



Abacavir und HIV-Infektion: Genetischer Test auf HLA-B *5701 vor antiretroviraler Therapie zwingend erforderlich

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat kürzlich festgelegt, dass jeder betroffene Patient vor Beginn einer antiretroviralen HIV-Therapie mit dem Wirkstoff Abacavir (Handelspräparate u.a. Ziagen[®], Trizivir[®] und Kivexa[®]) auf das Vorhandensein des Genmarkers HLA-B*5701 untersucht werden muss (1). Hintergrund sind vermeidbare, genetisch determinierte, schwere Unverträglichkeitsreaktionen bei Trägern dieses HLA-Merkmals. Bei HLA-B*5701-positiven Patienten sollte Abacavir nicht angewendet werden, es sei denn dass basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine anderen Therapieoptionen verfügbar sind. Damit wird erstmals in Deutschland eine pharmakogenetische Vortestung zur zwingenden Grundlage einer medikamentösen Behandlung gemacht (2).

Analytik

Der nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) Abacavir ist auf Grund seiner guten Langzeitverträglichkeit für HIV-Patienten seit 1999 ein wichtiger Bestandteil der antiretroviralen Therapie. In klinischen Studien entwickelten allerdings ca. 5% der Patienten unter der Abacavir-Behandlung eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR), die in einigen Fällen lebensbedrohlich oder sogar tödlich verlief. Bereits seit dem Jahr 2001 hatte man vermutet, dass eine genetische Variante im humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-System, nämlich das Allel HLA-B*5701, eine wesentliche Ursache für die HSR darstellt (3).

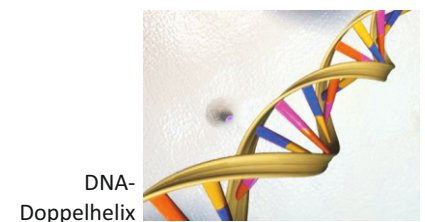
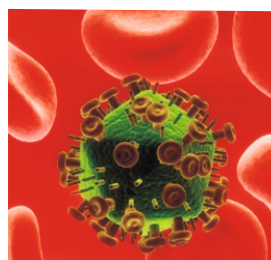


Abacavir-haltige Tabletten (hier Ziagen[®])

Diese Ergebnisse wurden nun durch die prospektive PREDICT-1-Studie bestätigt, an der 1956 Patienten aus 165 Zentren in 19 Ländern teilgenommen hatten (4). Die Studie ergab, dass eine

Testung auf das HLA-B*5701-Allel vor Therapiebeginn mit nachfolgendem Ausschluss HLA-B*5701 positiver Patienten zu einer deutlichen Verringerung der Häufigkeit Abacavir-induzierter Überempfindlichkeitsreaktionen führte. Man geht davon aus, dass 48% bis 61% der Patienten mit dem HLA-B*5701-Allel eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln, verglichen mit 0% bis 4% der Patienten, die nicht Träger des HLA-B*5701-Allels sind. Es ist also zu beachten, dass auch ein geringer Teil der Patienten, die nicht Träger des HLA-B*5701 Allels waren, mit klinisch vermuteter HSR auffielen. Daher ist bei klinischem Verdacht auf eine HSR auch nach Ausschluss des HLA-B*5701-Allels Abacavir abzusetzen. Solche Patienten dürfen auch nicht später erneut mit Abacavir behandelt werden, um noch schwerere oder gar lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

HIV-Virus



DNA-Doppelhelix

Abacavir induzierte Überempfindlichkeitsreaktionen treten in der Regel in den ersten 6 Wochen der Behandlung auf und sind durch Symptome charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Fast immer tritt Fieber und/oder Hautausschlag als Teil des Syndroms auf. Andere Zeichen können Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten, abnorme Röntgenthoraxbefunde und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe oder Bauchschmerzen sein. Diese klinischen Zeichen können dazu führen, dass eine HSR fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung oder Gastroenteritis diagnostiziert wird. Die mit der HSR verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Abacavir klingen die Symptome gewöhnlich innerhalb von 24 bis 48 Stunden ohne weitere medikamentöse Interventionen ab. Abacavir darf von

Patienten, die eine Therapie aufgrund einer HSR abgebrochen haben, nie wieder eingenommen werden. Eine erneute Behandlung mit Abacavir führt zu einem schnellen Wiederauftreten der Symptome innerhalb weniger Stunden. Hier sind die Symptome in der Regel schwererwiegend als bei der Erstmanifestation und können schnell zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und Tod führen.

Indikation

Zwingend vor geplanter antiretroviraler Therapie mit einem Abacavirhaltigen Medikament (z. B. Ziagen®, Trizivir® und Kivexa®).

Anforderung

HLA-B*5701 vor Abacavir-Therapie

Literatur

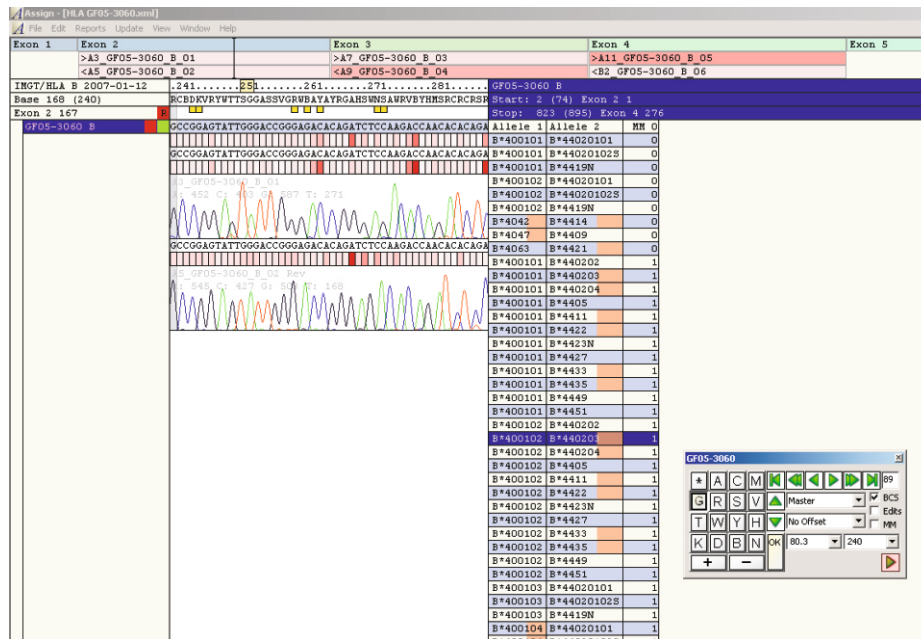
1. www.bfarm.de/nn_1095560/SharedDocs/Publicationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2008/

abacavirfi,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/abacavir-fi.pdf

2. NN: Gentest ist Pflicht vor Therapie mit Abacavir Deutsches Ärzteblatt Jg. 105 Heft 12 S. A644 vom 21. 3. 2008

3. Mallal et al., Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet, 2002;359(9308):722-3.

4. Mallal et al., HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med, 2008;358(6):568-79.



Meßsignal einer DNA-Sequenzierung zum Nachweis des HLA-B*5701-Allels.

Untersuchungsmethode im Labor

Aus einer EDTA-Blutprobe wird genomische Patienten-DNA isoliert und Abschnitte der gesuchten Genregion mittels PCR amplifiziert. Die HLA-B Typisierung erfolgt dann durch eine hochauflösende DNA-Sequenzierung.

Material

2 ml EDTA-Blut (ein separates Blutbildröhrchen nur für diese Analyse).