

GENOTIPO HLA-B*57:01 E TERAPIA CON ABACAVIR: STUDIO PROSPETTICO SU 96 PAZIENTI AFFETTI DA HIV NELLA PROVINCIA JONICA

L.A. Greco¹, L. Cristiano², M. Salustri³, L. Tarantini³, A. Greco⁴, R. Tripaldi⁵, G.B. Buccoliero²

¹UOC Patologia Clinica P.O. Centrale-Lab. Genetica Medica S.O. S Marco Grottaglie ASL TA

²UOC Malattie Infettive P.O. Centrale S.O. SG Moscati ASL TA

³UOC Patologia Clinica P.O. Centrale S.O. SG Moscati ASL TA

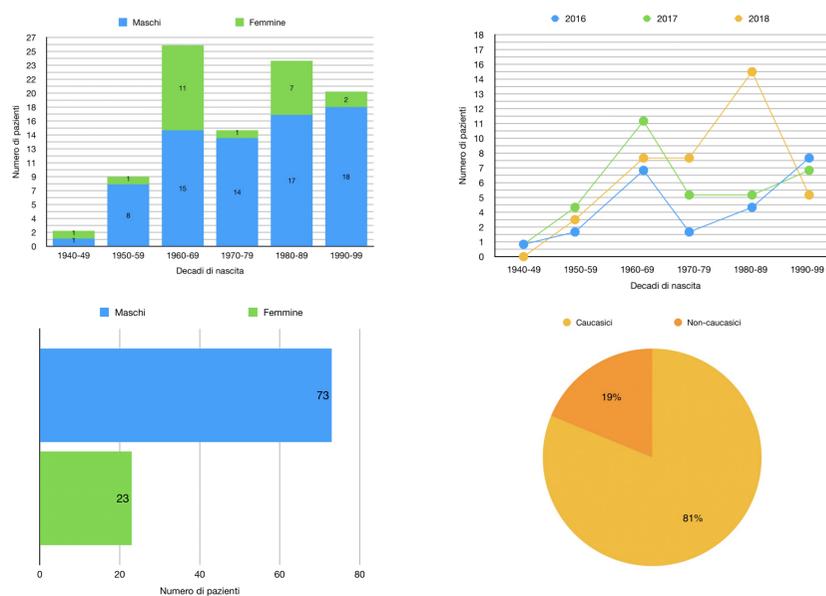
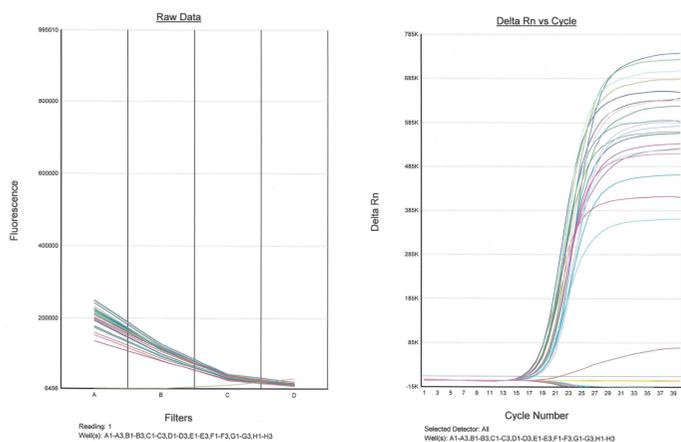
⁴Medico Chirurgo LP

⁵UOC Patologia Clinica P.O. Centrale

Background

Abacavir (ABC) è un farmaco antiretrovirale utilizzato per il trattamento di pazienti con Infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV). Tuttavia circa il 5-8% dei pazienti trattati con abacavir sviluppano una reazione di ipersensibilità (hypersensitivity reaction-HSR) che consiste nell'insorgenza di una sindrome clinica multiorgano caratterizzata da febbre, rash cutaneo, cefalea e disturbi gastrointestinali, con una manifestazione sistemica più severa e rapidamente progressiva durante una successiva riesposizione al farmaco che può causare anche la morte del soggetto. Lo studio dell'allele MHC di classe I HLA-B*57:01, test di farmacogenomica ormai validato e attuabile anche nella routine per prevedere l'ipersensibilità all'abacavir, consente di ottenere un valore predittivo nei confronti di tale reazione identificando soggetti a basso rischio e soggetti ad alto rischio sulla base della presenza o meno di tale allele.

Nel presente lavoro si riporta uno studio prospettico su n. 96 pazienti con età compresa tra 18 e 71 anni, affetti da HIV, afferenti all'U.O.C. di Malattie Infettive della ASL di Taranto da novembre 2016 ad aprile 2018, sui quali, prima di iniziare il trattamento farmacologico con abacavir, è stato eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*57:01 per l'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare HSR e per valutare il valore predittivo negativo in pazienti con test negativo.



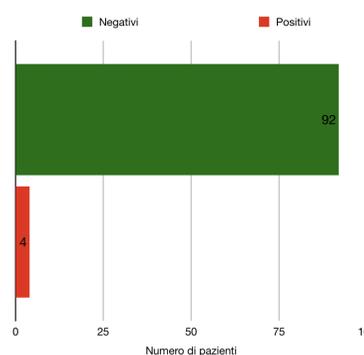
Materiali e Metodi

Il test HLA-B*57:01 Real Time (Nuclear Laser Medicine) si basa sull'isolamento del DNA genomico da campioni di sangue intero in provetta da 2ml con 0,2% di soluzione al 3% di EDTA e amplificazione Real Time con primer allele-specifici.

I risultati sono interpretati dal software dello strumento (ABI 7300-Applied) tramite la presenza di una curva di fluorescenza che interseca la curva di threshold.

Risultati

I pazienti risultati positivi al test sono stati n 4 su 96 (4,16%) e ad essi è stata riservata una diversa opzione terapeutica. Ai restanti 92 pazienti è stato somministrato un trattamento farmacologico con abacavir e sono stati seguiti per circa 6 settimane con attenta osservazione clinica per valutare l'eventuale insorgenza dei segni correlati con la reazione di ipersensibilità: nessun paziente ha mostrato reazioni cliniche avverse in seguito a tale terapia.



Conclusioni

I risultati ottenuti hanno dimostrato per il test genetico relativo all'individuazione dell'allele HLA-B*57:01 un valore predittivo negativo del 100% in quanto nessun paziente con un test negativo ha sviluppato la reazione di ipersensibilità in seguito a terapia con ABC e questo, in relazione all'osservazione clinica, ha permesso di ridurre la quota di diagnosi di HSR.

BIBLIOGRAFIA

- Dean L., *Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype*. 2015 Sep 1 [Updated 2018 Apr 18]. In: Pratt v, McLeod H, Dean I, et al, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center of Biotechnology Information (US); 2012-.
- Dello Russo C., Lisi L., Lofaro A., et al., *Novel sensitive, specific and rapid pharmacogenomic test for the prediction of abacavir hypersensitivity reaction: HLA-B*57:01 detection by real-time PCR*. Pharmacogenomics (2011) 12(4), 567-576.
- Joseph D., Kelly C., and Grace M., *HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity*. PLoS Curr. 2010 December 7; 2: RRN1203. Published online 2010 December 7.
- Stocchi L, Cascella R, Zampatti S, Pirazzoli A, Novelli G, Giardina E. *The Pharmacogenomic HLA Biomarker Associated to Adverse Abacavir Reactions: Comparative Analysis of Different Genotyping Methods*. Current Genomics. 2012;13: 314-320.
- Giardina E, Stocchi L, Foti Cuzzola V, Zampatti S, Gambardella S, Patrizi MP, et al. *A fluorescence-based sequence-specific primer PCR for the screening of HLA-B*57:01*. Electrophoresis. 2010;31: 3525-3530.
- Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al. *Abacavir hypersensitivity reaction: an update*. Ann Pharmacother 2008; 42:387-396.
- Lucas A, Nolan D, Mallal S. *HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity*. J Antimicrob Chemother 2007;59:591-593.
- Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina J-M, Lazzarin A, Cavassini M, et al. *An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe*. Pharmacogenet Genomics 2010;20:307-314.
- Frissen PH, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. *Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity*. AIDS 2001;15:289.