

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

ZINC KOD: [CZ/HIV/0009/15](#)

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

DIAGNOSTIKA HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Abakavir je složkou léčiv Ziagen[®], Trizivir[®]

Kivexa[®]/Epzicom[®] a Triumeq[®] ▼

- Ziagen[®]



- Trizivir[®]



- Kivexa[®]/Epzicom[®]



- Triumeq[®] ▼



Vrchní

a spodní strana

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.olecich.cz/hlaseni-pro-sukl/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.safety@gsk.com

Upozornění ohledně vysvětlení symbolu:

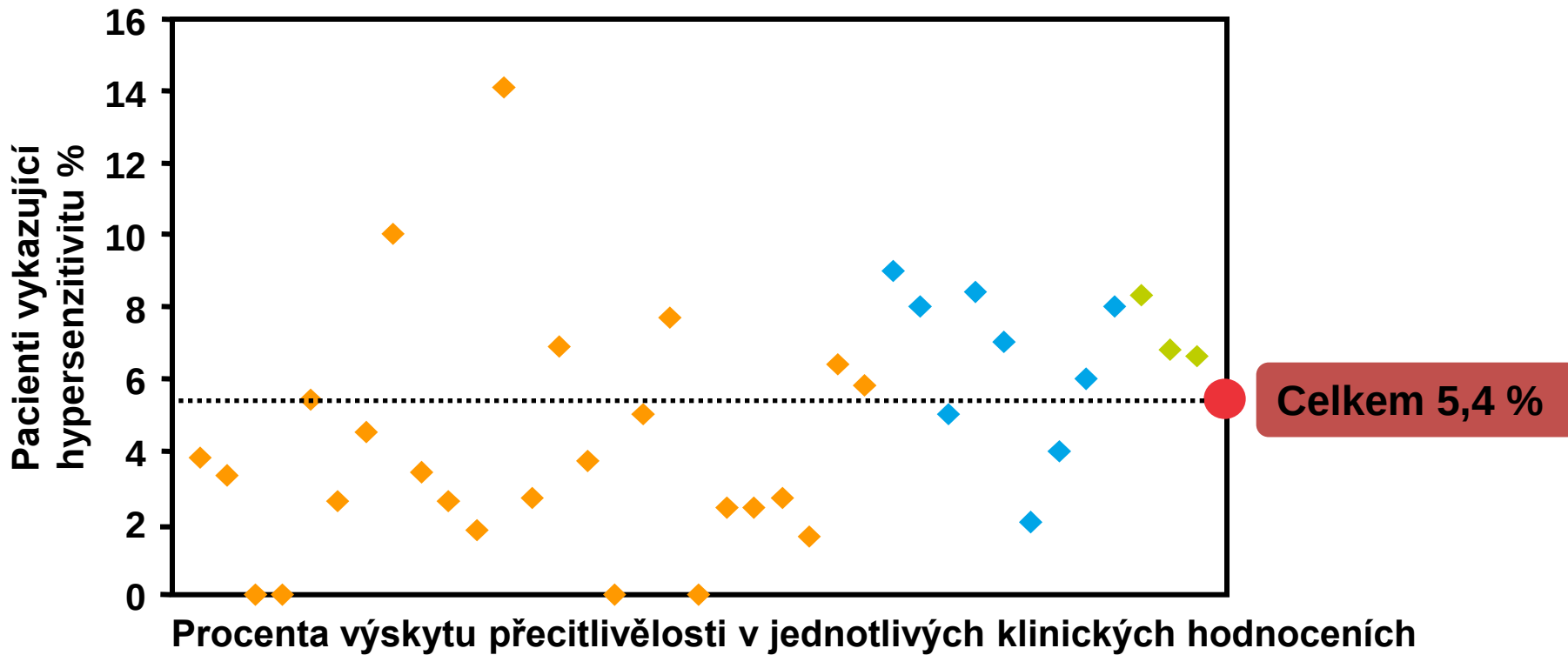
▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Hypersenzitivní reakce (HSR) na abakavir

- ✓ Neobvyklá reakce na léčivo
- ✓ Pozorovaná přibližně u 5 % pacientů zahrnutých v klinických studiích
- ✓ Klinicky dobře charakterizována
- ✓ Zvládnutelná při vysazení abakaviru
- ✓ Diagnostiku komplikují:
 - Proměnlivá prezentace s nespecifickými příznaky.
 - Současné užívání jiných antiretrovirových léčiv, jejichž profily nežádoucích účinků se překrývají.

Frekvence hypersenzitivní reakce na abakavir v klinických studiích

Vyskytla se u 5,4 % pacientů v klinických studiích (n=9329)



- ◆ July 2001 Risk Factor Analysis (RFA). Symonds et al. *Clin Ther.* 2002;24:565-573.
- ◆ May 2003 RFA (Case Report Form Module). Cutrell et al. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171-2172.
- ◆ June 2004 RFA. Brothers et al. Poster prezentovaný na: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.

Výskyt HSR v klinických studiích – srovnání se studiiemi, jejichž režimy abakavir neobsahovaly

Studie	Abakavir		Zidovudin nebo indinavir	
	Celkový počet	HSR, n (%)	Celkový počet	HSR, n (%)
CNA3005 ^{1,2}	268	19 (7 %)	265	6 (2 %)
CNA30024 ^{2,3}	330	27 (8 %)	325	10 (3 %)
ACTG A5095 ⁴	382	37 (10 %)	376	28 (7 %)
Celkem	980	83 (8,5 %)	966	44 (4,6 %)

HSR = hypersenzitivní reakce.

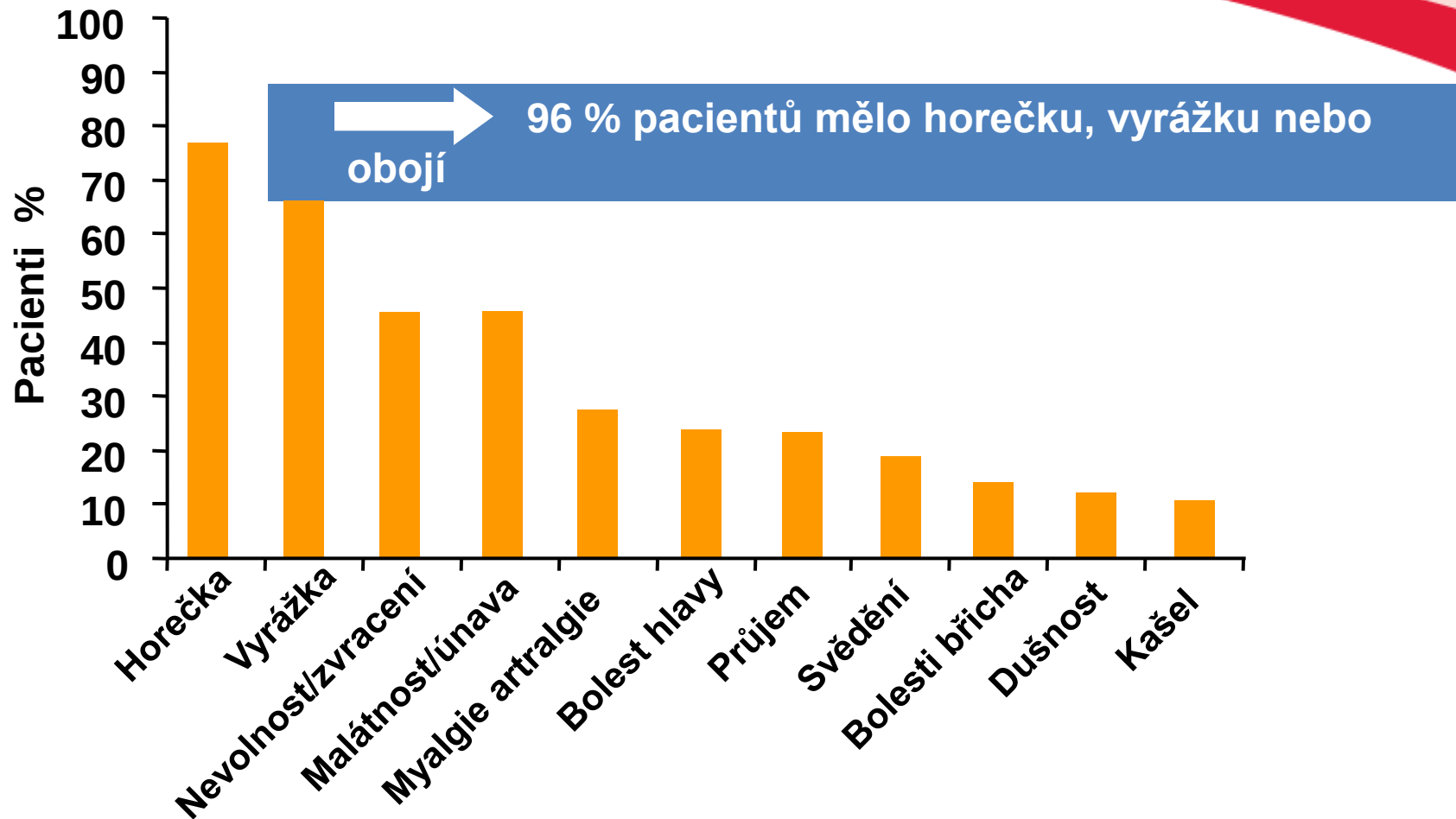
1. Brothers et al. Poster prezentovaný na: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.
2. Hernandez et al. Abstrakt prezentovaný na: 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; July 8-11, 2003; Paris, France. 3. Wannamaker et al. *Can J Infect Dis Med Microbial*. 2007;18(suppl B):71B. 4. Gulick et al. *JAMA*. 2006;296:769-781.

Doba nástupu hypersenzitivní reakce

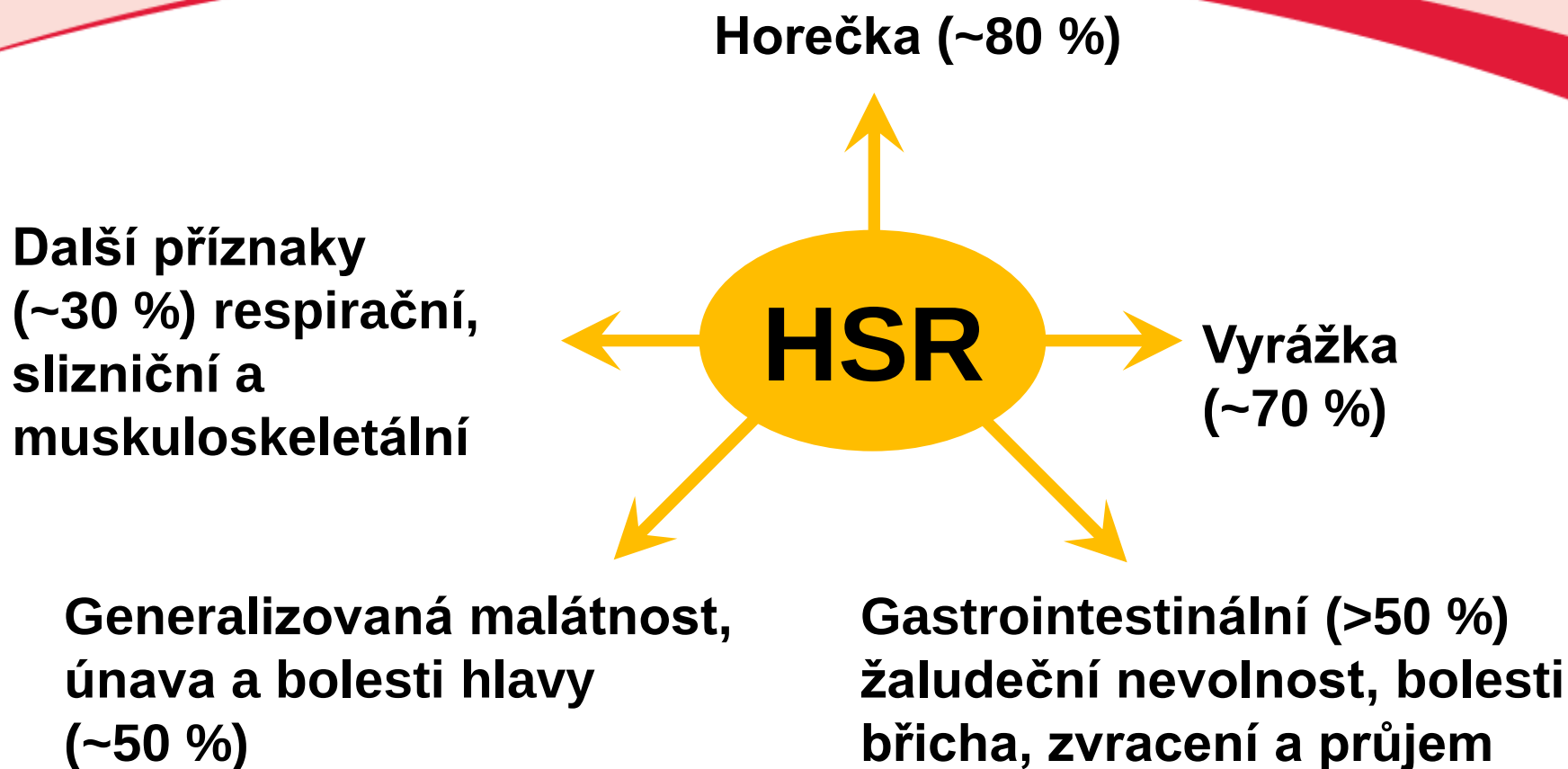
- Doba nástupu byla hodnocena ve studiích prováděných v době před érou prospektivního screeningu hypersenzitivity na abakavir
- Střední doba nástupu byla ~8 dní¹⁻³
- Většina hlášených případů (≥ 90 %) se vyskytla v průběhu prvních 6 týdnů od začátku užívání abakaviru^{1,3}
 - opožděný nástup (např. >12 týdnů) nebyl obvyklý (≤ 6 %)

Hlášené příznaky hypersenzitivity

s frekvencí $\geq 10\%$ (n=1803)



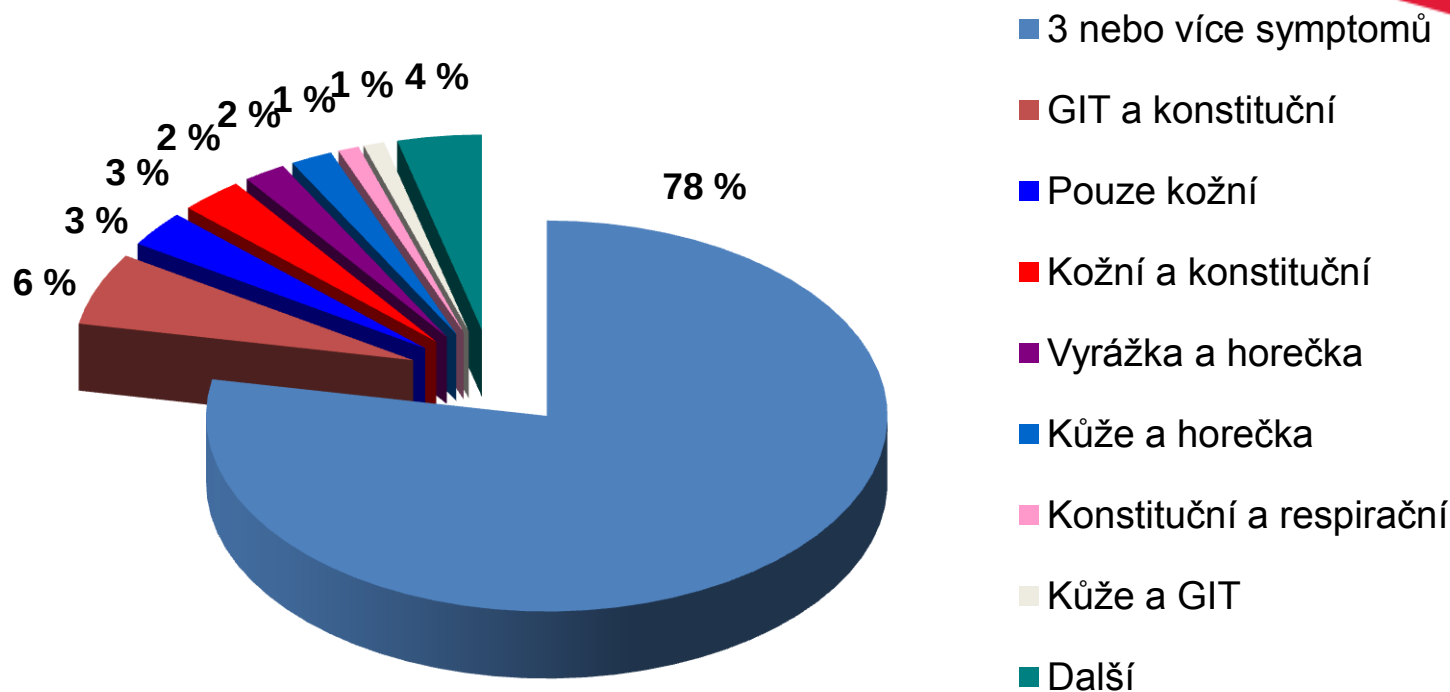
Hlavní příznaky spojené s HSR



HSR, hypersenzitivní reakce.

Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Frekvence kombinací příznaků HSR na abakavir v klinických studiích (n=206)



Ve většině případů hypersenzitivity se typicky vyskytuje více příznaků

Varovné známky hypersenzitivní reakce – informujte pacienta

**Je nutno neprodleně kontaktovat lékaře,
aby rozhodl, zda vysadit léčbu, pokud se:**

- 1) objevila kožní vyrážka, NEBO
- 2) objevil jeden nebo více příznaků ze 2 následujících skupin:
 - horečka,
 - dušnost (dechové obtíže),
 - bolest v krku nebo kašel,
 - nevolnost nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,
 - silná únava nebo bolesti nebo celkový pocit nemoci.

Fyzikální a laboratorní nálezy

Fyzikální nálezy

Horečka

Vyrážka: urtikariální, makulózní

Léze sliznic (faryngitida, konjunktivitida)

Lymfadenopatie

Možné laboratorní abnormality

Hematologické: lymfopenie a trombocytopenie

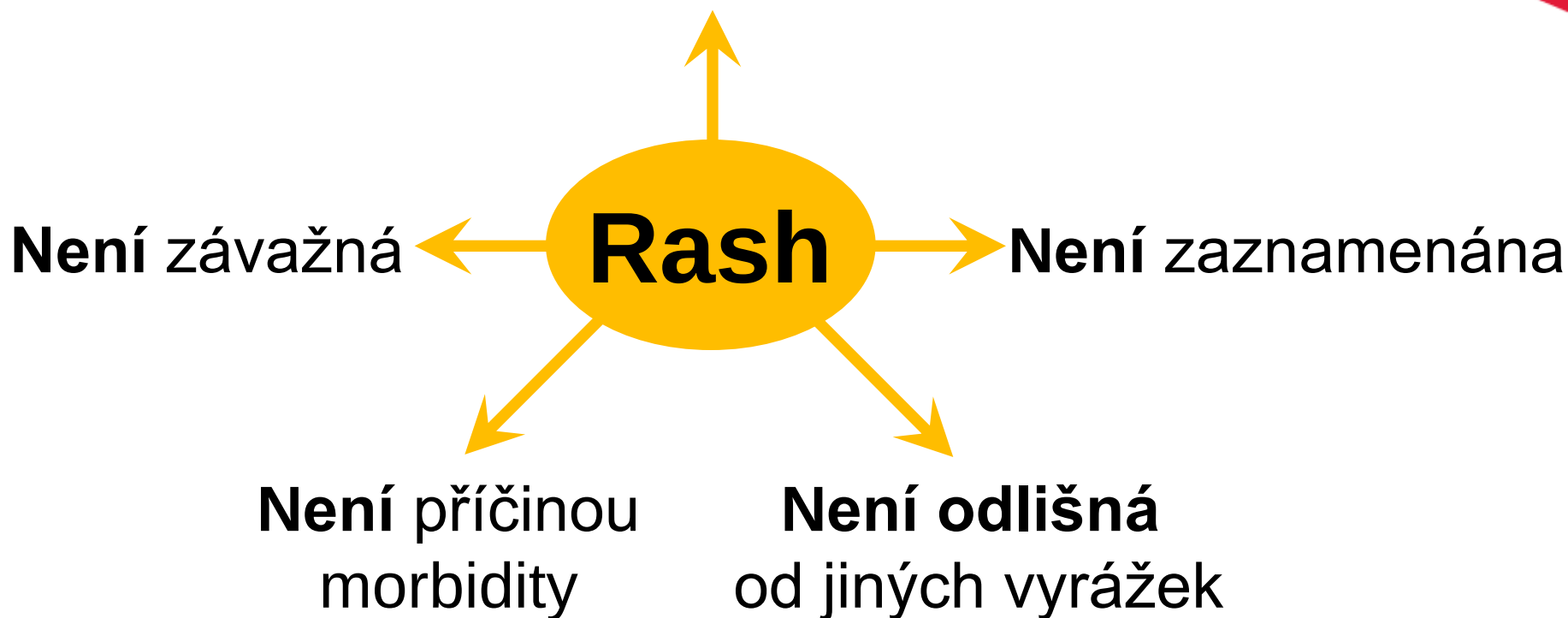
Zvýšené jaterní enzymy (AST/ALT)

Zvýšený sérový kreatinin a kreatininfosfokináza

RTG hrudníku (plic) normální nebo difúzní bilaterální nebo lobulární infiltráty

Objeví-li se vyrážka, je typická díky svému „NENÍ“

Není prvním symptomem





RIZIKOVÉ FAKTORY HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Rizikové faktory hypersenzitivity na abakavir

- Nesouvisí s počtem CD4+ buněk, virovou zátěží nebo dávkou
- Nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko spojené s inhibítorem proteázy nebo NNRTI
- Riziko podezření na hypersenzitivní reakci je **nižší** u
 - pacientů afrického původu
 - pacientů léčených delší dobu, protože reakce se obvykle vyskytuje už v prvních 6-ti týdnech po zahájení léčby
 - nebo CDC kategorie C pacientů
 - mužů
- Frekvence a klinická manifestace jsou podobné u dětí i dospělých

Přerušení dávkování abakaviru – není spojeno se zvýšeným rizikem hypersenzitivity

- Ve velmi vzácných případech byly zaznamenány hypersenzitivní reakce u pacientů, kteří znovu zahájili léčbu a předtím symptomy hypersenzitivní reakce neměli¹
- Studie Thompsona a kol. neprokázala, že by přerušení terapie bylo spojeno se zvýšeným rizikem přecitlivělosti na abakavir²
 - terapeutická mezera ≥ 2 dny se vyskytla u 74 % (119/161) pacientů
 - terapeutická mezera ≥ 5 dnů se vyskytla u 40 % (64/161) pacientů
 - výskyt přecitlivělosti (2,5 %, 4/161) byl v souladu s předchozími zprávami
 - nedochází ke zvýšení závažnosti nebo mortality z přecitlivělosti na abakavir

HSR, hypersenzitivní reakce.

1. Frissen et al. *AIDS*. 2001;15:289. 2. Thompson et al. Abstract presented at: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000; Toronto, Canada.

Podobná frekvence podezření na hypersenzitivitu při dávkování 1x nebo 2x denně

Studie	Rameno ^a	Četnost výskytu hypersenzitivity %
CNA30021 ¹	ABC BID (+ 3TC + EFV OD)	7
	ABC OD (+ 3TC + EFV OD)	9
EPV40001 ²	ABC BID/3TC BID	8
	ABC BID/3TC OD	2
	ABC OD/3TC BID	8
ESS101822 (ALOHA) ³	ABC OD/3TC OD	4
	ABC BID + 3TC BID	7
ESS100732 (KLEAN) ⁴	ABC OD/3TC OD	6

3TC, lamivudin; EFV, efavirenz.

^a ABC BID se vztahuje k abakavir 300 mg podávanému 2x denně. ABC OD se vztahuje k abakavir 600 mg podávanému 1x denně.

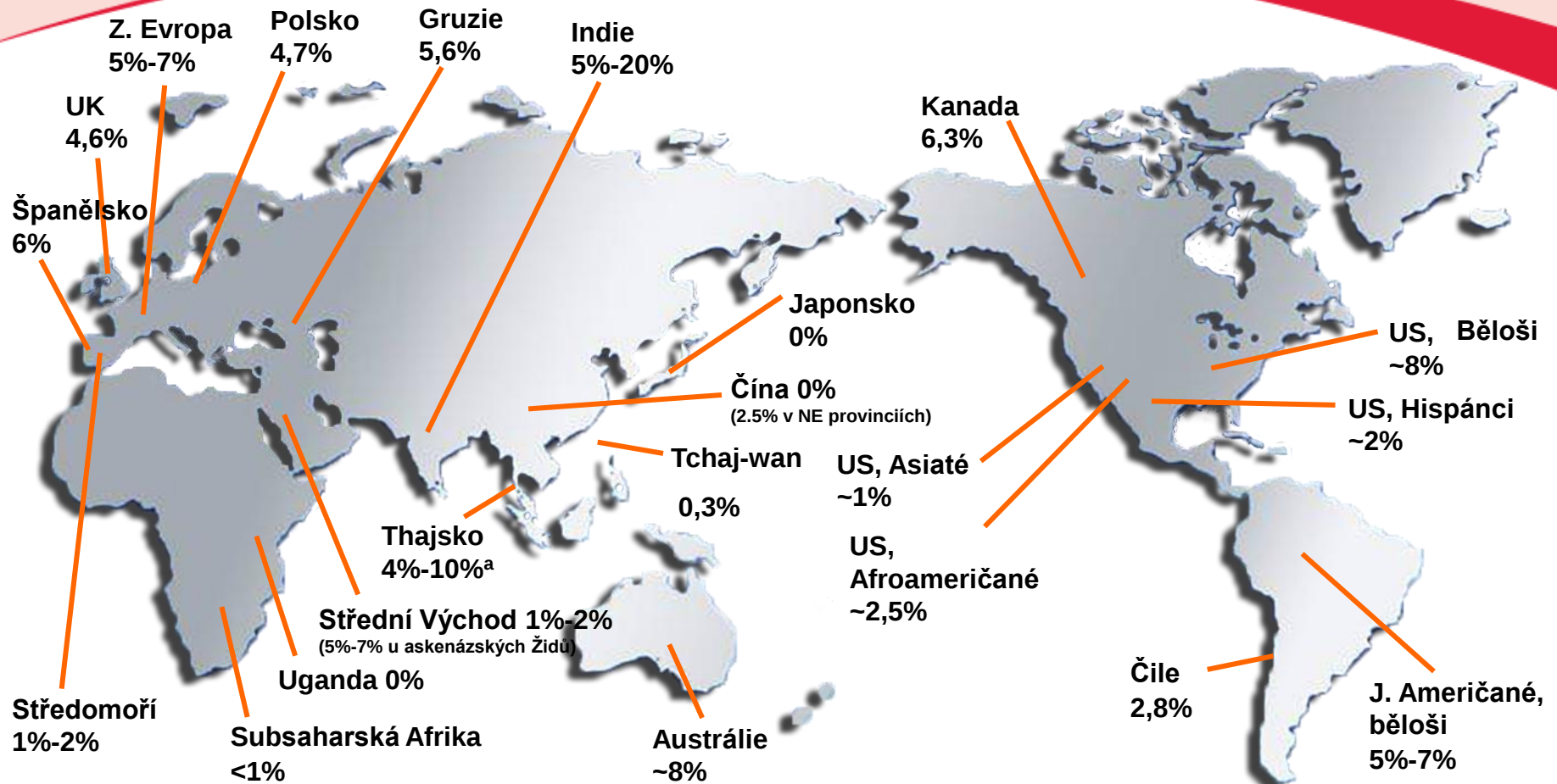
1. Moyle et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:417-425. **2.** Bowonwatanuwong et al. abstrakt prezentován na: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. **3.** Cohen et al. *Pharmacotherapy*. 2008;28:314-322. **4.** Eron et al. *Lancet*. 2006;368:476-482.

Farmakogenetické rizikové faktory hypersenzitivní reakce na abakavir

- **HLA-B*5701** se vyskytuje častěji u pacientů s podezřením na hypersenzitivní reakci na abakavir, v porovnání s těmi, kteří HLA-B*5701 nemají, bez ohledu na rasu¹⁻²
- Nebyly nalezeny žádné další farmakogenetické znaky, které by rozpoznaly pacienty s rizikem hypersenzitivní reakce na abakavir ve všech etnických skupinách a u obou pohlaví³

1. Mallal et al. *Lancet*. 2002;359:727-732. 2. Hetherington et al. *Lancet*. 2002;359:1121-1122.
3. Martin et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4180-4185.

HLA-B*5701 frekvence nosičství¹⁻⁹



^a ThajskoB*57 nosičství: Thajské Dai Lue (NE Thajské), ~11%; městský Bangkok, 3,6%; Jižní thajští muslimové, 3%.

1. Nolan et al. *J HIV Ther.* 2003;8:36-41. 2. Lalonde et al. *Tissue Antigens.* 2010;75:12-18. 3. Poggi et al. *Braz J Infect Dis.* 2010;14:510-512. 4. Dvali et al. *Georgian Med News.* 2010;12:16-20. 5. Parczewski et al. *HIV Med.* 2010;11:345-348. 6. Arrizabalaga et al. *HIV Clin Trials.* 2009;10:48-51. 7. Sun et al. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:599-604. 8. Munderi et al. *Trop Med Int Health.* 2011;16:200-204. 9. Orkin et al. *HIV Med.* 2010;11:187-192.

Frekvence podezření na hypersenzitivní reakci na abakavir je nižší u černošských pacientů

Studie	N	Černoši %	Případy HSR, černoši n (%)	Případy HSR, všichni další pacienti n (%)	Celkový počet HSR n (%)
KLEAN ^a	879	32	9 (3,3)	44 (7,3)	53 (6,0)
ALOHA	680	34	6 (2,6)	30 (6,7)	36 (5,3)
ACTION ^a	139	32	1 (2,3)	6 (6,3)	7 (5,0)
CNA30024 ^b	330	20	2 (3,0)	25 (9,5)	27 (8,2)
CNA30021	770	27	12 (5,7)	52 (9,3)	64 (8,3)
Celkem	2798	30	30 (3,6)	157 (8,0)	187 (6,7)

Může souviset s nízkým nosičstvím HLA-B*5701 u černé populace

HSR, hypersenzitivní reakce.

^a 48-týdenní průběžná data. ^b Pacienti byli randomizováni pouze na abakavir.

Wannamaker et al. *Can J Infect Dis Med Microbial.* 2007;18(suppl B):71B.

Alela HLA-B*5701 a hypersenzitivita na abakavir

- HLA-B*5701–pozitivní pacienti jsou náchylnější ke vzniku hypersenzitivní reakce na abakavir
- Prospektivní farmakogenetický screening HLA-B*5701 je využíván k identifikaci pacientů s vysokým rizikem hypersenzitivity na abakavir
- HLA-B*5701 alela **nemusí být vždy** přítomna u pacientů, u nichž je podezření na hypersenzitivní reakci na abakavir¹
 - Proto screening na přítomnost HLA-B*5701 nemusí odhalit **každého pacienta**, který bude mít hypersenzitivní reakci na abakavir

Rizikové faktory HSR na abakavir - souhrn

- **HLA-B*5701** je jediným známým farmakogenetickým znakem, který je důsledně spojen s klinickou diagnostikou hypersenzitivní reakce na abakavir
- Někteří pacienti s podezřením na HSR na abakavir nemusí mít HLA-B*5701 alelu

Doporučení pro screening HLA-B*5701

- Klinická diagnóza podezření na hypersenzitivitu na abakavir zůstává základem pro klinické rozhodování
- HLA-B*5701 screening rizika hypersenzitivity na abakavir by nikdy neměl nahradit příslušnou klinickou bdělost a sledování pacientů užívajících abakavir
- Pokud nelze vyloučit hypersenzitivitu na abakavir, mělo by být podávání abakaviru trvale zastaveno bez ohledu na výsledky HLA-B*5701 screeningu
- Výsledky farmakogenetických testů rizika hypersenzitivity na abakavir by nikdy neměly být použity k podpoře znovuzavedení léčby po podezření na hypersenzitivní reakci
- HLA-B*5701 testy nesmí být použity jako diagnostické testy poté, co pacient zahájil léčbu abakavirem

Doporučení pro screening HLA-B*5701 (pokrač.)

- Lékaři by měli v prostředí, kde jsou dostupné ověřené screeningové metody, zvážit screening na HLA-B*5701 u všech pacientů infikovaných HIV, kteří nebyli předtím vystaveni abakaviru.
 - Terapii léčivým přípravkem by měli zahájit pouze pacienti, kteří nemají alelu HLA-B*5701.
- V případě, že screening není k dispozici, je vhodné zahájit léčbu abakavirem s náležitou klinickou bdělostí.
- U HLA-B*5701–negativních pacientů a v situacích, kde není HLA-B*5701 screening dostupný je klinická bdělost nezbytně důležitá k odhalení HSR na abakavir v počáteční fázi.

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

ZVLÁDÁNÍ HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Klinické projevy reakce přecitlivělosti

- Symptomy svědčící pro multiorgánové systémové postižení. Součástí syndromu téměř všech reakcí přecitlivělosti je horečka a/nebo exantém.
- Symptomy týkající se respiračního ústrojí, jako dyspnoe, bolest v krku, kašel a patologický rentgenový nález (rozsáhlé infiltrace, které mohou být ohraničené), gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem nebo abdominální bolest.
- Exantém (81 % proti 67 %) a gastrointestinální příznaky (70 % oproti 54 %) byly častěji hlášené u dětí ve srovnání s dospělými.

Riziko mylné diagnózy

- **Reakce přecitlivělosti může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**
- Dále často pozorovanými objektivními nebo subjektivními příznaky bývají letargie nebo nespecifický pocit celkové indispozice a muskuloskeletální symptomy (myalgie, vzácně myolýza, artralgie).
- Příznaky spjaté s touto reakcí přecitlivělosti se při pokračující terapii zhoršují a mohou být život ohrožující. Po ukončení aplikace abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

Upozornění

- Aby se předešlo opoždění diagnózy a minimalizovalo riziko život ohrožující reakce přecitlivělosti, **musí být užívání přípravků s abakavirem trvale ukončeno**, nelze-li vyloučit reakci přecitlivělosti, i když jsou možné jiné diagnózy jako respirační onemocnění, chřipka nebo jiná nemoc z nachlazení, gastroenteritida, reakce na jiná léčiva.
- Po opětovném zahájení aplikace abakaviru u pacientů s dřívějším výskytem HSR se vyskytly reakce přecitlivělosti s rychlým nástupem, včetně reakcí ohrožujících život.

Klinické zvládnutí hypersenzitivní reakce

Bez ohledu na pacientův HLA-B*5701 stav

- Při pochybnostech přerušte terapii abakavirem
- Trvale přerušte podávání abakaviru při předpokládané diagnóze hypersenzitivity
- Akutní reakce: přerušte podávání abakaviru, posuďte závažnost a zaveďte podpůrnou léčbu, včetně tekutin, léků ovlivňujících krevní tlak, steroidů a antihistaminik
- Vezměte si od pacienta zpět zbylý abakavir
- Poté, co se u pacienta vyskytla hypersenzitivní reakce na abakavir, **NENAHRAZUJTE** léčbu dalšími režimy, které obsahují abakavir nebo jeho složky (např. Trizivir[®], Ziagen[®], Kivexa[®]/Epzicom[®] nebo Triumeq[®] ▼)

Zvládnutí hypersenzitivní reakce a opětovné zahájení léčby abakavirem

- Je-li terapie abakavirem přerušena pro podezření nebo při potvrzení hypersenzitivní reakce - **nesmí** být léčba znovu obnovena, bez ohledu na HLA-B*5701 stav pacienta.
- Je-li terapie abakavirem přerušena z jiných důvodů než podezření na hypersenzitivní reakci:
 - Měl by být verifikován HLA-B*5701 stav u všech pacientů vždy (podle dřívějších hodnocení nebo testováním).
 - Je-li pacient HLA-B*5701 **pozitivní**, léčba abakavirem by neměla být znovu zahájena, i když předtím pacient abakavir toleroval.
 - Je-li pacient HLA-B*5701 **negativní**, může být léčba abakavirem znovu zahájena pouze v případě, že je zdravotní péče snadno dostupná pro pacienta nebo osoby o něj pečující.

Klinické zvládnutí HSR - rady pacientovi

Pacienti (nebo rodiče a opatrovníci dětí) by měli znát:

▪ Známky a příznaky hypersenzitivity na abakavir

- Použijte kartu s varováním jako nástroj k zahájení diskuze (karta je součástí balení přípravku)
- Připravte si kopie karty a příbalového letáku pro zahájení diskuze, potom odkažte pacienta na příbalový leták

▪ Zvýšené riziko hypersenzitivní reakce

- je u lidí, kteří jsou HLA-B*5701 pozitivní
- HLA-B*5701–negativních osob může také dojít k hypersenzitivní reakci na abakavir

Pacienty je třeba informovat, aby přípravky s obsahem abakaviru užívali pravidelně.

Riziko senzibilizace, a tím i výskyt významných HSR může zvyšovat intermitentní terapie

Poskytněte plán, co udělat v případě reakce:

Doporučte pacientům, aby zavolali svého lékaře okamžitě, pokud budou mít podezření na HSR nebo se u nich objeví příznaky podobné s HSR, bez ohledu na jejich HLA-B*5701 stav.

Vyvarování se těžké morbiditě a mortalitě

Přerušeni podávání abakaviru

→ **rychlé odeznění příznaků**

Pokračující podávání i přes počínající hypersenzitivní reakci

→ **zhoršování příznaků**

Opětovné zahájení abakavirového režimu u pacienta s předchozí hypersenzitivní reakcí

→ **závažné potenciálně život ohrožující stavy, včetně hypotenze a smrti**

Opětovné zahájení léčby je kontraindikováno

Diagnostika a zvládání HSR - souhrn

Vyskytuje se přibližně u 5 % pacientů

- Příznaky se mohou objevit kdykoliv během léčby abakavirem, ale obvykle se vyskytují v průběhu prvních 6 týdnů terapie
- Příznaky jsou zpočátku mírné a v průběhu dnů se vyvíjejí, při pokračující léčbě abakavirem se stávají stále závažnějšími
- Multiorgánové projevy: běžné příznaky zahrnují horečku, vyrážku, gastrointestinální potíže, malátnost, respirační příznaky, *ale...*
....ne všechny příznaky budou vždy přítomny
- Příznaky se zlepší po vysazení abakaviru

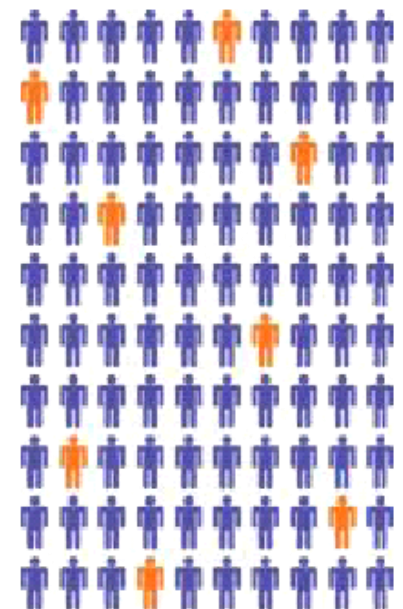
Opětovné zahájení léčby může vést k rychlejší a závažnější reakci, která může být fatální. Opětovné zahájení léčby je kontraindikováno.

Pokud nemůže být akutní onemocnění odlišitelné od hypersenzitivní reakce, přerušete léčbu abakavirem

TESTOVÁNÍ HLA-B*5701

Co je HLA-B*5701 test?

- Lidé s HLA-B*5701 alelou mají vyšší riziko vzniku hypersenzitivní reakce než lidé, kteří tento farmakogenetický znak nemají
- Jednorázový HLA-B*5701 test identifikuje osoby s vysokým rizikem vzniku této závažné alergické reakce



Screeningové metody HLA-B*5701

- Zlatým standardem pro HLA-B*5701 screening je na sekvencích založená genotypizace a polymerázová řetězová reakce se sekvenčně specifickými oligonukleotidovými sondami
- Jsou odebrány vzorky krve nebo slin a testovány na genetické sekvence kódující HLA-B*5701 alelu



Alternativní screeningové metody HLA-B*5701

Screeningová metoda	Potenciální výhody
Kapilární elektroforéza s fluorescenční detekcí využívající nové sekvenčně specifické PCR primery ¹	Může používat neinfekční zdroje DNA (např. sliny); umožňuje automatizaci procesu
Genotypizace HCP5 single-nukleotidového polymorfismu rs2395029 ^{2,3}	Levnější, rychlejší a jednodušší na provedení
Alelově specifická PCR analýza tání ⁴	Minimalizuje post-PCR manipulaci a zpracování
Analýza sekvenčních variací HIV reverzní transkriptázy kodonu 245 ⁵	Jednoduchý, nízkonákladový screening
Průtoková cytometrie duální barvení B17/CD45 ⁶	Citlivý, rychlý, nákladově efektivní screening

Na sekvencích založená genotypizace a PCR sekvenování specifických oligonukleotidových sond zůstávají zlatými standardy pro HLA-B*5701 screening

PCR, polymerázová řetězová reakce.

1. Giardina et al. *Electrophoresis*. 2010;31:3525-3530. 2. Rodriguez-Nóvoa et al. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1567-1569. 3. Colombo et al. *J Infect Dis*. 2008;198:864-867. 4. Hammond et al. *Tissue Antigens*. 2007;70:58-61. 5. Chui et al. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1503-1508. 6. Martin et al. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:353-357.

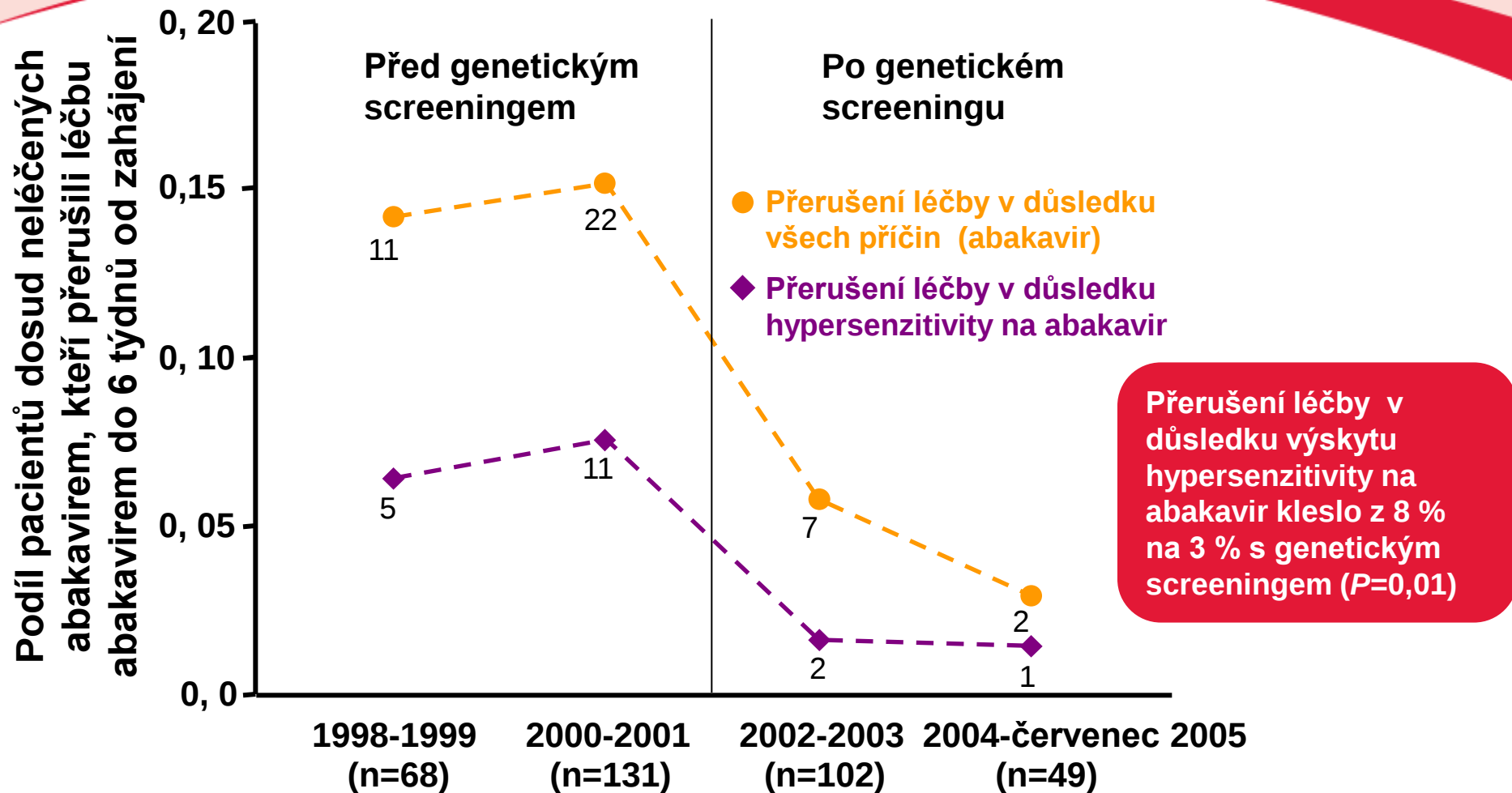
Co znamenají výsledky HLA-B*5701 testu?

Výsledek testu	Význam	Poznámka
Negativní	- Pacient má nižší riziko vzniku alergické reakce na abakavir než ten, kdo má HLA-B*5701 pozitivní test - Pacient může být vhodným kandidátem na léčebný režim obsahující abakavir	U pacienta se může vyvinout hypersenzitivní reakce a měl by kontaktovat svého lékaře v případě, že má podezření na tuto reakci
Pozitivní	- Pacient má vyšší riziko vzniku alergické reakce na abakavir než ten, kdo má HLA-B*5701 negativní test - Léčba abakavirem se nedoporučuje	

HLA-B*5701 screening rizika hypersenzitivity na abakavir

- Primárním cílem screeningu HLA-B*5701 je snížit incidenci hypersenzitivní reakce na abakavir
- Data z kohorty v západní Austrálii naznačují, že HLA-B*5701 screening byl účinný a realizovatelný způsob snížení výskytu hypersenzitivní reakce na abakavir¹
- Rutinní prospektivní farmakogenetické testování vedlo k výraznému snížení hypersenzitivity na abakavir²
 - v průběhu času klesl počet nesprávně diagnostikovaných HSR na abakavir způsobených jinými léky nebo současně probíhajícím onemocněním

Pokles předčasného ukončení podávání abakaviru po zavedení prospektivního genetického screeningu



Prospektivní screening hypersenzitivity na abakavir

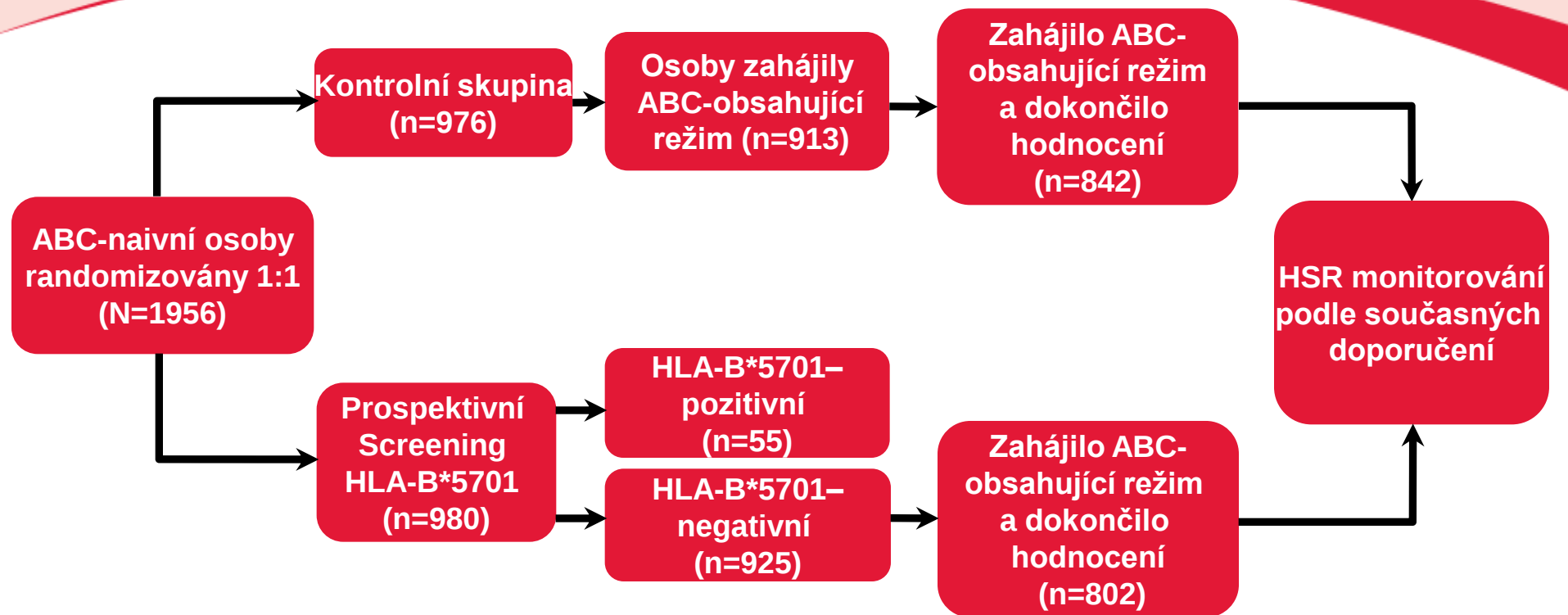
- Poté, co byly zaznamenány výsledky ze západní Austrálie, zavedla některá léčebná centra HLA-B*5701 screening přecitlivělosti na abakavir
- Přesto stále přetrvával požadavek ověření HLA-B*5701 screeningu prospektivní klinickou studií
- Úloha alely HLA-B*5701 jako prediktivního znaku pro přecitlivělost na abakavir byla proto hodnocena v PREDICT-1 studii
- Kromě toho podpůrné údaje poskytla retrospektivní studie (SHAPE) prováděná v USA

PREDICT-1: Cíle studie

Zjistit, zda prospektivní screening HLA-B*5701 před zahájením léčby abakavirem povede k

- Významně nižšímu výskytu klinických podezření na přecitlivělost na abakavir
- Významně nižšímu výskytu imunologicky potvrzené přecitlivělosti na abakavir určené kožním náplastovým testem

PREDICT-1: Design studie



**Počet
registrovaných**

Léčba

6 týdenní sledování

ABC, abakavir; HSR, hypersenzitivní reakce.

Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.

PREDICT-1: Demografická struktura

	Prospektivní sledování ^a ITT (EV1) (n=803)	Kontrolní ITT (EV1) (n=847)
Muži, n (%)	595 (74)	602 (71)
Ženy, n (%)	208 (26)	245 (29)
Průměrný věk (rozsah)	42 (18-77)	42 (18-76)
Pacienty hlášená rasa, n (%) ^b		
Bílá: bílá/kavkazská/evropského původu	665 (83)	702 (83)
Afroameričan/afrického původu	96 (12)	96 (11)
Bílá: arabského/severoafrického původu	12 (2)	13 (2)
Americký Indián nebo pův. obyvatel Aljašky	8 (1)	10 (1)
Smíšená rasa	7 (1)	11 (1)
Jiné ^c	14 (2)	15 (2)
Antiretrovirově naivní, n (%)	147 (18)	149 (18)
Antiretroviry již léčení, n (%)	656 (82)	698 (82)

ITT (EV1), záměr léčit hodnotitelnou populaci.

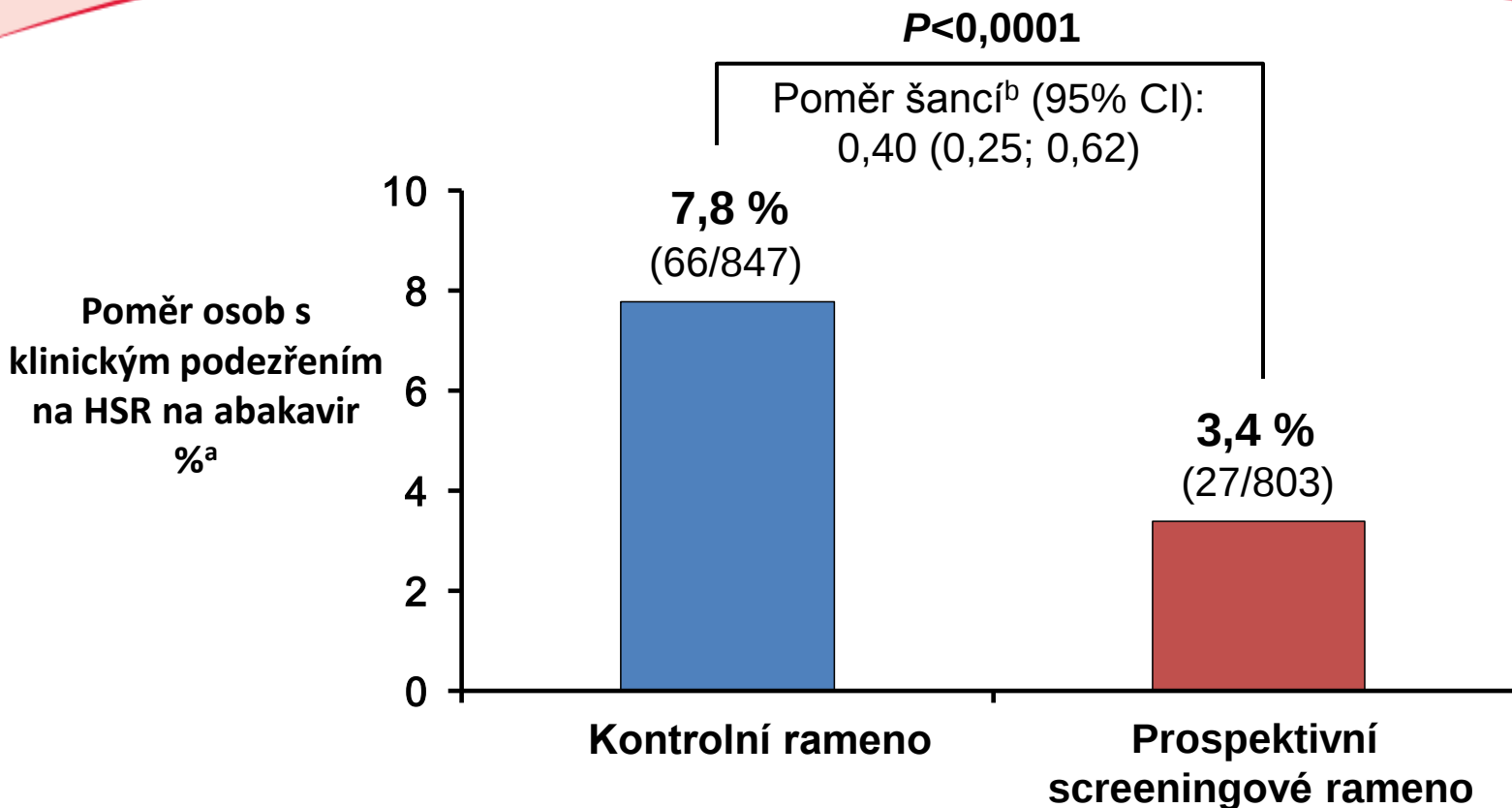
^a HLA-B*5701–negativní. ^b Jedna osoba v rameni prospektivního farmakogenetického screeningu neposkytla informace o rase. ^c Jiné zahrnují všechny rasové kategorie u nichž bylo <1% osob v obou ramenech studie (např. původ z jihovýchodní Asie, původ z východní Asie, původ z centrální/jižní Asie, domorodec z Havaje nebo dalších pacifických ostrovů a bílá smíšená rasa).

Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.

PREDICT-1: HLA-B*5701 stav podle rasy

- Výskyt HLA-B*5701–pozitivního testu u bílé populace byl 106/1650 (6 %), zatímco výskyt ve skupině afroamerického/afrického původu byl 1/232 (<1 %)
- Nebyly zaznamenány žádné další rasové kategorie s více než 1 % osob buď HLA-B*5701–pozitivních nebo negativních skupin, takže nelze vyvodit žádné další závěry

PREDICT-1: Incidence klinických podezření na hypersenzitivní reakci na abakavir

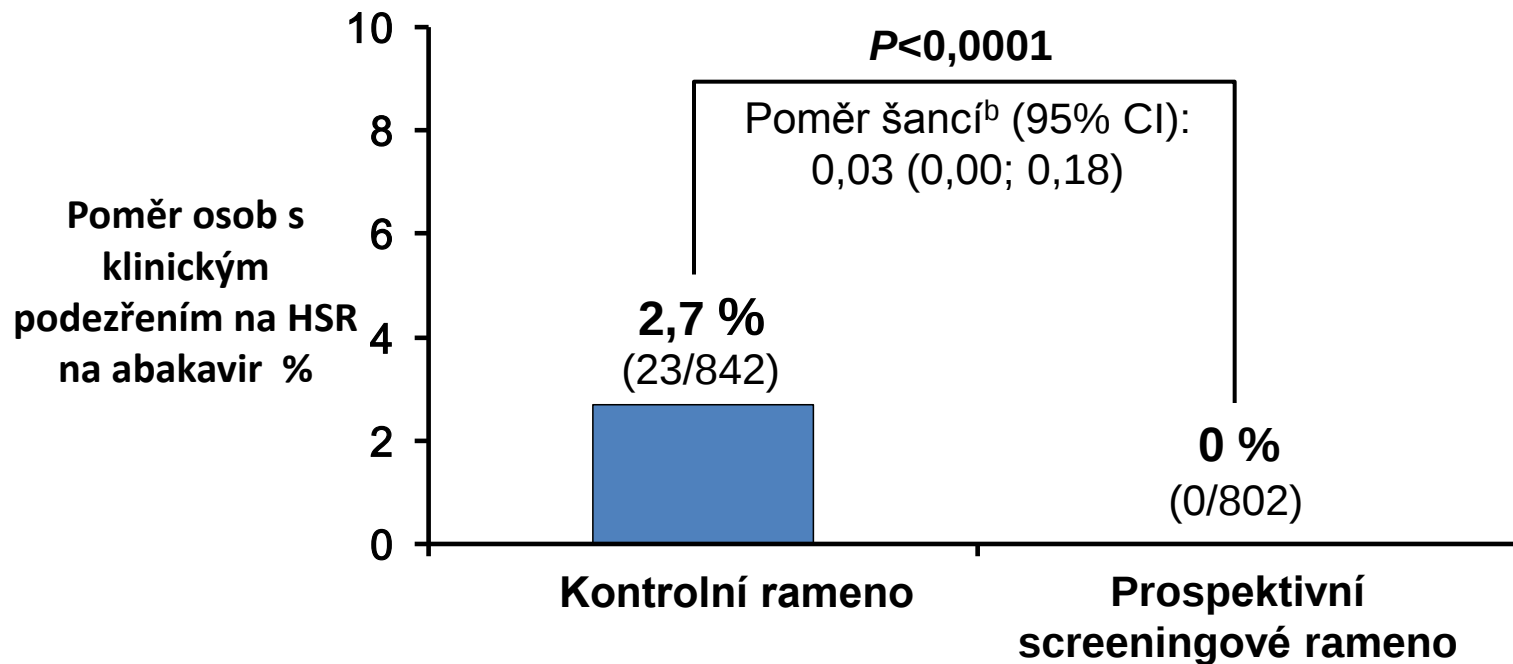


HSR, hypersenzitivní reakce.

^aZáměr léčit hodnotitelnou populaci. ^b Prospektivní screening versus kontroly upravené podle aktuálního rasového původu, ART stavu, zavedení NNRTI a souběžného použití PI.

Mallal et al. *N Engl J Med*. 2008;358;568-579.

PREDICT-1: Incidence imunologicky potvrzené hypersenzitivní reakce na abakavir



HSR, hypersenzitivní reakce.

^a Záměr léčit hodnotitelnou populaci. ^b Prospektivní screening versus kontroly upravené podle aktuálního rasového původu, ART stavu, zavedení NNRTI a souběžného použití PI.

Mallal et al. *N Engl J Med*. 2008;358:568-579.

PREDICT-1: Spojitost mezi HLA-B*5701 nosičstvím a kožním náplast'ovým testem

- V kontrolním rameni studie bylo 30 osob s klinickým podezřením na hypersenzitivní reakci na abakavir také HLA-B*5701 pozitivních při následném testování
- Z nich mělo 23 pozitivní kožní náplast'ový test, ale 6 osob mělo při kožním náplast'ovém testu negativní výsledky (u zbývajících osoby nebyl kožní náplast'ový test proveden)

Tyto údaje zdůrazňují, že by se kožní náplast'ové testy neměly používat jako nástroj pro určení klinické diagnózy nebo k odůvodnění opětovného nasazení abakaviru

PREDICT-1: Závěry

Ve studii PREDICT-1

prospektivní screening HLA-B*5701 a vyvarování se terapie abakavirem u osob s pozitivním výsledkem testu:

- dramaticky a signifikantně snížilo výskyt klinických podezření na hypersenzitivní reakci na abakavir
- zcela eliminovalo použití kožních náplastových testů potvrzujících hypersenzitivitu na abakavir
- HLA-B*5701–pozitivní osoby = pravděpodobnost vzniku podezření klinické diagnózy přecitlivělosti na abakavir
- HLA-B*5701–negativní osoby = nepravděpodobnost klinické diagnózy přecitlivělosti na abakavir

SHAPE: Odůvodnění studie

- Několik studií ukázalo, že HLA-B*5701 je úzce spojeno s přecitlivělostí na abakavir u bělochů
- Nízká citlivost tohoto znaku u černochů může souviset se samotným použitím klinických dat definujících hypersenzitivitu na abakavir¹
- SHAPE byla retrospektivní case-control studie odhadující citlivost HLA-B*5701 u bílé i černé rasy, využívající kožní náplast'ové testy k doplnění klinické diagnózy přecitlivělosti na abakavir²

SHAPE: Kritéria pro zařazení

- Pacienti měli zpětně identifikované klinické podezření na HSR na abakavir
 - dokumentováno užívání abakaviru a hypersenzitivní příhoda v průběhu 6 týdnů od zahájení léčby
 - symptomy zahrnovaly ≥ 2 kategorie (vyrážka, horečka, gastrointestinální, konstituční)
 - zlepšení nebo odeznění po přerušení podávání abakaviru
 - provedeno určení HLA-B*5701 a kožní náplastové testy na abakavir
- Kontroly
 - Retrospektivně určeny, bez známek přecitlivělosti na abakavir po ≥ 12 týdnech užívání abakaviru
 - Farmakogenetický vzorek krve a souhlas získán v rámci předchozí studie
 - Nepodstoupili kožní náplastový test

SHAPE: Demografická struktura

	Kožní náplast'ový test–pozitivní hypersenzitivní reakce		Klinické podezření na hypersenzitivní reakci		Kontrolní skupina	
	Běloši (n=42)	Černoši (n=5)	Běloši (n=130)	Černoši (n=69)	Běloši (n=202)	Černoši (n=206)
Průměrný věk (rozsah)	44 (23-57)	47 (32-57)	45 (22-73)	45 (22-76)	41 (19-72)	41 (19-73)
Pohlaví (%)						
Muži	38 (90)	5 (100)	106 (82)	41 (59)	187 (93)	146 (71)
Ženy	4 (10)	0	24 (18)	28 (41)	15 (7)	60 (29)

SHAPE: Výsledky

Běloši

	SPT-pozitivní HSR (n=42)	SPT-negativní HSR (n=85) ^a	Všechny HSR (n=130) ^a	Kontroly (n=202)
HLA-B*5701 pozitivní, n	42	15	57	8
HLA-B*5701 negativní, n	0	69	72	194
Senzitivita (95% CI)	1,0 (0,92; 1,00)	—	0,44 (0,35; 0,53)	—
Specifická (95% CI)	—	—	—	0,96 (0,92; 0,98)

Černoši

	SPT-pozitivní HSR (n=5)	SPT-negativní HSR (n=63)	Všechny HSR (n=69) ^b	Kontroly (n=206)
HLA-B*5701 pozitivní, n	5	5	10	2
HLA-B*5701 negativní, n	0	58	59	204
Senzitivita (95% CI)	1,0 (0,48; 1,00)	—	0,14 (0,07; 0,25)	—
Specifická (95% CI)	—	—	—	0,99 (0,97; 1,00)

Imunologicky potvrzené HSR případy (SPT+) poměr šancí = 1945 [110, 334352; běloši]; 900 [38, 21045; černoši]

Všechna klinická podezření na HSR případy poměr šancí = 19 [8, 48; běloši]; 17 [3, 164; černoši]

HSR, hypersenzitivní reakce; SPT, kožní náplastový test.

^a Jedna osoba neměla výsledky HLA-B*5701; 3 osoby neměly výsledky kožního náplastového testu. ^b Jedna osoba měla neznámý kožní náplastový test.

Saag et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118.

SHAPE: Závěry

- V této studii byla 100% senzitivita na HLA-B*5701 u bělochů a černochů potvrzená kožním náplastovým testem
- Nižší citlivost HLA-B*5701 screeningu byla pozorována, když byla přecitlivělost na abakavir definována pouze klinickou diagnózou
- Ne všechny HLA-B*5701– pozitivní osoby měly pozitivní výsledky kožního náplastového testu
- Údaje z této retrospektivní studie naznačují, že prospektivní screening HLA-B*5701 může snížit počet hypersenzitivit u bělochů a černochů
- Přítomnost alely HLA-B*5701 je spojena s vyšším rizikem přecitlivělosti na abakavir bez ohledu na rasu

Přehled výsledků ze studií PREDICT-1 a SHAPE

- Přítomnost alely HLA-B*5701 je spojena se zvýšeným rizikem přecitlivělosti na abakavir bez ohledu na rasu
- Screening HLA-B*5701 před zahájením léčby abakavirem může odhalit jedince se zvýšeným rizikem hypersenzitivní reakce
- Vyvarování se léčby abakavirem u osob s alelou HLA-B*5701 vedlo k signifikantnímu snížení výskytu počtu klinicky diagnostikovaných případů hypersenzitivity
 - HLA-B*5701–negativní osoby, nepravděpodobná hypersenzitivní reakce na abakavir
 - HLA-B*5701–pozitivní osoby, pravděpodobná hypersenzitivní reakce na abakavir

ARIES: První velká, otevřená prospektivní studie využívající HLA-B*5701 screening

- Tato studie u osob zahajujících terapii abakavirem vyloučila HLA-B*5701–pozitivní jedince z registrace
- Byla hodnocena míra hypersenzitivní reakce na abakavir mezi HLA-B*5701–negativními osobami (N=517)
- Za 30 týdnů byly 4 osoby (0,8 %) diagnostikovány s klinickým podezřením na hypersenzitivní reakci na abakavir
 - Kožní náplast'ové testy těchto 4 osob byly negativní
 - Nepřítomnost HLA-B*5701 a negativní kožní náplast'ový test naznačují, že symptomy možná neměly souvislost s ABC

HLA-B*5701: Kdo by měl být testován?

Tento jednorázový screeningový test je doporučován pro většinu lidí s HIV jako jeden z rutinních laboratorních testů

K těm, kteří by měli být testováni patří

- Lidé, kteří ještě nezahájili HIV léčbu
- Lidé, kteří již léčbu HIV zahájili, ale ještě nikdy neměli léčebný režim s abakavirem
- Lidé s neznámým HLA-B*5701 stavem, kteří přerušili léčebný režim obsahující abakavir a neměli hypersenzitivní reakci a kteří se chystají k opětovnému zahájení léčby abakavirem

Lidé, u nichž byla diagnostikována hypersenzitivní reakce na abakavir by neměli být abakavirem léčeni. HLA-B*5701 testování není pro tyto osoby nutné.

Doporučení pro HLA-B*5701 screening

- Klinická diagnóza podezření na hypersenzitivitu na abakavir zůstává základem pro klinické rozhodnutí
- HLA-B*5701 screening rizika hypersenzitivity na abakavir by nikdy neměl nahradit náležitou klinickou bdělost a sledování léčby osob užívajících abakavir
- Pokud nelze vyloučit hypersenzitivitu na abakavir, mělo by být podávání abakaviru trvale zastaveno bez ohledu na výsledky HLA-B*5701 screeningu
- Výsledky farmakogenetických testů rizika hypersenzitivity na abakavir by nikdy neměly být použity na podporu opětovného zahájení léčby po podezření na hypersenzitivní reakci
- HLA-B*5701 testy nesmí být použity jako diagnostické testy poté, co pacient zahájil léčbu abakavirem

Doporučení pro HLA-B*5701 screening (pokrač.)

- V prostředí, kde jsou dostupné ověřené screeningové metody, by měl lékař zvážit screening HLA-B*5701 u všech HIV-infikovaných pacientů, kteří nebyli dříve vystaveni působení abakaviru
- Pouze pacienti, kterým chybí HLA-B*5701 alela by měli zahájit léčbu tímto přípravkem
- V případě, že není screening k dispozici, je vhodné zahájit léčbu abakavirem s náležitou klinickou bdělostí
- U HLA-B*5701–negativních pacientů a v situacích, kde HLA-B*5701 screening není k dispozici, je klinická bdělost nezbytně důležitá k odhalení hypersenzitivity na abakavir v počáteční fázi

Souhrn

Jednorázový HLA-B*5701 test

- Pomáhá odhalit pacienty, kteří mají vyšší riziko závažné alergické reakce na abakavir
- Může poskytnout pacientům a lékařům lepší informace potřebné k terapeutickým rozhodnutím
- Personalizuje HIV léčbu

Pokud si nejste jisti pacientovým HLA-B*5701 stavem, prodiskutujte možnost testování

- Tento jednoduchý krevní test může pomoci určit, zda je režim obsahující abakavir pro pacienta vhodný

HLA-B*5701 screening rizika HSR na ABC by nikdy neměl nahradit náležitou klinickou bdělost a sledování léčby osob užívajících ABC

- Klinická diagnóza podezření na HSR na ABC zůstává základem pro klinické rozhodnutí

KOŽNÍ NÁPLAŠŤOVÝ TEST

Kožní náplastový test není náhradou za HLA-B*5701 screening

- Kožní náplastový test může být citlivým a specifickým postupem pro doplnění diagnózy hypersenzitivity na abakavir ve výzkumném prostředí
- Ve studiích PREDICT-1¹ a SHAPE² bylo omezení chybných diagnóz hypersenzitivity rozhodující pro základní výstup a výsledky kožních náplastových testů byly interpretovány experty - dermatology
- Studie PREDICT-1 a SHAPE ukázaly, že negativní výsledek kožního náplastového testu není signálem bezpečné léčby pacienta abakavirem^{1,2}
 - Některé osoby (6/847, 0,7%) měly klinickou diagnózu HSR na abakavir, pozitivní výsledek HLA-B*5701 screeningu, **ale negativní výsledek kožního náplastového testu**¹
 - Negativní výsledek kožního náplastového testu, následovaný obnovením podávání abakaviru může vést k závažným život ohrožujícím reakcím a možné smrti

Tato zjištění nepodporují používání kožního náplastového testu v běžné klinické praxi

Limity kožního náplastového testu

- Kožní náplastový test nemůže být použit ke screeningu pacientů, kteří dříve nedostávali abakavir
- Bez ohledu na výsledek kožního náplastového testu musí pacienti ukončit léčbu abakavirem, pokud je klinické podezření na HSR na abakavir
- Výsledky kožních náplastových testů nesmí být **nikdy** použity na podporu obnovení léčby abakavirem v běžné klinické praxi
- Kožní náplastový test by **nikdy** neměl změnit klinickou diagnózu hypersenzitivity na abakavir

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

PŘÍPADOVÉ STUDIE

HYPERSENSZITIVITY

Kazuistika #1

46-letá žena, nově diagnostikovaná s HIV infekcí,
zahájena léčba farmaky: abakavir, lamivudin a efavirenz

- HLA-B*5701 stav neznámý

8. den terapie, její lékař zaznamenal mírnou svědivou vyrážku na krku
a trupu

- Pacientka byla afebrilní, neměla gastrointestinální symptomy, cítila se dobře
- Neměla žádné bolesti svalů nebo kloubů, respirační příznaky nebo bolestivost či otok mízních uzlin
- Neužívala žádné jiné léky

Diferenciální diagnostika zahrnovala

- Reakci na efavirenz
- Hypersenzitivitu na abakavir
- Syndrom imunitní rekonstituce

Kazuistika #1 (pokr.)

Postup

- Pacientka měla jeden mírný příznak, takže byla pozorně sledována, zda dojde k jeho vyřešení nebo progresi
 - Kontrola příznaků hypersenzitivity
 - Pacientka poučena, aby dále užívala všechny léky a ihned kontaktovala lékaře, pokud by se objevily některé další příznaky
 - Pacientka znovu přehodnocena po 24 hodinách

Následné sledování

- Pacientka užívala všechny léky
- Vyrážka se zlepšila v průběhu následujících 4 dnů bez dalších příznaků

Závěr

- Pacientka měla přechodnou vyrážku související s užíváním přípravku efavirenz
(tj. ne hypersenzitivní reakci)

Kazuistika #1: Alternativní scénář

- Po zaznamenání vyrážky před 3 dny, pacientka vysadila všechny léky; vyrážka se vyřešila
- Postup
 - Trvale vysazen abakavir: ačkoliv reakce mohla být vyrážkou způsobenou efavirenzem, po vysazení všech léků není možné diferenciatně diagnostikovat hypersenzitivitu na abakavir, aniž by byla pacientka vystavena riziku opětovného nasazení léčby abakavirem

Kazuistika #1: Shrnutí

Jeden příznak není dostatečný pro diagnostiku hypersenzitivity

- **Vyvarujte se vysazení léku pokud se objeví jeden příznak**
 - Vysazením léčby znemožníte následnou diferenciální diagnostiku
- Je-li **léčba** abakavirem **přerušena**, neměla by být znovu obnovena
 - Vyřešení příznaku může být přerušením vývoje multisymptomové hypersenzitivní reakce
 - Opětovné zahájení léčby by vystavilo pacientku riziku opětovné imunizace
 - Abakavir by měl být pacientce odebrán, aby se zabránilo riziku opětovné imunizace
- Pozorně sledujte vývoj a posud'te další příznaky
- Pokračujte ve sledování pacientky
- Vyhněte se kortikosteroidům v případě, že maskují rozvoj dalších příznaků
- Použijte antihistaminika, je-li to nezbytné pro pohodlí pacientky

Kazuistika #2

29-letý muž s anamnézou HSV a syfilis

- Nově diagnostikovaný s HIV, nízké CD4 (<200 buněk/mm³) a vysoká virová nálož
- Negativní výsledek screeningu na HLA-B*5701
- Zahájena léčba: abakavir, lamivudin a lopinavir/r
- Souběžně užívaná léčba
 - Valacyclovir (chronická medikace) zahájena před antiretrovirovou léčbou
 - Co-trimoxazole zahájena s antiretrovirovou léčbou

Kazuistika #2 (pokr.)

Den 8: Pacient zaznamenal bolesti svalů a zvýšenou teplotu 37,8 °C

Den 9: Pacient zaznamenal slabou vyrážku s nízkou horečkou s maximem 39 °C přibližně 9 hodin po ranní dávce léku

Den 10: Pacient zažil stejné příznaky ve stejný čas po užití ranní dávky, ale horečka byla s maximem 38°C s menšími bolestmi svalů

Den 11: Pacient byl vyšetřen lékařem

- Teplota 37 °C
- Generalizovaná jemná urtikariální vyrážka
- Asymptomatický

Kazuistika #2 (pokr.)

Postup

- Zdá se, že příznaky ustupují den ode dne přes pokračující dávky abakaviru v průběhu několika dnů
- Ústup příznaků a pacientův negativní HLA-B*5701 screening naznačují jinou etiologii
- Pokračuje se v dávkování abakaviru za pečlivého sledování a je přerušena léčba co-trimoxazolem

Následné sledování

- Co-trimoxazol je vysazen 11. den; osoba kontrolovaná lékařem 12. a 13. den, závažnost symptomů nadále klesá
- Pacientovi jsou na vyrážku podány lokální steroidy a antihistaminika
- Do 15. dne se vyrážka a bolesti svalů vymizely a pacient zůstává afebrilní na abakaviru, lamivudinu a lopinaviru/r

Závěr - Alergie na Co-trimoxazol

Kazuistika #2: Alternativní scénář

- Pacient zkontrolován 12. a 13. den; symptomy pokračují, ale jejich závažnost neroste ani neklesá
- Pacientovi jsou na vyrážku podány lokální steroidy a antihistaminika
- Do 15. dne vyrážka vymizela, ale bolesti svalů přetrvávají; pacient si stěžuje na malátnost
- Postup
 - Pokud nejsou zjištěny jiné příčiny pacientových příznaků, trvale přerušit léčbu abakavirem; v tomto případě nemůže být hypersenzitivita na abakavir jednoznačně vyloučena

Kazuistika #2: Shrnutí

Zvažte jiné příčiny vyrážky a horečky, když pacient užívá současně další léky se známou souvislostí s těmito příznaky nebo alergiemi, zejména v případě, že screening naznačuje nízké riziko hypersenzitivity na abakavir

Negativní HLA-B*5701 screening jednoznačně **nevyloučí** možnost hypersenzitivní reakce

- Pokud nelze vyloučit diagnózu hypersenzitivity na abakavir, pak musí být abakavir trvale vysazen bez ohledu na výsledky testu.

Kazuistika #3

45-letý muž, zahájena léčba: abakavir, lamivudin a fosamprenavir

— HLA-B*5701 stav neznámý

Den 5: Začíná zvracení

Den 6: Nástup průjmu, nevolnost se zhoršuje s častějším zvracením

Den 7: Rozvoj horečky až 39 °C a celková slabost; gastrointestinální příznaky pokračují bez dalšího nárůstu závažnosti; pečlivá prohlídka neodhalila žádnou vyrážku

Kazuistika #3 (pokr.)

Postup

- Trvale přerušit podávání abakaviru
 - Kumulativní, multiorgánové příznaky naznačují vysokou pravděpodobnost rozvoje hypersenzitivní reakce na abakavir

Následné sledování

- Do 24 hodin od vysazení abakaviru pacient afebrilní, gastrointestinální příznaky vymizely.

Závěr

- U pacienta se projevila hypersenzitivní reakce na abakavir

Kazuistika #3: Souhrn

Vyrážka je velmi běžná u hypersenzitivity na abakavir, ale stejně jako by samotná vyrážka nebyla dostatečná pro diagnostiku hypersenzitivní reakce, není ani absence vyrážky důvodem k vyloučení diagnózy hypersenzitivity za přítomnosti dalších příznaků; vyrážka se může objevit později nebo i po přerušení léčby abakavirem

- Další znaky ukazují na diagnózu hypersenzitivního syndromu
- U pacienta se rozvinulo multiorgánové postižení, včetně konstitučních a gastrointestinálních symptomů
 - I v nepřítomnosti vyrážky pacientovy příznaky ukazují na možnou diagnózu hypersenzitivity na abakavir

Příznaky se neobjevily všechny najednou, ale postupně