických údajů z různých klinických studií je ovšem nedostatečné. Je třeba vzít v úvahu zdravotní stav účastníků studie a fakt, zda vstoupili do studie ve srovnatelné zdravotní situaci.

Jestliže všichni účastníci vstoupili do klinické studie s velice nízkými hodnotami VN anebo s vysokým počtem CD4, pak bude snadnější dosáhnout výrazných výsledků.

Všimni si, jak dlouho studie trvala a po jakou dobu byli pacienti sledováni. Výsledky studie trvající víc než 1 rok či 2 vzbuzují větší důvěru s ohledem na delší časový průběh studie.

Výrazné krátkodobě získané výsledky mohou nanejvýš znamenat, že se jedná o kombinaci, která se dobře snáší a snadno se dodržuje její režim užívání.

Sleduj pečlivě svoji novou terapii. Snaž se, aby ti byla virová nálož otestována 2-4 týdny po změně léčby. Pak si nech VN pravidelně testovat jednou za 1-2 měsíce.

Máš-li problém s dodržováním lékového režimu či s nežádoucími účinky léčby, pak to určitě prober se svým lékařem.

Vyvíjí se rezistence na některé léky rychleji ?

(Viz také poznámka o rezistenci na str.4)

U některých léků postačuje, aby vznikla jediná mutace HIV, čímž se tento virus stane úplně rezistentní na jejich působení. To platí zvláště pro 3TC, nevirapine a efavirenz.

Tyto léky jsou v podstatě účinné, jsou však náchylnější k dřívějšímu selhání, zvláště když jsou použity v kombinaci, která nesníží tvou VN pod 50 kopií/ml.

V případě některých léků, včetně ddI a d4T, vzniká rezistence způsobem, který není zatím příliš objasněný. Není však vždycky možné spojovat jistý druh mutací s lékovou rezistencí.

U léků skupiny nukleozidů (NIRT) se může vyvinout rezistence navzájem zkřížená resp. křížová rezistence. Podobně tak může nastat křížová rezistence u skupiny léků NNIRT, a rovněž u skupiny IP může zkřížená rezistence vzniknout.

Proč některá kombinace selže resp. není účinná ?

- Promysli a zjisti, proč tvá stávající kombinace léků selhala. Má to souvislost s předchozí rezistencí, s dodržováním lékového režimu, s nedostatečným vstřebáváním léků v krvi nebo je to následek propojení uvedených příčin? Vztahuje se to rovněž na ty, u nichž se nedosáhlo s 1. lékovou kombinací nezjistitelné VN (např. po 3-6 měsících).
- Provedení testu rezistence v takových případech je velmi důležité (viz mezinárodní doporučení k léčbě HIV/AIDS).

Každá změna léčby by měla být zdůvodněna faktem, že tvá stávající kombinace selhala. Jedná se obvykle o jednu či více z níže uvedených příčin.

Ujisti se, že ty i tvůj lékař chápete závažnost všech těchto příčin, jejichž vyhodnocení by mělo vést k rozhodnutí o sestavení tvé nové kombinaci léků. Nechceš přece opakovat tytéž chyby.

Důvody možného selhání kombinace		Co s tím dělat ?
1/ Předchozí kombinace nebyla dosti silná/účinná.	Možná jsi užíval méně než 3 aktivní anti-HIV léky nebo jen 3 slabší anti-HIV léky.	Použij co možná nejsilnější kombinaci. Zjisti si všechny pro tebe použitelné kombinace a vyber si tu, která bude pravděpodobně nejúčinněji působit.
2/ Bral jsi léky v určenou dobu, avšak nebyly tvým tělem řádně vstřebávány.	Různí lidé mohou brát tutéž dávku určitého léku, ale jejich těla jej mohou vstřebávat v různém množství. Dávkování léku může být závislé na tělesné hmotnosti. Dávku bude možná potřeba upravit podle toho, jsi-li pod nebo nad průměrem tělesné hmotnosti.	Požádej o THL (viz str. 10), relativně levný test, který měří množství léku vstřebeného krví do tvého těla. Individuální rozdíly mohou být dost značné. Tyto testy lze použít pro běžné kombinace obsahující 1 IP, 2 IP, léky skupiny NNIRT a případně T-20.
3/ Byl jsi již dřív rezistentní na některé z léků tj. už předtím, než jsi je začal užívat.	Kdybys přidal k dříve užívaným lékům další, zvýšilo by to riziko rezistence. Stejně tak, kdybys byl infikován virem kmene, který už byl rezistentní, např. na AZT, a pak bys začal AZT užívat, tento lék by účinně nepůsobil a užíval bys tak jen 1-2 aktivně působící léky.	Nech si udělat test rezistence , aby jsi zjistil, které léky ještě můžeš užívat. Vyměň co největší možný počet léků při sestavování tvé nové kombinace. Vyhní se lékům, které jsou křížově rezistentní s léky z tvé předcházející kombinace.
4/ Nebral jsi každou dávku v předepsanou dobu.	Adherence (řádné užívání léků) je věc zásadní. Řádná adherence je tak stejně významná jako použití nového léku. Jestli jsi pravidelně vynechával dávku jednoho nebo několika léků při tvé předešlé kombinaci anebo jsi nebyl schopný dodržovat stravní doporučení či omezení, musíš najít způsob, abys neopakoval stejné zlovyky v průběhu užívání tvé nové kombinace. Požádej o pomoc, aby jsi mohl lépe dodržovat svůj příští lékový režim.	Zeptej se, zda je na tvé klinice nějaká poradenská služba ohledně adherence. Obrát se na svého lékaře, zdravotní sestru či jiného zdravotníka o pomoc. Jestliže kombinaci, bez ohledu na její formální kvalitu, nejsi schopen řádně užívat nebo snášet její vedlejší účinky, pak je třeba najít takovou, kterou dodržovat a snášet dokážeš. Požádej o genotypový a/či fenotypový test rezistence (viz dále), abys zjistil, které léky ještě můžeš užívat.

Důležité testy pro sledování účinnosti léčby

Testy virové nálože

Test VN je nejcitlivějším měřením účinnosti anti-HIV léčby. Kliniky by měly používat testy zaznamenávající hodnoty okolo 50 kopií/ml.

Jestliže užíváš antiretrovirové léky, měl bys být testován na VN nejméně každé 3 měsíce.

Testy rezistence

Testy rezistence mohou ukázat, na které léky se ti vyvinula rezistence, tj. určit léky, jež zřejmě ztrácí svoji účinnost.

Oficiální směrnice doporučují, aby každý, kdo mění léčbu měl vyhotoven testy rezistence, ale zároveň doporučují změnu léčby i v případech, kdy VN je příliš nízká pro určení rezistence na základě těchto testů.

Ačkoliv se vyvíjejí stále citlivější testy, obecně je k řádnému provedení testu rezistence třeba, aby tvá VN byla přes 1000. Rovněž je třeba, aby ti k tomuto testu byla odebrána krev v době, kdy ještě selhávající kombinaci užíváš.

Existují 2 hlavní typy těchto krevních testů:

Genotypový test je zaměřený na strukturu tvého HIV a na jeho proměnu z normálního (divokého typu) viru. Určité změny viru souvisí s rezistencí na určité léky.

Porovnáním obměn tvého HIV se známými mutacemi se získá představa o tom, které léky budou v tvém případě pravděpodobně účinné.

Test sice nezaznamenává velmi nízké hladiny rezistence, přesto však může být zásadním vodítkem pro volbu léků tvé příští kombinace. Cena tohoto testu je značně nižší než náklady na neúčinné léky, které bys jinak zřejmě užíval. Vyhodnocení výsledků trvá asi týden.

Ačkoliv genotypové testy nemohou určit, které léky *budou účinně působit*, mohou určit ty, jež *nebudou řádně působit*, což je v případě více lékové rezistence velice důležitá informace.

Fenotypový test zkoumá chování tvého HIV po přidání daného léku do zkumavky. Určuje citlivost nebo rezistenci (odolnost) tvého viru na daný lék, tj. účinnost tohoto léku. Výsledky se udávají ve formě poměru zjištěné rezistence tvého viru k absolutní citlivosti viru.

Např. 10-násobná rezistence na lék znamená, že bys měl užívat 10-násobnou dávku tohoto léku k dosažení stejného anti-HIV účinku. Výklad výsledků fenotypových testů je složitý, neboť různé léky mohou být účinné ještě i při několikanásobné změně citlivosti viru.

Dříve byly léky pokládány za citlivé, když šlo o méně než 4-násobnou rezistenci na lék a při více než 10-násobné rezistenci byly léky považovány za úplně rezistentní a neúčinné.

Nyní se používá diferencovanější přístup, léky jsou rozděleny podle jejich klinických efektů. Níže uvedené údaje (zdroj-Virco laboratories) takto poskytují přesnější informaci o citlivosti jednotlivých preparátů:

AZT	4,0	indinavir	3,0
3TC	4,5	ritonavir	3,5
ddI	3,5* #	nelfinavir	4,0
ddC	3,5*	saquinavir	2,5
d4T	3,0*	amprenavir	2,5*
abacavir	3,0	efavirenz	6,0
tenofovir	3,0	nevirapine	8,0
lopinavir/r	10,0	delavirdine	10,0

* podle testu "Virtual Phenotype" jsou hodnoty 2,0 pro ddI, ddC a amprenavir, 1,75 pro d4T.

dle studie "Jaguar" je citlivost ddI i nižší (citlivý, i když hodnoty < 1,3 a rezistentní, když > 2,2)

Fenotypové testy jsou doporučovány tehdy, když samotný genotypový test neposkytne dostatečně jasný výsledek. Jsou dražší než testy genotypové. Na jejich výsledky se čeká 2-4 týdny, dokud nenastane množení viru.

Test firmy Virco „Virtual Phenotype“, na některých klinikách dostupný, užívá výsledky genotypového testu a srovnává je s rozsáhlou databází příslušných fenotypových výsledků.

Test hladiny léku v krvi (THL)

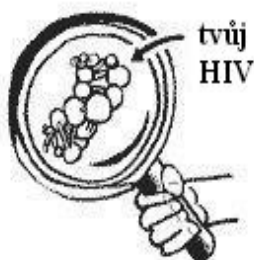
Tyto testy ověřují, zda se do tvé krve dostává dostatečné množství účinné látky léků skupiny IP či NNIRT. U preparátu T-20 je výsledek testu závislý na celkovém efektu léčby.

THL mohou být bezplatně dostupné pro ty, kteří užívají nelfinavir, saquinavir, indinavir, fosamprenavir či lopinavir/r díky programům sponzorovaných výrobcí těchto léčiv.

Typy testů rezistence

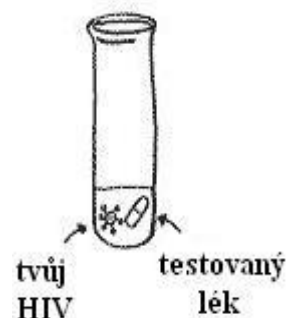
1. Genotypový

Genotypové testy zjišťují na vzorku tvého HIV možné změny jeho struktury



2. Fenotypový

Fenotypové testy zjišťují, zdali tvé anti-HIV léky stále ještě dokáží zvládat tvůj typ HIV.



Poznámka:

testy rezistence mohou zjistit rezistenci pouze na léky, které průběžně užíváš nebo jsi užíval v nedávné době.

Dávky antiretrovirových léků jsou vypracovány pro pacienta běžného průměru, ale individuální rozdíly ve střebávání léku mohou být v praxi značné.

Pro ověření dávkování mají THL bezprostředně praktický význam v následujících situacích:

- Když užíváš kombinaci, která dosud nebyla předmětem klinických studií, jako jsou např. nové kombinace dvou IP nebo IP a NNIRT, kde jeden lék může ovlivňovat hladinu druhého léku. Je to zvláště důležité u léků, které nově přicházejí na trh.
- Při individualizaci dávkování u kombinací o 2 IP v případech, kdy nejsou uvedena žádná dávkovací doporučení. THL může napomoci bezpečnému upravení dávek tak, až se najde pro tebe ta nejvhodnější.
- Když jsi předtím trpěl onemocněním jater, ledvin, vrozenou krvácivostí (hemofilií) či jiným zdravotním problémem vyžadujícím pečlivé lékařské sledování.

Např. u abacaviru i amprenaviru dlouho po té, co tyto léky již byly užívány pacienty, studie hladin léků ukázaly, že běžné dávky jsou příliš vysoké pro osoby s poškozením jater. V takových případech je doporučeno snížení dávek, což se jeví bezpečné.

Toto platí také pro jiné IP. Jejich vyloučení z těla trvá déle, protože poškozená játra při jejich zpracování nefungují tak dobře. Pro takové pacienty se jeví mnohem lepší stanovit individuální dávkování.

- Při léčbě všech dětských pacientů. Nejsou totiž vždy zohledněny jejich rozdíly v růstu a způsobu vstřebávání léků v různém věku. Ačkoliv se dávky poměrují podle tělesné hmotnosti či povrchu těla, musí být často pozměňovány.
- THL by měl být zvážen také v případech, kdy by mohlo jít o špatné vstřebávání léků, např. při závažných průjmech.

THL doporučují i oficiální směrnice pro léčbu HIV/AIDS. Jestliže jsi např. řádně dodržoval lékový režim a přesto tvoje kombinace neměla odpovídající efekt, lze pomocí THL prověřit hladiny koncentrací léků a jejich vstřebávání.

Souběžné uskutečnění THL a testů rezistence přináší výsledky spolehlivější než při jejich použití odděleně.

Inhibiční kvocient (IQ) a VIQ

Výzkum usiluje o další individualizaci léčby použitím testů, jež měří tzv. inhibiční kvocient (Inhibitory Quotient- IQ) či skutečný inhibiční kvocient (Virtual Inhibitory Quotient - VIQ). Tyto krevní testy se zaměřují na jev virové „zdatnosti/odolnosti“, neboť různé rezistentní a nerezistentní viry jsou různě silné/odolné.

Testy IQ a VIQ spolu s THL a testy rezistence mají poskytnout informace o „citlivosti“ léků (souvisící s koncentrací léků) pro konkrétního pacienta, což by mohlo vyústit v cílenější a účinnější léčbu.

Tyto testy nejsou zatím běžně dostupné, ale představují velmi zajímavou oblast výzkumu.

Možnosti při výběru tvé další kombinace

Na jakou kombinaci přejít ?

Složení tvé příští kombinace bude záviset na historii tvé dosavadní terapie (anti-HIV léky, které jsi doposud bral) a také na aktuálních výsledcích tvých laboratorních testů.

Volbu ovlivní i důvody selhání tvé předchozí kombinace a výsledky všech výše uvedených testů, jež je možné provést (viz str. 10-11).

Léčba druhé linie

(pokud předchozí kombinace byla tvou první anti-HIV léčbou)

Poněvadž zkříženou rezistenci mají všechny IP na ostatní IP a obdobně všechny NNIRT na ostatní NNIRT, bude asi vhodnější změnit tyto léky tvé kombinace, ač testy zatím na ně rezistenci neprokázaly:

- **Když jsi dosud užíval troj-kombinaci na bázi NNIRT, můžeš nyní zvolit 3-4 nové léky včetně 1-2 IP.**
- **Jestli jsi dosud užíval kombinaci s IP, pak je možné zvolit 3 nové léky včetně 1 NNIRT.**

Nejlepším doporučením pro ty, u nichž se první kombinace neosvědčila je přejít na alespoň 3 nové léky (viz také intenzifikace léčby na str.12).

Použití léků skupiny IP po sobě

Měníš-li kombinaci na bázi 1 IP dostatečně včas, můžeš přejít na jiný IP potencovaný ritonavirem, tj. jde o 4-lékovou kombinaci. Lze také zvolit novější IP, které by mohly mít menší křížovou rezistenci.

- **Čím dřív přejdeš z tvé první kombinace na jinou, tím pravděpodobně úspěšnější bude tvá nová kombinace.**
- **Výsledkem použití potencovaných IP (ritonavirem) je léčba s vyšší účinností.**
- **Šance na úspěch nové terapie souvisí s možností současně obměnit i další léky ve tvé kombinaci.**

Použití 2 nových NIRT (d4T, AZT, 3TC, ddI, abacavir, tenofovir - ale ne spolu d4T+AZT či tenofovir+ddI) má silnější léčebný účinek.

(Poznámka: křížová rezistence ve skupině léků NIRT je velmi složitá a je stále předmětem výzkumu. Máš-li rezistenci na AZT a 3TC, pak abacavir či tenofovir možná nebudou řádně působit - závisí to na složení mutací. Když máš rezistenci na abacavir, nebudou účinné 3TC či FTC. Závažnost křížové rezistence mezi AZT a d4T není dosud vyjasněná).

Jak vybírat nové léky ?

Volbu nového léku neusnadňují ani výsledky klinických studií. Nelze z nich odvodit, jak lék bude působit u lidí s jiným typem rezistence. Nicméně dodržením jistých obecných zásad lze zvýšit šanci na účinnost tvé příští terapie:

- **Je-li to možné, pak použij lék ze skupiny léků, které jsi dosud neužíval.**
- **Zvol případně léky z lékových skupin už dříve používaných, na něž ovšem nejsi rezistentní (proved' záměnu dokud tvá VN je ještě nízká).**
- **Zvolíš-li spíše více než méně léků, můžeš mít právě z jejich souběžného použití dodatečný přínos (synergický efekt).**

Vyčerpání možných kombinací léků

Obava z „vyčerpání“ možností při výběru léků pro budoucí léčbu je často uváděna jako důvod pro ponechání některých léků „v rezervě“, což ale znamená možné oslabení účinnosti zvolené kombinace. Zařadíš-li poslední nepoužitý lék, pak právě on může dodat tvé terapii potřebný umocňující efekt. Jestli je nová terapie akutně nutná, pak je stěžší dost dobrých argumentů pro uchování jistého léku „v rezervě“.

Výjimkou může být situace, kdy se očekává, že určitě bude brzo k dispozici další nový lék. V takových případech je asi lepší počkat na nový lék a léčbu zatím neměnit, zvláště když tvá VN je stabilizovaná (na jakékoli úrovni). Nasazení všech nových léků najednou bude účelnější než jejich poněkud chaotické použití.

Díky programům urychlené dostupnosti /PUD/ lze použít nové léky poté, co výzkum prokázal jejich účinnost, ač lék není ještě plně schválen. Většina nových léků je tak poprvé použita přes PUD, jejichž zahájení není vždy snadné zjistit.

Strategie léčebných postupů

Mimo jednoznačné příklady reakcí na první selhání antiretrovirové terapie uvedené na str. 12, existuje několik dalších přístupů k problému. Možná budeš muset použít některý z nich při řešení otázky další léčby v případě rezistence na více léků.

Intenzifikace léčby

Z obecného pravidla - vždy zaměnit co největší počet léků - existuje výjimka. Je to tehdy, když za jistých okolností - obvykle pouze při brzkém selhání terapie - je možné přidat jeden nový lék k již existující kombinaci.

Někdy lze posílit stávající kombinaci, která dosud dobře fungovala, avšak nedokázala snížit tvou VN pod nezjistitelnou úroveň, přidáním:

- Léku, jež jsi dosud nebral (tj. přidat nový NIRT k tvé první 3-kombinaci a dosáhnout silnější kombinace složené nyní ze 4 léků).
- Léku, který jsi sice už užíval, ale může být stále účinný (tj. 3TC v případě, že udržuje oslabený typ HIV anebo nový IP v případě, že se nevyvinula úplná křížová rezistence na předešlé IP).

Posílení kombinace přidáním úplně nového léku má smysl pouze tehdy, když tvá VN stále klesá nebo když se stabilizovala.

Jestliže se přikročí k takové intenzifikaci poté, co VN začala narůstat či je vyšší o několik tisíc kopií/ml, může to být totéž jako přidat monoterapii (léčba jedním lékem) k již selhávající kombinaci a riskovat rychlý vznik rezistence na onen nový lék.

Léčbu lze rovněž zesílit zvýšením potence stávajících léků. Jedná se o intenzifikaci účinku kombinace zvýšením koncentrace některých z léků, které již užíváš, v tvé krvi.

- Přidat druhý IP (tj. ritonavir ke kombinaci s atazanavirem, indinavirem či saquinavirem, čímž se zesílí potence hlavního IP).
- Zvýšit dávku léku, jestliže THL ukázal, že nevstřebáváš odpovídající množství léku při standardní dávce.

Intenzifikaci léčby zesílením potence léků lze uplatnit, i když tvá VN začala stoupat. Je-li včas provedena, můžeš tak znovu dosáhnout nezjistitelné VN, aniž vznikla nová rezistence na tvé stávající léky.

Použití T-20 (Fuzeon, enfuvirtide)

T-20 je první schválený lék skupiny inhibitorů vstupu (resp. fúze /splynutí/ HIV s napadenou buňkou) a je účinný proti HIV, které jsou již rezistentní na jiné léky.

T-20 musí být nicméně podáván v kombinaci s ostatními aktivně působícími anti-HIV léky, aby prokázal svůj léčebný přínos.

Je obecně doporučován k použití dříve, než nastane úplné selhání léčby a než se vyvine rezistence na všechny ostatní léky.

Jestliže už vznikla rezistence na všechny léky a počet CD4 je stabilní na jakékoli hodnotě vyšší než 50, je zřejmě lepší počkat a použít T-20 společně s novými léky, jakmile tyto budou k dispozici.

T-20 se podává injekčně pod kůži 2 x denně a pacient je zacvičen, aby si mohl dávky sám aplikovat doma. Poslední klinické zkoušky v USA prověřovali způsob aplikace bez použití injekční jehly, což by v budoucnu mohlo způsobit podávání T-20 zjednodušením.

Nejlepší výsledky byly prokázány při nasazení T-20 současně s tipranavirem.

Lepší léčebné výsledky, než když je T-20 jediným použitým novým lékem, se očekávají, až budou k dispozici další nové léky k použití současně s T-20.

Použití 5 či více léků

Jestliže už nezůstává dost nových léků ke složení tvé nové kombinace a vyvinula se ti rezistence na všechny skupiny anti-HIV léků, pak lze počet léků pro tuto příští kombinaci jednoduše navýšit.

Použití co největšího počtu léků, které ještě přispívají ke snížení VN přineslo velmi dobré výsledky. Tyto varianty často zahrnují 2-3 IP.

Co je tedy třeba udělat:

- ⇒ použít **každý** lék, který ještě nějak může být účinný
- ⇒ **nespoléhat** na lék, který asi nebude účinný

Například:

- Když jsi už dříve užíval AZT, 3TC a ddI, je velká pravděpodobnost, že abacavir příliš nepomůže. Když budeš tento lék užívat jen s 2 dalšími, nebude to dost účinné. Když jej však použiješ s 5-6 dalšími léky, přestože jeho účinek bude malý, pak by to mohlo vyvolat onen dodatečný efekt potřebný ke snížení tvé VN pod hranici zjistitelnosti.
- Obsahuje-li tvoje současná selhávající léčba IP, pak se ti asi vyvinula rezistence na IP. Jestli pouze přejdeš na nový IP v rámci tvé troj-kombinace, asi to nebude dostatečné. Když však přidáš 1-2 IP navíc k dosavadní troj-kombinaci, budeš mít větší naději na dosažení nezjistitelné VN.

Při každé záchranné léčbě lze též zvážit použití 3TC, i když máš na něj rezistenci. Je to proto, že virus rezistentní na 3TC je slabší typ HIV.

Takové kombinace však mohou činit obtíže z hlediska užívání. Jestliže potřebuješ dodatečné pomoci při této náročné léčbě, pak neváhej a obrať se na svého lékaře nebo sestru. Většina klinik takovou pomoc poskytuje.

Čím je záchranná terapie slabší, tím kratší dobu bude asi fungovat. Záchranná terapie svou podstatou znamená získat čas, dokud se neobjeví léky, které jsou schopné bojovat se stávajícími rezistentními typy HIV.

Studie, které přinesly nejlepší výsledky při léčbě s 5 či více léky vždy použily za účelem co neúčinnějšího individuálního dávkování léků skupin IP a NNIRT také THL.

Přerušování léčby

Studie, které se zaměřily na přestávku v léčbě před tím, než se provede změna terapie přinesly protichůdné výsledky. Proto se nyní má zato, že rizika převažují nad přínosem přerušování léčby, ledaže by k tomu byly pádné důvody.

Výhody přerušování léčby jsou:

- HIV se může dočasně změnit na typ méně rezistentní a příští léčba může být účinnější.
- Přerušování některých vedlejších účinků.
- Psychologický přínos období bez léků.
- Větší šance, že se při nové terapii dosáhne nezjistitelné VN.

Nevýhody představují:

- Nárůst VN, která leckdy dosáhne vysoké úrovně během pár týdnů.
- Pokles počtu CD4. Tento fakt může být o to vážnější, je-li počet CD4 již celkem nízký. Riziko může být o to větší, jestliže byl jejich počet vždycky velmi nízký také v minulosti. Někdy je rovněž obtížné tento pokles znovu vyrovnat, i když příští terapie je ve snižování VN úspěšná.
- Zvýšené riziko výskytu nemocí spojených s HIV následkem poklesu počtu CD4, což se projevilo v jedné studii, ale nikoli v jiné. Zřejmě to souvisí s aktuálními i minulými nejnižšími hodnotami CD4.

Když posuzujeme odezvu pacientů na tyto léčebné postupy a nebereme v úvahu jenom souhrnné výsledky studií, je jasné, že léčba v podmínkách více-lékové rezistence vyžaduje individuální přístup ke každému pacientovi.

To znamená, že když se přeruší léčba, musí se sledovat počet CD4 velmi pečlivě, alespoň jednou za měsíc. Potom podle vývoje počtu CD4 lze rozhodnout, kdy opět začít s léčbou. To může nastat již po několika týdnech nebo po několika měsících od přerušení.

Znamená to také, že potřebuješ výsledky testů rezistence a THL pro stanovení skladby léků a určení dávek tak, aby byly dostatečně účinné proti tvému typu rezistentního HIV.

Jedna zajímavá studie předkládá alternativu pro přerušování léčby, a sice mono-terapii s 3TC i přes rezistenci na tento lék (mutace M184V) jako lepší řešení než úplné zastavení terapie. Rezistence nemůže už být horší a tato mutace HIV činí virus méně aktivní, a tak je VN nižší.

Léčebná strategie přerušování léčby v porovnání s kontinuální léčbou se zkoumá v klinické studii „Optima“ určené pro lidi s více-lékovou rezistencí. Je to rozsáhlý mezinárodní projekt zaměřený na srovnání, zda přestávka v léčbě je lepší než nepřerušovaná léčba a zda kombinace o 5 či více lécích je lepší než kombinace o 3- 4 lécích. Jde o tzv. „slepou“ klinickou studii, kde účastníci buď pokračují v dosavadní léčbě nebo dojde k jejímu přerušování, přičemž je zde značná individuální pružnost co do výběru léků a doby přerušování. Individuální výběr léků se děje na základě výsledků testů rezistence a k dispozici jsou nejnovější anti-HIV léky.

Zesílení účinku a opětné použití léků

Přestože jsi již užíval většinu z dostupných léků, lze z nich stále ještě sestavit kombinaci. Nemusí totiž vždycky vzniknout rezistence na všechny anti-HIV léky, které jsi kdy užíval ve svých předešlých neúspěšných kombinacích.

Rezistence na některé léky může být někdy překonána zvýšením hladiny léku v krvi.

Tímto způsobem se již léta aplikuje ritonavir zvyšující hladiny ostatních IP v krvi. Při použití takto potencovaných dávek je často odezva na léčbu úspěšnější.

Některé IP mohou zvýšit úroveň koncentrace jiných IP uvnitř buněk, což je nejvíce žádoucí. Např. jsou-li atazanavir a saquinavir doplněny malou dávkou ritonaviru v téže kombinaci, pak hladiny saquinaviru uvnitř buněk zůstávají déle na vyšších hodnotách.

V budoucnu se očekává výzkum zaměřený na kombinace s 2 potencovanými IP.

Některé preparáty, jež nepatří mezi anti-HIV léky, mohou zvýšit hladiny antiretrovirových léků v krvi natolik, že tyto mohou úspěšně čelit rezistenci. Hydroxyurea, i když se nyní používá méně kvůli nežádoucím účinkům, napomáhá vrátit účinnost ddI u lidí, kteří byli na tento anti-HIV lék dříve rezistentní.

Je však třeba opatrnosti v případě, že je lék hydroxyurea použit s více než jedním lékem ze skupiny NIRT. Je-li tomu tak, pak musí být dávka pouze 300mg dvakrát denně.

Lék ze skupiny nukleozidů - ddI by mohl být zvláště vhodným lékem k opětnému nasazení. Jak ukázala jedna menší studie jeho použití snižovalo VN i přes rezistenci na nukleozidy (až do 4 mutací).

Několik studií sledovalo použití mykofenolové kyseliny (Cellcept) k zesílení účinku abacaviru, a sice na stejném principu jako hydroxyurea zvyšuje účinnost ddI. Výsledky studií nebyly však příliš přesvědčivé.

Přestože je v 6-7 lékové kombinaci pouze několik nových léků, může být tato kombinace účinná. Jestliže jsi už vyčerpal jiné lékové možnosti, pak stojí zato zkusit lékový režim, který zařazuje rovněž opětne nasazení dříve užívaných léků.

Použití vývojových léků

Zjisti si, jaké nové léky budou k dispozici, zvláště v programech urychlené dostupnosti (PUD). Neusiluj o ně ovšem za každou cenu, zejména když se jedná o jediný lék, na nějž nejsi rezistentní a když tvůj zdravotní stav je jinak dobrý.

Nové IP - tipranavir (Aptivus) a TMC-114 (Darunavir) - by měly účinně působit při léčbě lidí, u nichž vznikla rezistence na stávající IP. Tipranavir je již schválený a také dostupný, zatímco TMC-114 je zatím k dispozici v rámci klinických studií, v PUP a je už schválen v USA.

TMC-125 (Etravirine), nově vyvinutý lék 2. generace NNIRT by měl být účinný proti HIV rezistentním na ostatní NNIRT.

Tři nové léky - inhibitory vstupu /fúze/ ukazují slibné výsledky. Blokují tzv. receptory CCR5 a zabraňují HIV, aby infikoval buňky CD4. (Jedná se o preparáty GSK - 873140, SCH-D a UK-427,857).

Tyto léky jsou aktivní proti HIV již předtím rezistentním a jsou určeny k ústnímu podání. Zatím není příliš jasné, zda budou účinné i v podmínkách pokročilé HIV infekce a nízkého počtu CD4, neboť v těchto situacích, virus přestává používat receptor CCR5 a přechází na jiný receptor - CXCR4.

Inhibitory enzymu HIV - integrázy zasahují v odlišné fázi životního cyklu HIV (brání HIV, aby pohltil, "integroval" jádro buňky CD4). Zkušební studie prokázaly možnou účinnost takové skupiny léků, nicméně výzkum ještě nějakou dobu potrvá.

Jiná zkušební studie prezentovala výsledky další možné skupiny anti-HIV léků - inhibitorů maturace, které zasahují v jedné z posledních fází životního cyklu viru a mají za následek vznik neinfekčního typu viru.

Bud' informovaný o nejnovějším výzkumu v oblasti anti-HIV terapie, zvláště pokud se jedná o více-lékové kombinace, strategie přerušování léčby a vývoj nových léků.

Přehled nových a vývojových léků je uveden přehledně na str. 19.

Využití „vitality/odolnosti“ HIV

Většina zde uvedených přístupů k problému záchranné terapie se uplatňuje již několik let. Nedávno se však někteří vědci zaměřili na to, zda by se dalo nějak nově využít specifických vlastností HIV.

O „vitalitě“ HIV mluvíme v souvislosti s jeho schopností se reprodukovat. Genetické změny a mutace HIV, které způsobují jeho rezistenci na různé léky, rovněž omezují jeho reprodukční schopnost - vitalitu.

Rezistentní HIV je slabší varianta tohoto viru, a proto mnoho lidí pokračuje např. v užívání 3TC, přestože se u nich vyvinula rezistentní mutace HIV-184V. Tato mutace viru udržuje totiž VN na nižší úrovni.

Nicméně po několika měsících virus začíná překonávat tento defekt /oslabení/, což přimělo některé vědce k obměně lékových kombinací každých 4-8 měsíců s cílem udržovat různé kmeny oslabeného HIV.

Podobný postup by se mohl stát novou a významnou strategií zejména jako řešení pro lidi, u nichž selhali ostatní možnosti léčby.

Při aplikaci této strategie by bylo možné použít kombinace sestavené z menšího počtu léků, a tak snížit riziko vedlejších účinků ve srovnání s kombinacemi o 5 lécích.

Italská studie uvedla tento přístup do praxe na skupině 34 terapeuticky velmi „zkušených“ pacientech.

Lékové kombinace byly měněny v závislosti na výsledcích genotypických testů rezistence, a sice kdykoli VN vyskočila nad 10 000 kopií (což ukazuje, že se vyvinul zdatnější typ HIV). Tato strategie pokračovala po více než 2 roky, přičemž každá kombinace obsahovala jen 3-4 léky a podávala se průměrně 6 měsíců.

Tento léčebný postup takto vedl ke značnému nárůstu CD4 během každých 4 měsíců, a tak se zdá být alternativou ke kombinacím složených z 5 a více léků či ke strategii přerušování léčby.

Ukázal také, že je důležité snažit se o dosažení nezjistitelné VN a po dobu, kdy to není možné nabízí novou "udržovací" strategii léčby, dokud nebudou k dispozici nové léky.

Přínos pokračující/nepřerušované léčby

Pamatuj si, že i když máš virovou nálož zjistitelnou (testem prokázanou) a čekáš na novou terapii, setrvání v léčbě zahrnující nějaký IP je pro tebe bezpečnější, nežli přestat užívat všechny anti-HIV léky. To platí zvláště v případě, kdy počet tvých CD4 je menší než 100 buněk/mm³.

Obecně je tedy rozhodně lepší pokračovat v anti-HIV léčbě než léčbu úplně zastavit.

V takových situacích by lékové kombinace měly zahrnovat nukleozidové inhibitory plus 1 nebo 2 inhibitory proteázy, přestože máš rezistenci na současné léky. Pokračování v léčbě je zvláště důležité, jestliže máš počet CD4 menší než 200.

Pakliže máš VN vysokou, nemá zřejmě smysl a žádný přínos pokračovat v užívání léků jako efavirenz či nevirapine.

Ukazuje-li například test rezistence, že se u tebe vyvinuly převážně mutace spojované s rezistencí na tyto léky, je nepravděpodobné, že by uvedené léky aktivně přispívaly v boji proti tvému HIV.

Když už nemáš jiné možnosti výběru léků a především máš-li nízký počet CD4, což je rizikový faktor v případě přerušování léčby (viz na str.14), potom je dost pravděpodobné, že tvoje kombinace léků ti bude přinášet jistý léčebný užitek tak dlouho, dokud jsi schopný tento lékový režim snášet.

Tato strategie upřednostňuje udržování počtu CD4 na bezpečné úrovni před rizikem vzniku rezistence. Pakliže další nový lék, na který vlastně čekáš, je inhibitor proteázy, pak někteří odborníci doporučují vrátit se k "udržující" kombinaci složené výhradně z nukleozidových inhibitorů. Takový lékový režim totiž snižuje riziko vzniku další zkřížené rezistence právě na onen nový IP.

Jestliže příští lék, na který čekáš, je NIRT, pak jako "udržovací" léčebný režim se doporučuje kombinace složená z potencovaných inhibitorů proteázy.

Omezený přínos zmíněných terapií může trvat několik let, než se objeví nové léky, ale nikoli napořád. Jestliže jsi v podobné situaci, musíš být tudíž pečlivě sledován.

Změna terapie kvůli vedlejším účinkům

Většina informací obsažených v této brožuře má pomoci lidem, kteří chtějí změnit léčbu, neboť jejich současná kombinace přestala účinně působit.

Nicméně mnoho lidí mění terapii také proto, aby se buďto vyhnuli nežádoucím účinkům léčby anebo zvolili jednodušší lékový režim.

Úprava kombinace s cílem zlepšit její snášení může být dokonce častější než její změna kvůli selhání léků. Konečně každá léková kombinace by měla být taková, abys ji mohl snášet.

Nyní je k dispozici více než 20 anti-HIV léků a jsou značné možnosti individuálního přístupu při výběru léků. Mnozí lékaři byli dříve dost neochotní měnit lékový režim účinně působící proti HIV, avšak tento postoj se již změnil.

Při záměně jednotlivých léků podobné potence může být změna bezpečná, může zlepšit kvalitu života a udržet VN pod hranicí zjistitelnosti.

Je však vždy třeba zvážit tvůj předchozí vývoj léčby (terapeutickou minulost) a řádně sledovat VN po každé změně léků.

Záměna IP - lékem ze skupiny NNIRT

Záměna IP lékem typu NNIRT může pomoci vyloučit resp. odvrátit hromadění tuku nebo metabolické změny spojené s lipodystrofií. To se může projevit snížením hodnot tuků v krvi - cholesterolu a triglyceridů, ač výsledky nejsou vždy přesvědčivé. Lze tak získat lékový režim s menším počtem tablet a dietních omezení.

Taková záměna může pomoci v případech hromadění tuku (oblast žaludku, prsou, ramen).

Jestliže jsi měl již mnoho lékových kombinací, je tu větší riziko nárůstu VN. Toto nastává asi u 10% dlouhodobě léčených pacientů.

Když přistoupíš k záměně léků, ujisti se, abys nepřešel na méně účinnou terapii. V případě pochybností je lepší zařadit do tvé příští léčby raději 4 či více léků než pouze 3 léky.

Záměna léků - v rámci NIRT

Většina kombinací zahrnuje alespoň 2 NIRT (AZT, d4T, ddI, 3TC, FTC, abacavir, tenofovir) a řada NIRT má podobný anti-HIV účinek.

Pokud u tebe nevznikla rezistence (a neužíváš AZT a d4T současně), potom můžeš běžně zaměnit jeden lék za druhý.

- Když máš příznaky periferní neuropatie (bolest či ztrnulost v rukou/na chodidlech), může to souviset s ddI, d4T nebo, méně často, s 3TC a měl bys vyměnit tyto léky, dříve než se poškození příslušného nervu stane závažnější a stálé.
- Jak AZT tak d4T mohou způsobit úbytek tuku v obličeji. Přejít na abacavir nebo tenofovir, které působí poněkud jinak, je nyní velmi běžný.
- Když při užívání AZT (nebo Combiviru či Triziviru, jež oba obsahují AZT) přetrvává nevolnost a únava, lze přejít na jiný režim. Kombinace 3 NIRT se nedoporučují.

Záměna léků - v rámci NNIRT

Jak nevirapine tak efavirenz mají podobnou účinnost proti HIV, ale různé vedlejší projevy. Nevirapine je více spojován s kožní vyrážkou a s toxicitou jater, zatímco efavirenz spíše s proměnami nálady, narušením režimu spánku a živými sny.

Pokud se jedná o přechod na nevirapine, je třeba pamatovat na sníženou počáteční dávku, a sice 200mg jednou denně, po dobu prvních dvou týdnů.

Záměna léků - v rámci IP

Když se jedná o záměnu jednoho IP jiným IP, pak je potřeba především pečlivě pohlídat, aby nedošlo k přechodu na lékový režim méně účinný než předešlý.

Přejít z jednoho IP na dva IP nepředstavuje v zásadě žádný problém, neboť je to považováno za zesílení léčby. Záměna mezi IP v kombinaci obsahující 2 IP je zřejmě také v pořádku, ač to není doloženo výzkumem.

Podrobné informace o změně léčby kvůli vedlejším účinkům obsahuje příručka „Jak vyloučit a zvládnout vedlejší účinky“, také přeložená z anglického originálu do češtiny.

Nové, vývojové a experimentální léky

Lékové kombinace pro lidi s dlouhodobou zkušeností léčby často počítají s léky, které vypadají slibně, ale nejsou ještě registrované. Farmaceutické společnosti obvykle zařazují tyto léky, které jsou v již pokročilém stádiu vývoje, do „**Programů Urychleného Přístupu k lékům**“- PUP.

Jsou určeny pro lidi, kteří je naléhavě potřebují a nemohou čekat do ukončení schvalovací procedury. Tyto léky mohou být klíčovými pro sestavení úspěšné záchranné terapie. V případě jejich použití je nutné pečlivě sledovat jejich účinnost a nežádoucí projevy.

Tyto léky ovšem nejsou dostupné všude, ve všech nemocnicích – bude zřejmě třeba informovat se resp. přihlásit se tam, kde jsou tyto léky k dispozici. Tvůj lékař ti v tomto bude určitě nápomocný. Informuj se, které léky jsou ve vývoji a konzultuj svého lékaře ohledně jejich případné dostupnosti.

Tipranavir (Aptivus)	Nový IP, při užívání potencovaný ritonavirem, účinný proti některým virům rezistentním na IP.	Schválený a dostupný.
Darunavir (TMC-114)	IP firmy Tibotec se silnou účinností proti virům rezistentním na IP.	Dostupný-klinické studie a PUP, schválen v USA.
Etravirine (TMC-125)	Nový NNIRT druhé generace, účinný při rezistenci na jiné NNIRT.	Částečně již dostupný v PUP.
Maraviroc (UK-427,857)	Inhibitor vstupu /fúze/, v klinické fázi výzkumu, ukazuje účinnost proti rezistentním typům HIV.	Bude zkoušen v klinické studii.
SCH-D	Inhibitor vstupu /fúze/, zatím ve výzkumu.	
PEG Interferon (Interferon A)	Preparát injekčně aplikovaný 1 x týdně při léčbě hepatitidy C. Anti-HIV efekt (také vedlejší účinky) narůstá s množstvím dávky (jako u Interferonu A).	PEG - omezeně dostupný ve studiích. Plánuje se otevření PUP.
Gm-CSF	Látka určená ke stimulaci imunity. Osvědčila se v jedné studii při počtu CD4 pod 50.	Již schválený a dostupný lék.
IL-2	Experimentální lék užívaný injekčně v 8-týdenních cyklech, jež může zvýšit počet CD4. Francouzské směrnice jej doporučují pro lidi s CD4 pod 200 a VN pod 1000. Vedlejší účinky chřipkového typu.	Omezená dostupnost, na jmenovitý předpis.
foscarnet	Lék proti CMV (cytomegalovirus) s určitým anti-HIV účinkem zvyšující citlivost virů rezistentních na AZT. Zřejmě dost toxický, ale používán, jde-li o aktivní CMV a nutnou podporu záchranné terapie.	Schválený a již dostupný lék.
hydroxyurea (HU)	30 let známý proti-rakovinový lék, který zvyšuje vnímavost viru na ddI. Současně se používá málo, a sice v dávkách 300 mg 2 x denně.	Registrovaný lék. Nutná opatrnost, zvláště v kombinaci s ddI a d4T.
mykofenolová kyselina	Může zesílit efekt abacaviru (jako HU u ddI). Pár studií prokázalo účinnost s 500mg 2 x denně.	Registrovaný preparát.
L-acetyl karnitin	Aminokyselina bez anti-HIV efektu, ale může snížit či zvrátit periferní neuropatii spojenou s NIRT.	Registrovaný lék, může být předepsán.

©

P o d ě k o v á n í :

Vydání české verze této brožury umožnila organizace European Aids Treatment Group (EATG) v rámci projektu „Průběžného vzdělávání pacientů“ - COPE. Jedná se o překlad anglického originálu vydaného organizací HIV i-Base v Londýně - “**Changing treatment**“, resp. její aktualizované verze z dubna 2005.

Odbornou korekturu českého textu laskavě provedl:

MUDr. Ladislav Machala, odborný asistent fakultní nemocnice Bulovka v Praze.

Překlad, tisk a distribuce české verze: Credum, kurkaz@quick.cz

