

# **HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR**

**Leden 2012**





# **DIAGNOSTIKA HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR**

# Abakavir je složkou léčiv Ziagen<sup>®</sup>, Trizivir<sup>®</sup> a Kivexa<sup>®</sup>/Epzicom<sup>®</sup>

- Ziagen<sup>®a</sup>



- Trizivir<sup>®a</sup>



- Kivexa<sup>®b</sup>/Epzicom<sup>®a</sup>



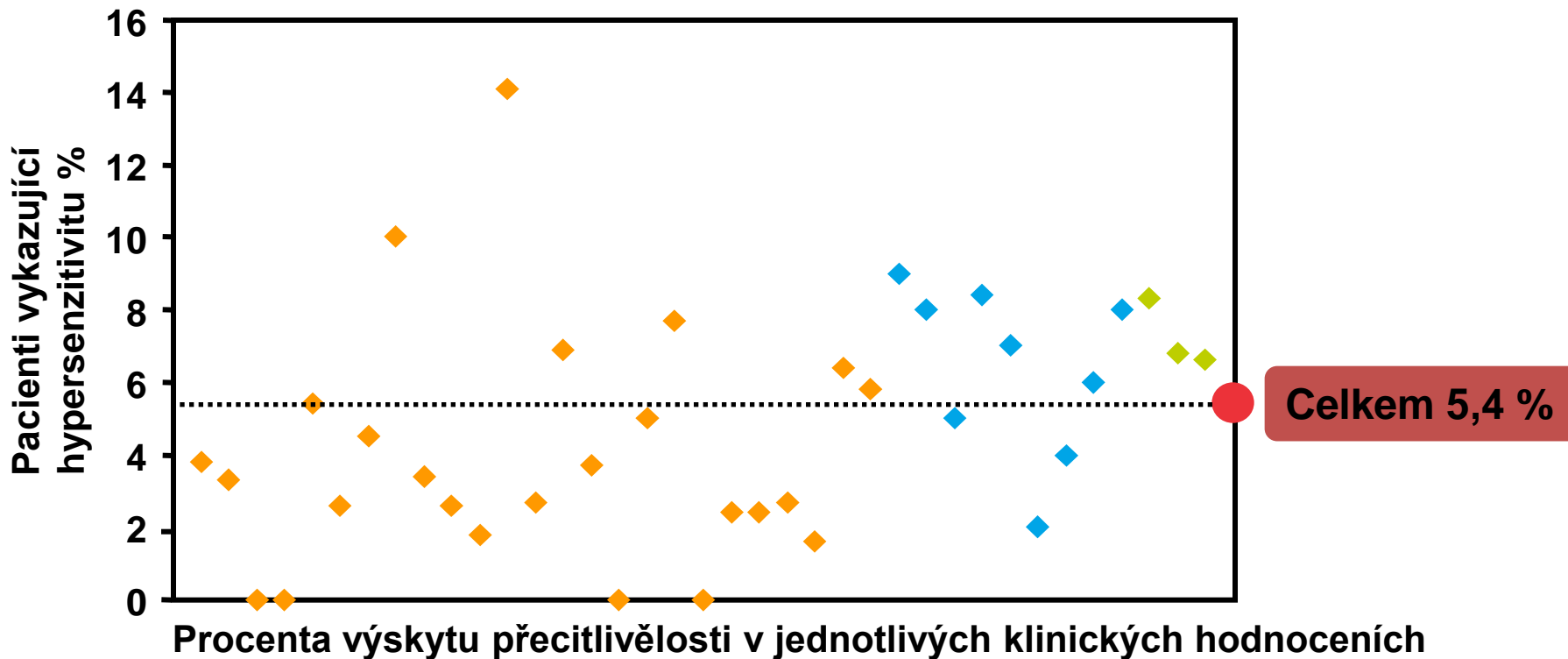
- Současně probíhá klinické hodnocení nových léčebných režimů a fixních kombinací léčiv obsahujících abakavir

# 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 <sup>1,2</sup>	268	19 (7 %)	265	6 (2 %)
CNA30024 <sup>2,3</sup>	330	27 (8 %)	325	10 (3 %)
ACTG A5095 <sup>4</sup>	382	37 (10 %)	376	28 (7 %)
Celkem	980	83 (8,5 %)	966	44 (4,6 %)

**HSR = hypersenzitivní reakce.**

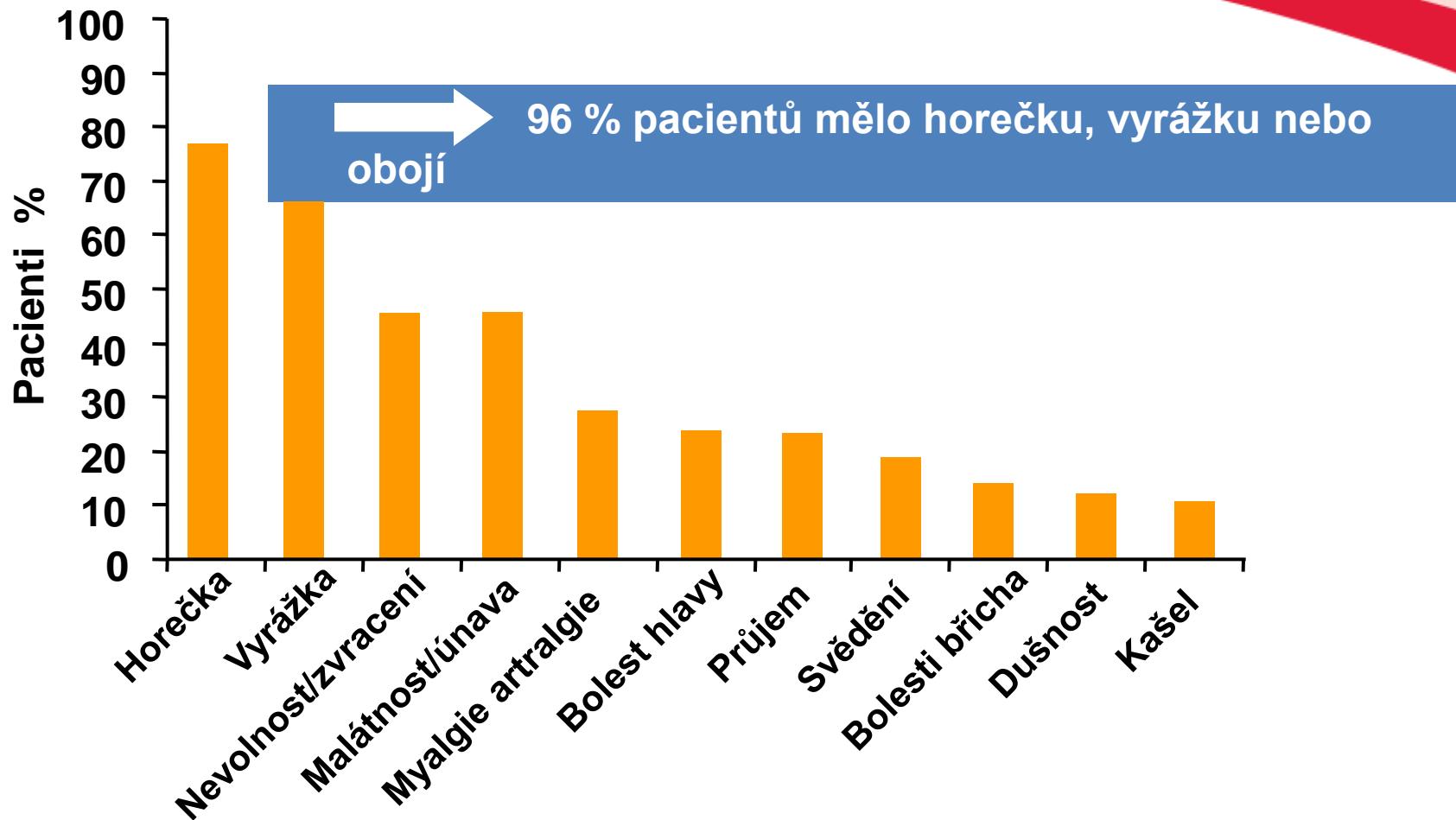
1. Brothers et al. Poster prezentovaný na: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.  
 2. Hernandez et al. Abstrakt prezentovaný na: 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; July 8-11, 2003; Paris, France. 3. 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 dní<sup>1-3</sup>
- Většina hlášených případů ( $\geq 90$  %) se vyskytla v průběhu prvních 6 týdnů od začátku užívání abakaviru<sup>1,3</sup>
  - opožděný nástup (např.  $>12$  týdnů) nebyl obvyklý ( $\leq 6$  %)

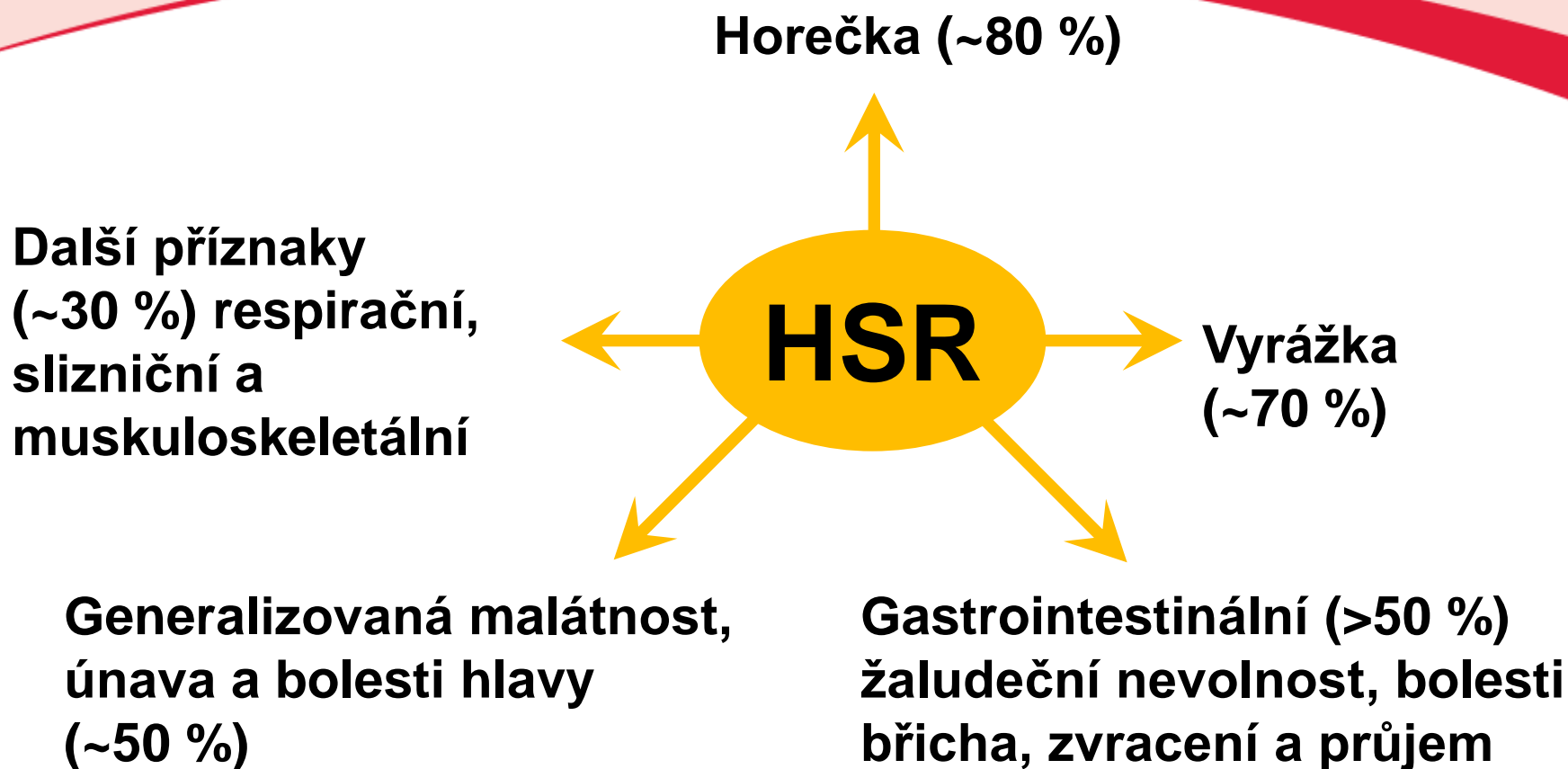
# Hlášené příznaky hypersenzitivity

s frekvencí  $\geq 10\%$  (n=1803)





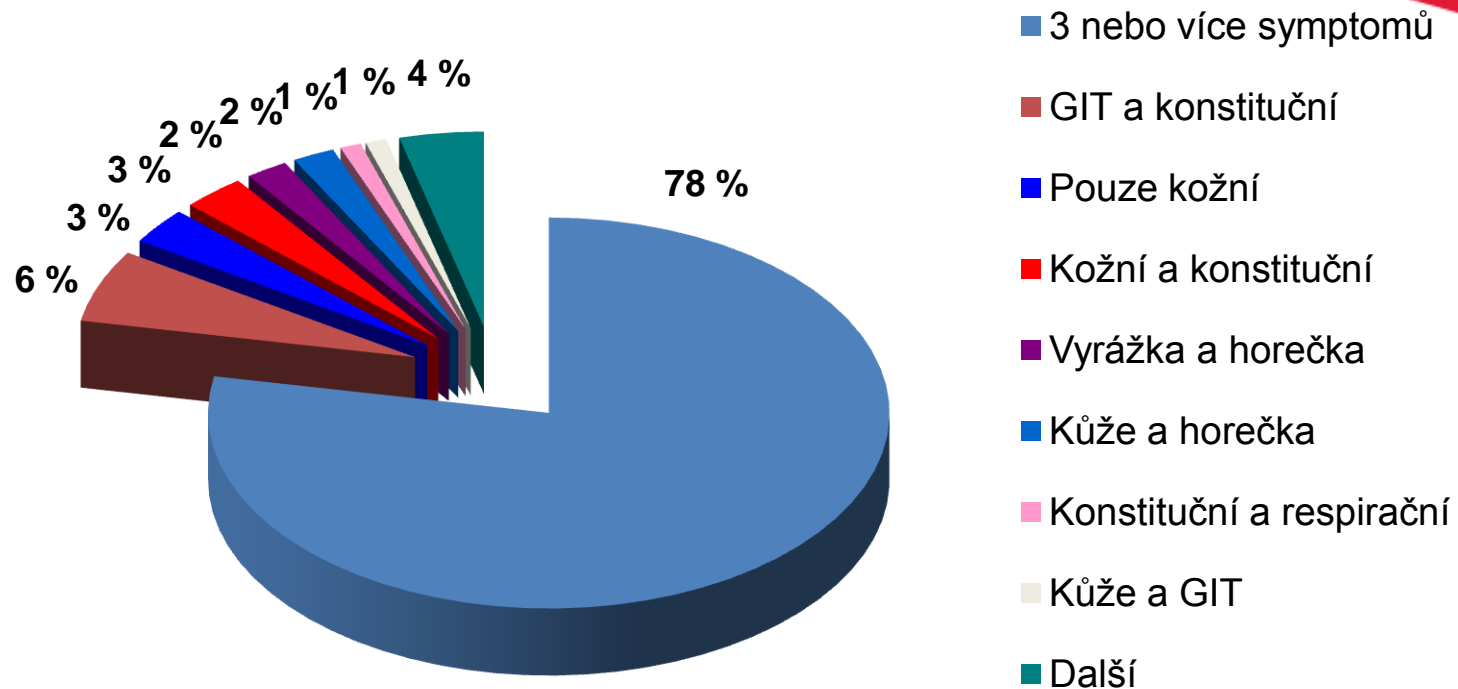
# Hlavní příznaky spojené s HSR



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

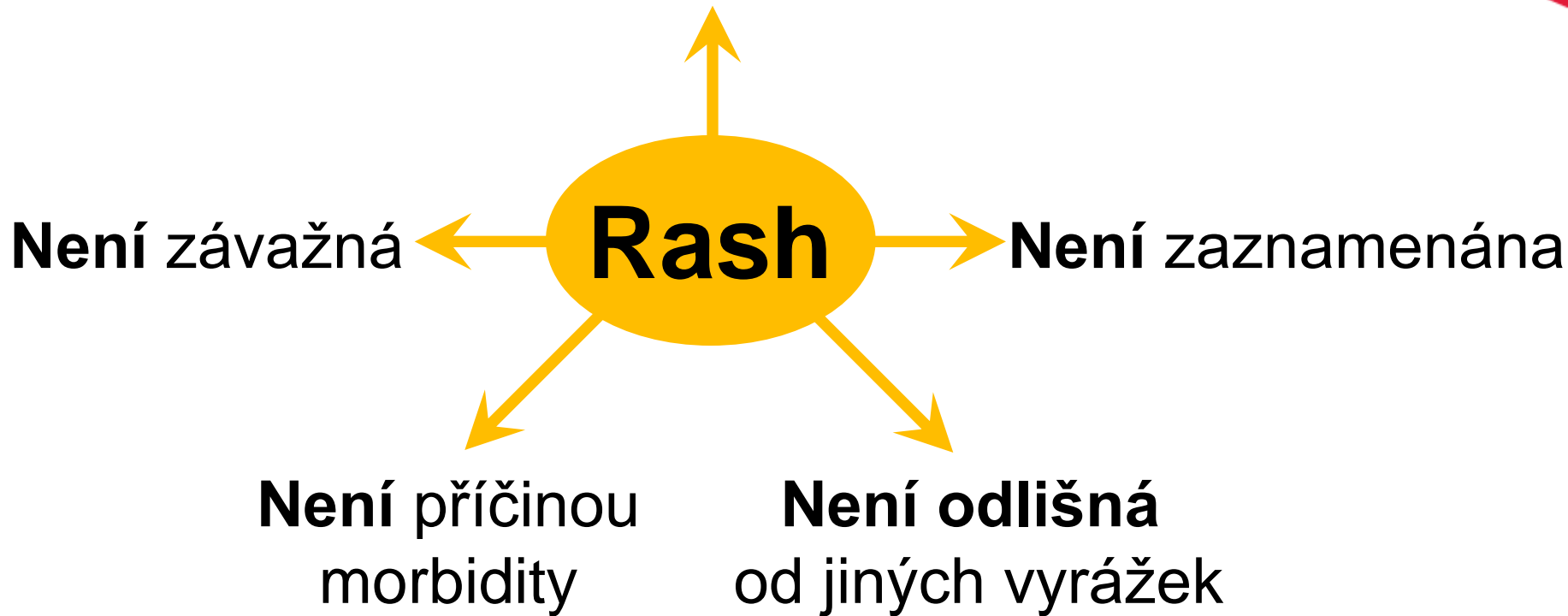
Zvýšené jaterní enzymy (AST/ALT)

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 léčených delší dobu, protože reakce se obvykle vyskytuje už v prvních 6-ti týdnech po zahájení léčby
  - pacientů afrického původu
  - nebo CDC kategorie C pacientů
  - mužů

# Přerušeni 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 neměli<sup>1</sup>
- Studie Thompsona a kol. neprokázala, že by přerušeni terapie bylo spojeno se zvýšeným rizikem přecitlivělosti na abakavir<sup>2</sup>
  - terapeutická mezera  $\geq 2$  dny se vyskytla u 74 % (119/161) pacientů
  - terapeutická mezera  $\geq 5$  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 <sup>a</sup>	Četnost výskytu hypersenzitivity %
CNA30021 <sup>1</sup>	ABC BID (+ 3TC + EFV OD)	7
	ABC OD (+ 3TC + EFV OD)	9
EPV40001 <sup>2</sup>	ABC BID/3TC BID	8
	ABC BID/3TC OD	2
	ABC OD/3TC BID	8
ESS101822 (ALOHA) <sup>3</sup>	ABC OD/3TC OD	4
	ABC BID + 3TC BID	7
ESS100732 (KLEAN) <sup>4</sup>	ABC OD/3TC OD	6

3TC, lamivudin; EFV, efavirenz.

<sup>a</sup> ABC BID se vztahuje k abacavir 300 mg podávanému 2x denně. ABC OD se vztahuje k abacavir 600 mg podávanému 1x denně.

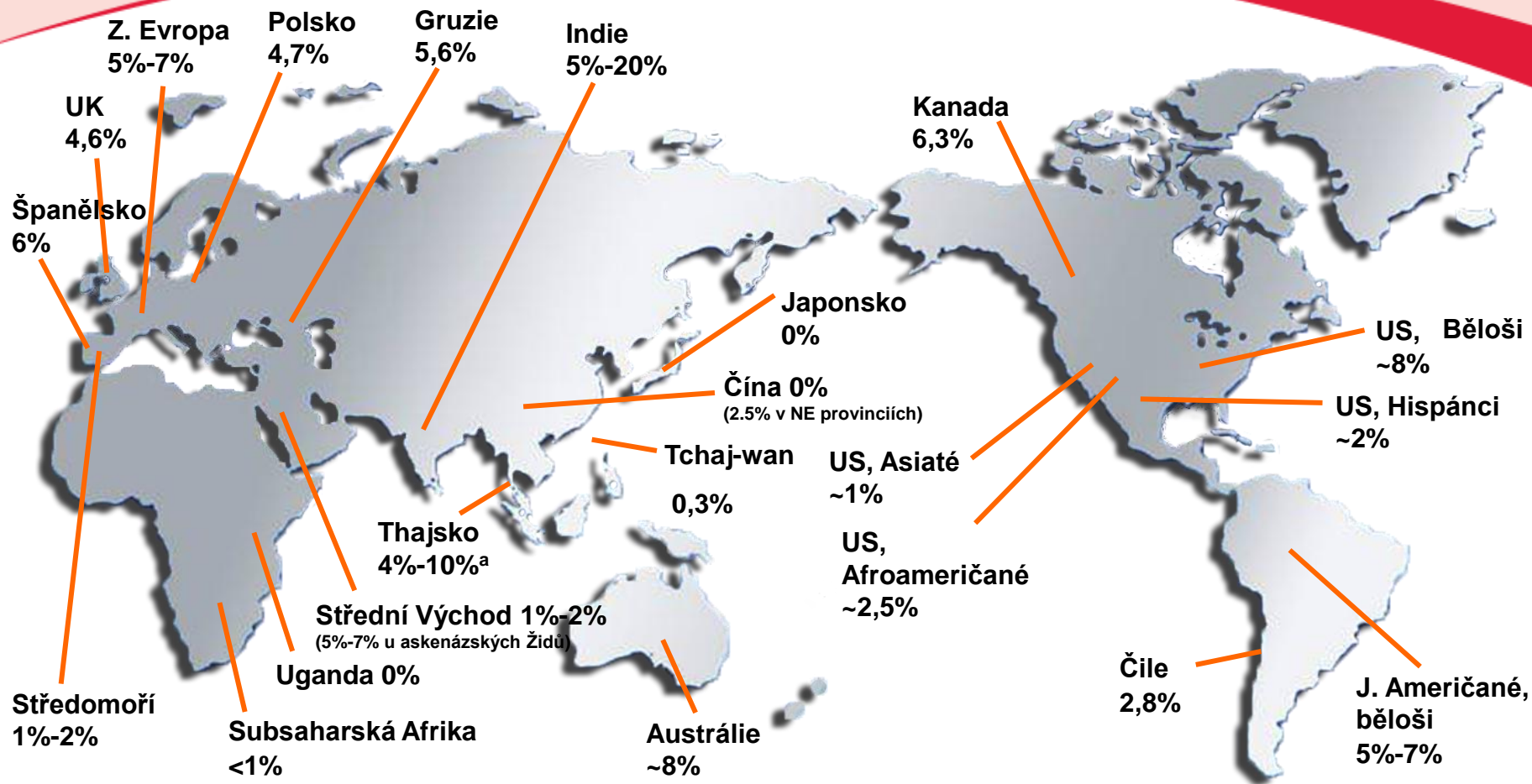
**1.** Moyle et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:417-425. **2.** Bowonwatanuwong et al. abstrakt prezentován na: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. **3.** Cohen et al. *Pharmacotherapy.* 2008;28:314-322. **4.** 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 rasu<sup>1-2</sup>
- Nebyly nalezeny žádné další farmakogenetické znaky, které by rozpoznaly pacienty s rizikem hypersenzitivní reakce na abakavir ve všech etnických skupinách a u obou pohlaví<sup>3</sup>

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 nosičství<sup>1-9</sup>



<sup>a</sup> ThajskoB\*57 nosičstní: 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 <sup>a</sup>	879	32	9 (3,3)	44 (7,3)	53 (6,0)
ALOHA	680	34	6 (2,6)	30 (6,7)	36 (5,3)
ACTION <sup>a</sup>	139	32	1 (2,3)	6 (6,3)	7 (5,0)
CNA30024 <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup> 48-týdenní průběžná data. <sup>b</sup> Pacienti byli randomizováni pouze na abakavir.

Wannamaker et al. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 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 abakavir<sup>1</sup>
  - 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.





# **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<sup>®</sup>, Ziagen<sup>®</sup>, Kivexa<sup>®</sup>/Epzicom<sup>®</sup>)

# 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

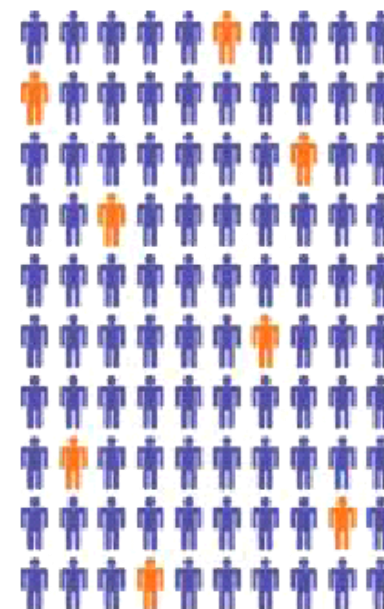
**Opětovné zahájení léčby může vést k rychlejší a závažnější reakci, která může být fatální. Opětovné zahájení léčby je kontraindikováno.**

**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<sup>1</sup>

Může používat neinfekční zdroje DNA (např. sliny); umožňuje automatizaci procesu

Genotypizace HCP5 single-nukleotidového polymorfismu rs2395029<sup>2,3</sup>

Levnější, rychlejší a jednodušší na provedení

Alelově specifická PCR analýza tání<sup>4</sup>

Minimalizuje post-PCR manipulaci a zpracování

Analýza sekvenčních variací HIV reverzní transkriptázy kodonu 245<sup>5</sup>

Jednoduchý, nízkonákladový screening

Průtoková cytometrie duální barvení B17/CD45<sup>6</sup>

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.

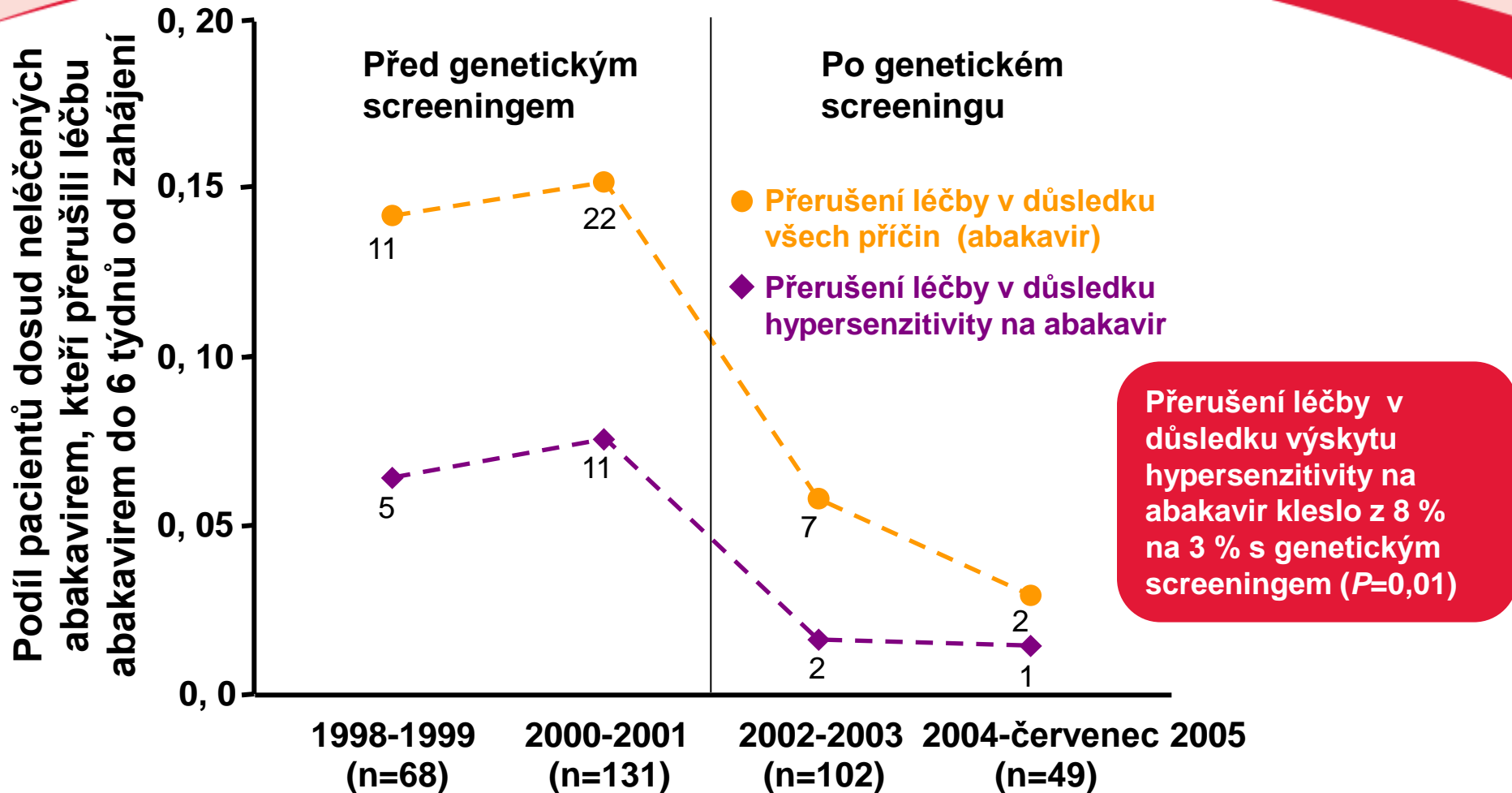
# Co znamenají výsledky HLA-B\*5701 testu?

Výsledek testu	Význam	Poznámka
Negativní	<ul style="list-style-type: none"><li>Pacient má nižší riziko vzniku alergické reakce na abakavir než ten, kdo má HLA-B*5701 pozitivní test</li><li>Pacient může být vhodným kandidátem na léčebný režim obsahující abakavir</li></ul>	U pacienta se může vyvinout hypersenzitivní reakce a měl by kontaktovat svého lékaře v případě, že má podezření na tuto reakci
Pozitivní	<ul style="list-style-type: none"><li>Pacient má vyšší riziko vzniku alergické reakce na abakavir než ten, kdo má HLA-B*5701 negativní test</li><li>Léčba abakavirem se nedoporučuje</li></ul>	

# 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 abakavir<sup>1</sup>
- Rutinní prospektivní farmakogenetické testování vedlo k výraznému snížení hypersenzitivity na abakavir<sup>2</sup>
  - 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

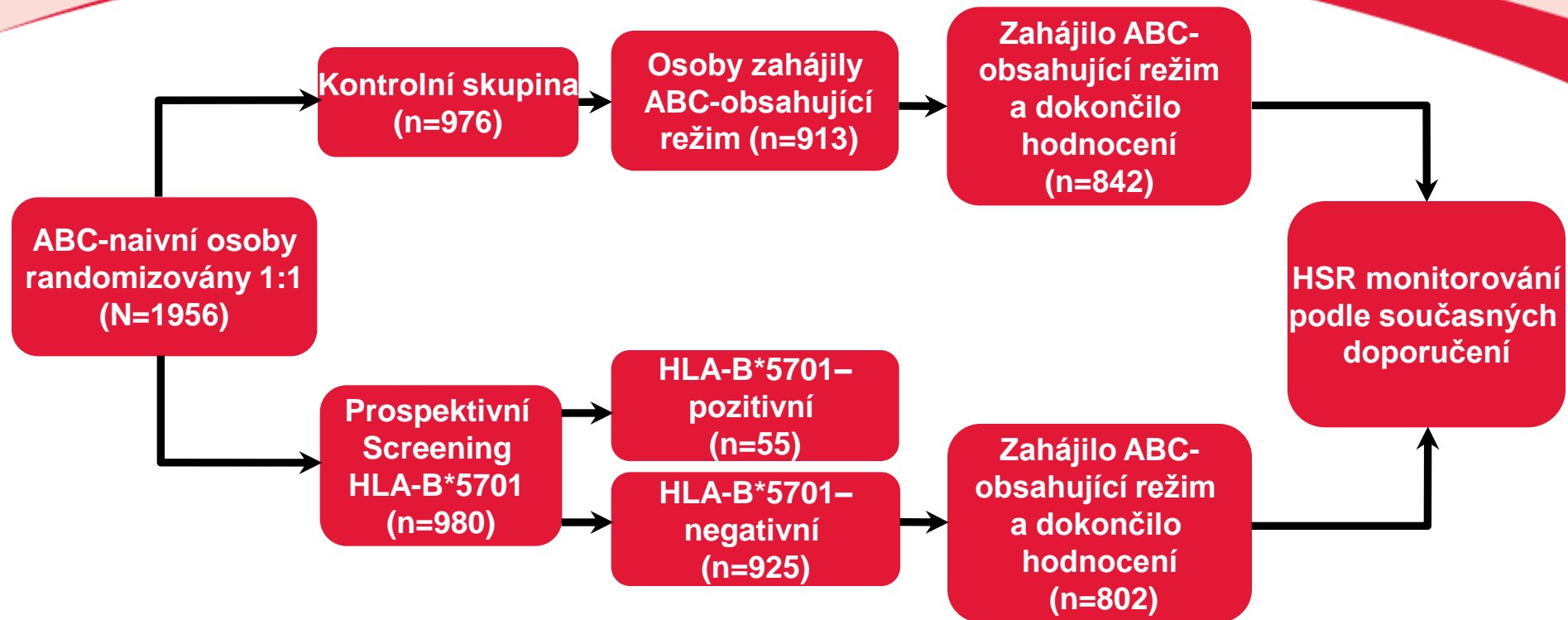
- Poté, co byly zaznamenány výsledky ze západní Austrálie, zavedla některá léčebná centra HLA-B\*5701 screening přecitlivělosti na abakavir
- Přesto stále přetrvával požadavek ověření HLA-B\*5701 screeningu prospektivní klinickou studií
- Úloha alely HLA-B\*5701 jako prediktivního znaku pro přecitlivělost 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

# PREDICT-1: Demografická struktura

	Prospektivní sledování <sup>a</sup> 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 (%) <sup>b</sup>		
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 <sup>c</sup>	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.

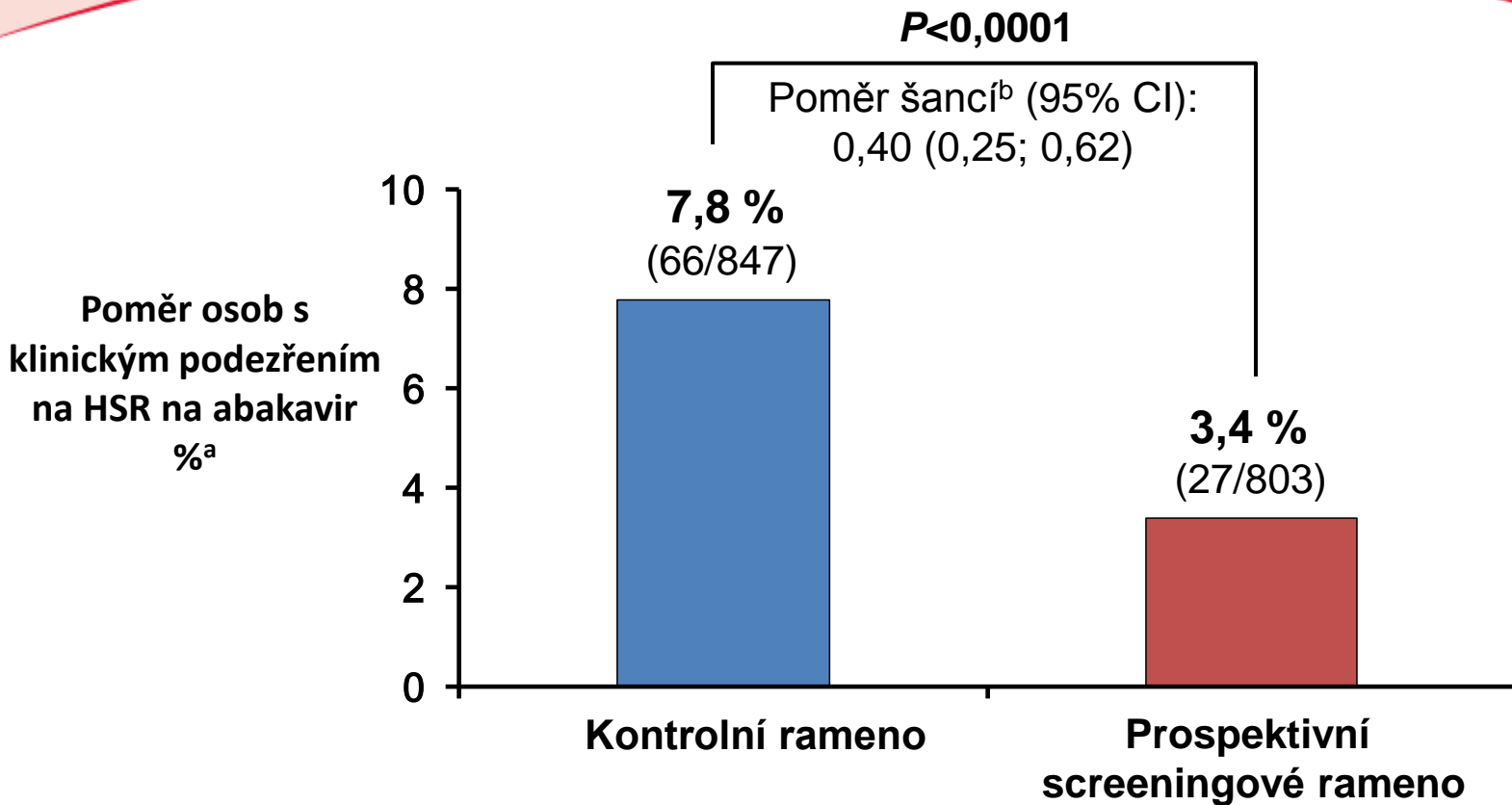
<sup>a</sup> HLA-B\*5701–negativní. <sup>b</sup> Jedna osoba v rameni prospektivního farmakogenetického screeningu neposkytla informace o rase. <sup>c</sup> Jiné zahrnují všechny rasové kategorie u nichž bylo <1% osob v obou ramenech studie (např. původ z jihovýchodní Asie, původ z východní Asie, původ 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

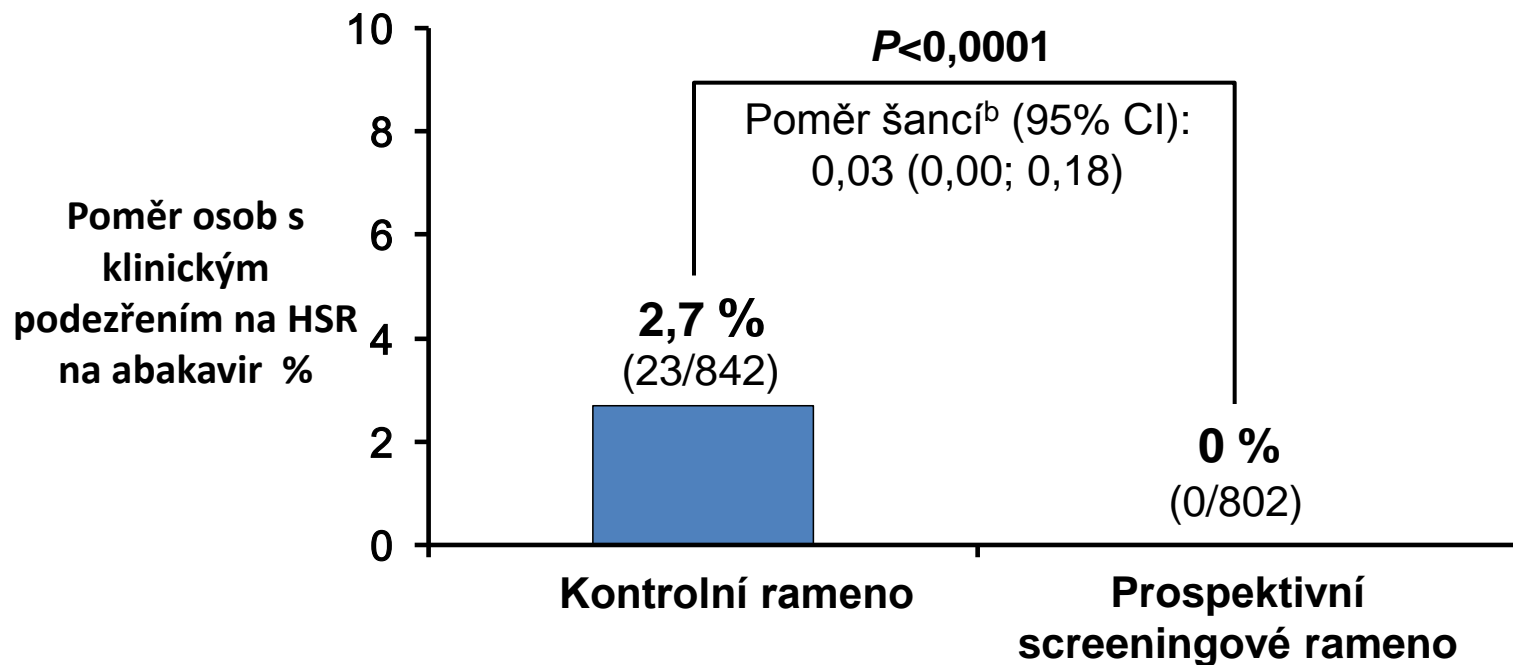


HSR, hypersenzitivní reakce.

<sup>a</sup>Záměr léčit hodnotitelnou populaci. <sup>b</sup> 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.

<sup>a</sup> Záměr léčit hodnotitelnou populaci. <sup>b</sup> 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 zbývající 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 černochoů může souviset se samotným použitím klinických dat definujících hypersenzitivitu na abakavir<sup>1</sup>
- 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 abakavir<sup>2</sup>

# 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  $\geq 2$  kategorie (vyrážka, horečka, gastrointestinální, konstituční)
  - zlepšení nebo odeznění po přerušení podávání abakaviru
  - provedeno určení HLA-B\*5701 a kožní náplast'ové testy na abakavir
- Kontroly
  - Retrospektivně určeny, bez známek přecitlivělosti na abakavir po  $\geq 12$  týdnech užívání abakaviru
  - Farmakogenetický vzorek krve a souhlas získán v rámci předchozí studie
  - Nepodstoupili kožní náplast'ový 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) <sup>a</sup>	Všechny HSR (n=130) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	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.

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

# 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 náplast'ový test není náhradou za HLA-B\*5701 screening

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

**Tato zjištění nepodporují používání kožního náplast'ového 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



# **PŘÍPADOVÉ STUDIE HYPERSENZITIVITY**



# 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 přerušением 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 posuďte 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/mm<sup>3</sup>) 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