

# ABACAVIR-OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE

Belangrijke risico minimalisatie informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Raadpleeg de Samenvatting van Productkenmerken voor het voorschrijven

Dit educatieve materiaal wordt geleverd als onderdeel van het Risk Management Plan voor Aurobindo's abacavir-bevattende geneesmiddelen en is niet bedoeld als promotioneel middel



# Belangrijkste risico minimalisatie punten: Abacavir-overgevoeligheid (HSR)

- Abacavir wordt geassocieerd met een risico op overgevoelighedsreacties (HSR), gekenmerkt door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die wijzen op betrokkenheid van meerdere organen.
- Symptomen verschijnen meestal in de eerste 6 weken (mediane tijd tot aanvang 11 dagen) hoewel de reactie op elk moment tijdens de behandeling kan optreden.
- Het risico op optreden van abacavir-overgevoelighedsreacties is hoog voor patiënten met een positieve test voor het HLA-B\*5701-allel. Abacavir-overgevoelighedsreacties zijn echter met een lagere frequentie gemeld bij patiënten die dit allel niet dragen.
- De HLA-B\*5701-status van de patiënt moet altijd worden gedocumenteerd voordat de therapie wordt gestart.
- Abacavir mag nooit worden gestart bij patiënten met een positieve HLA-B\*5701 status, noch bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status die een vermoede abacavir-overgevoelighedsreactie op een eerder abacavir-bevattend middel hebben gehad.

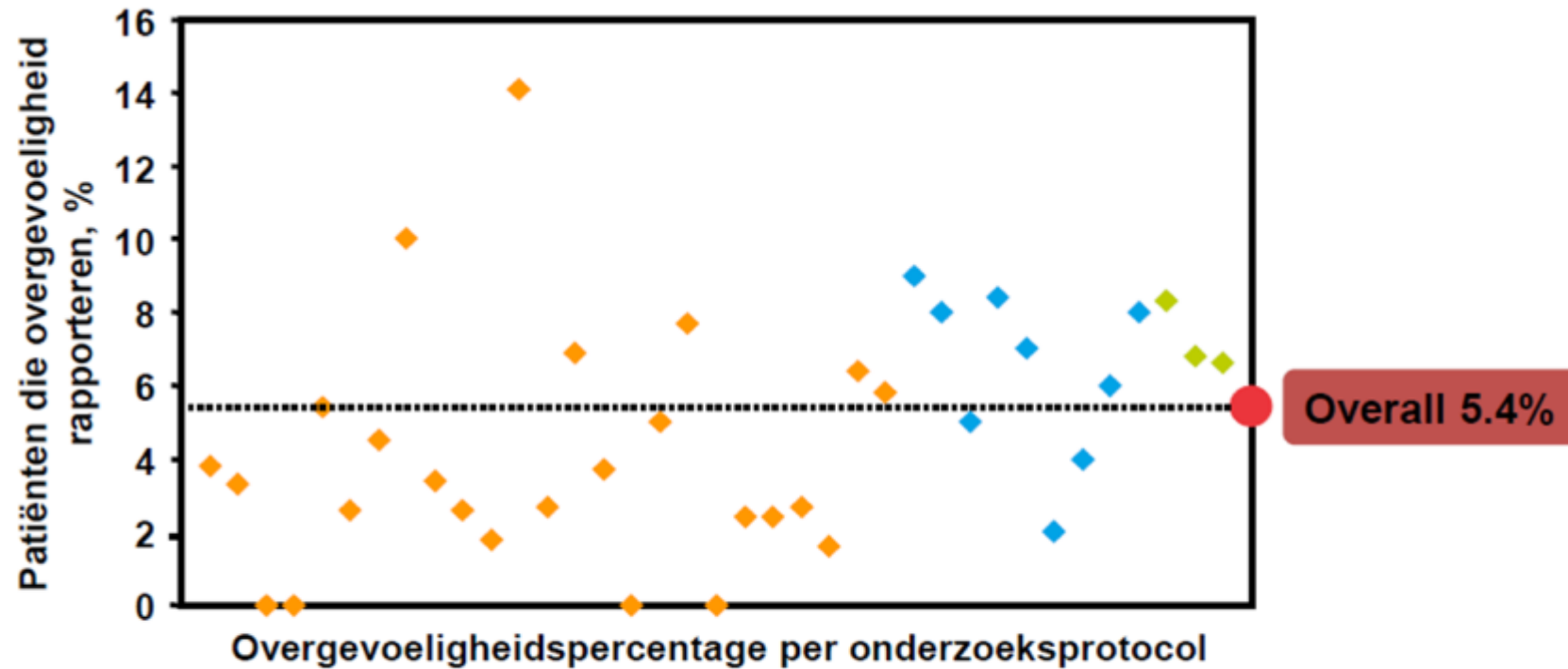
# DIAGNOSE VAN ABACAVIR- OVERGEVOELIGHEID

## Belangrijkste risico minimalisatie punten: Abacavir-overgevoeligheid (HSR) – vervolg

- Abacavir moet onmiddellijk worden gestopt, zelfs als er geen HLA-B\*5701-allel is, als er een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed. Vertraging in het stopzetten van de behandeling met abacavir na het optreden van overgevoeligheid kan een onmiddellijke en levensbedreigende reactie tot gevolg hebben.
- Na het stoppen met abacavir ten gevolge van een vermoede overgevoeligheidsreactie mag abacavir of enig ander product dat abacavir bevat nooit opnieuw worden gestart.
- Het herstarten van abacavir na een vermoede overgevoeligheidsreactie kan binnen enkele uren resulteren in een terugkeer van de symptomen, die gewoonlijk ernstiger zijn dan bij de eerste blootstelling, waaronder levensbedreigende hypotensie en overlijden.
- Om te voorkomen dat abacavir opnieuw wordt gestart, moeten patiënten die een verdenking op overgevoeligheidsreacties hebben gehad, worden geïnstrueerd over de resterende abacavir-bevattende tabletten te retourneren.

# Frequentie van Abacavir-overgevoeligheid door studie protocol

- trad op bij 5,4% van de patiënten in klinische onderzoeken (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 gepresenteerd op: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.

# Frequentie van vefa c YXY]^\_Y Abacavir- overgevoeligheid in [ YgY YWfXY [ YV ]bXYfXY \_ ]b]gW Y ghi X]Yg met Abacavir-bevattende fY[ ]a Yg

Studie	Abacavir		Zidovudine of indinavir	
	Totaal no.	HSR, n (%)	Totaal no.	HSR, n (%)
<b>CNA3005</b> <sup>1,2</sup>	268	19 (7%)	265	6 (2%)
<b>CNA30024</b> <sup>2,3</sup>	330	27 (8%)	325	10 (3%)
<b>ACTG A5095</b> <sup>4</sup>	382	37 (10%)	376	28 (7%)
<b>Totaal</b>	980	83 (8.5%)	966	44 (4.6%)

HSR, overgevoeligheidsreactie.

1. Brothers et al. Poster presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.

2. Hernandez et al. Abstract presented at: 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.

# Tijd tot \ Yh'cdf YXYb'j Ub' Abacavir-overgevoeligheid

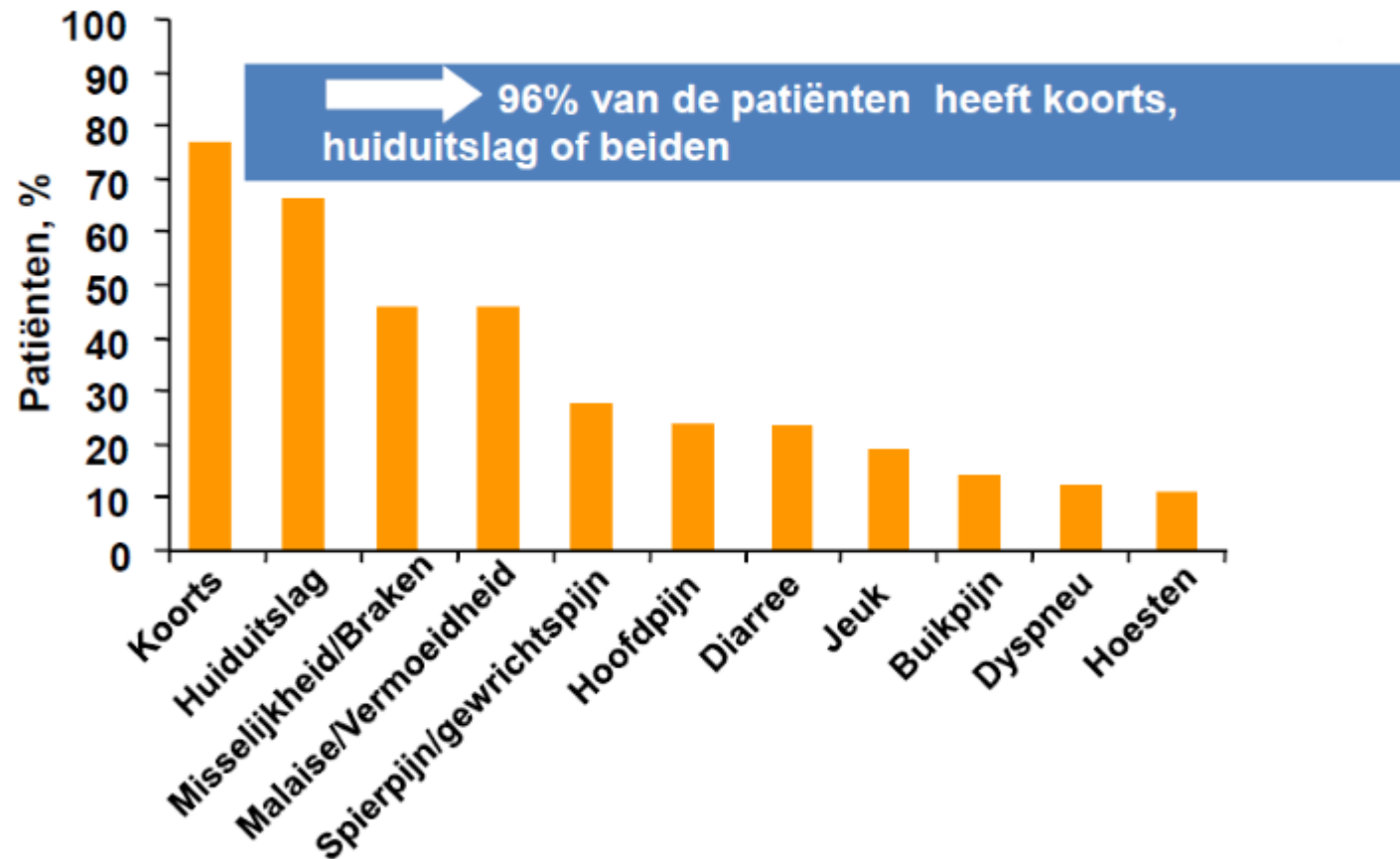
- De tijd tot het optreden werd geëvalueerd in onderzoeken die werden uitgevoerd vóór het tijdperk van prospectieve screening op overgevoeligheid voor Abacavir
- De mediane tijd tot aanvang in deze onderzoeken was 8 dagen<sup>1-3</sup>
- De meerderheid van de gemelde gevallen ( $\geq 90\%$ ) trad op binnen de eerste 6 weken na aanvang van de behandeling met Abacavir<sup>1,3</sup>
  - vertraagde aanvang (e.g.  $> 12$  weken) kwam weinig voor ( $\leq 6\%$ )

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

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

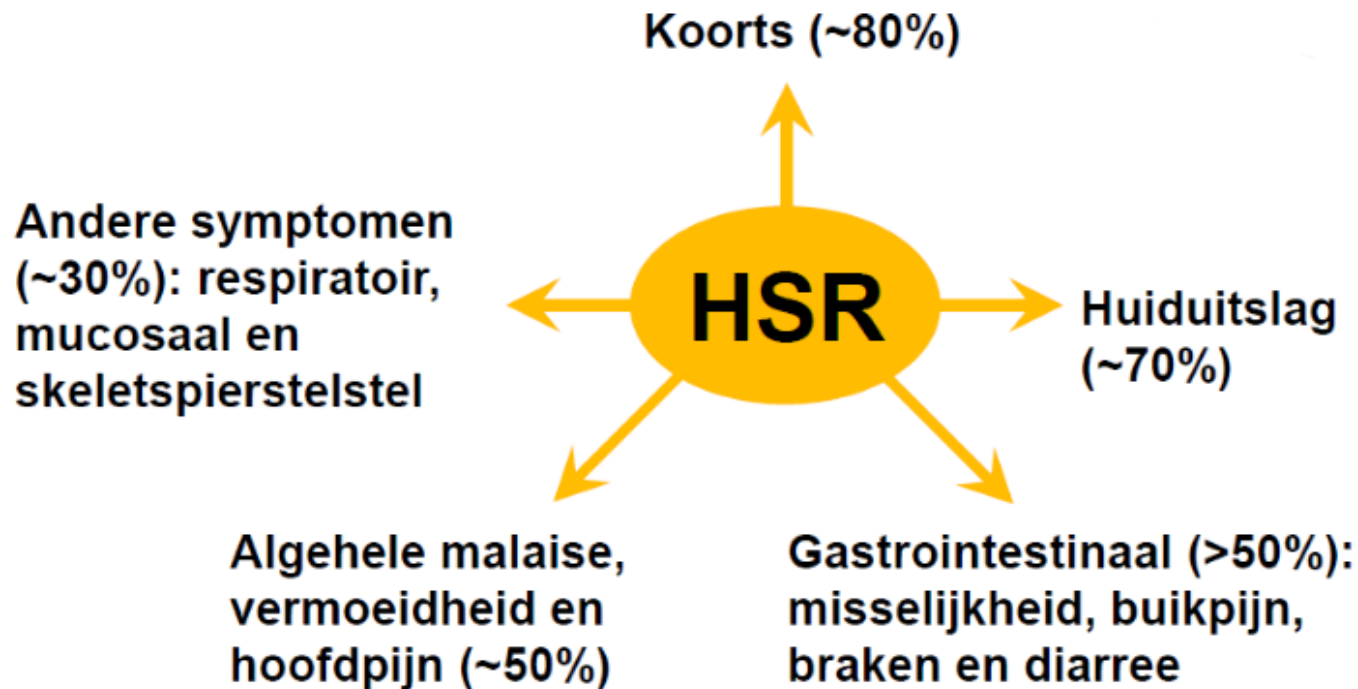
3. Saag et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1111-1118.

# Overgevoeligheidssymptomen gemeld met een frequentie $\geq 10\%$ (n=1803)





# Frequentie van belangrijke symptomen geassocieerd met overgevoeligheid

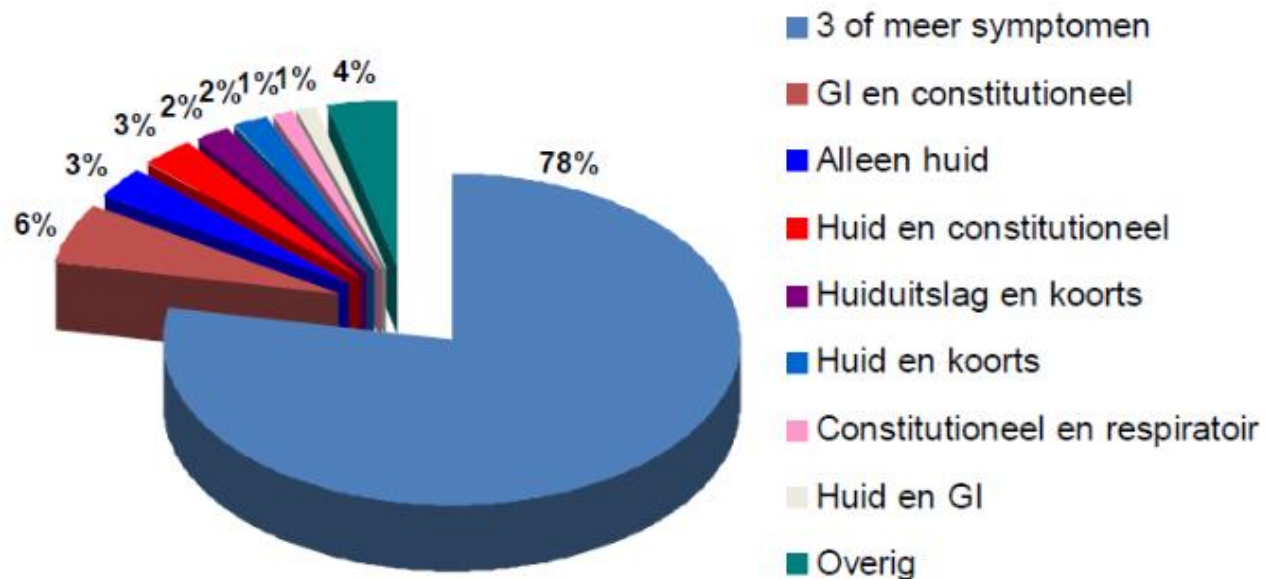


- De bovenstaande symptomen kunnen leiden tot een verkeerde diagnose van overgevoeligheid als luchtwegaandoening (longontsteking, bronchitis, faryngitis) of gastro-enteritis.
- De bovenstaande symptomen verslechteren bij voortgezette behandeling en kunnen levensbedreigend zijn.
- Symptomen verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van abacavir.

HSR, overgevoelighedsreactie.

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

# Frequentie van combinaties van Abacavir-overgevoeligheid symptomen in klinische onderzoeken (n=206)




- Meervoudige symptomen zijn kenmerkend voor de meeste gevallen van overgevoeligheid.

GI, gastro-intestinaal.

Hernandez et al. Abstract presented at: 15th International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand.

# Overgevoeligheidsreactie Waarschuwingskaart

- Patiënten moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts voor advies of zij moeten stoppen met het gebruik van Abacavir als:
    1. Ze huiduitslag ontwikkelen; OF
    2. Ze 1 of meer symptomen van minstens 2 van de volgende groepen ontwikkelen:
      - Koorts
      - Kortademigheid, keelpijn of hoest
      - Misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
      - Extreme vermoeidheid of pijn of algemeen ziek gevoel
- 

# Fysieke en laboratoriumbevindingen

## Fysieke bevindingen

Koorts

Huiduitslag: urticariaal, maculopapulair

Beschadigd slijmvlies (faryngitis, conjunctivitis)

Lymfadenopathie

## Mogelijke laboratoriumafwijkingen

Hematologisch: lymfopenie en trombocytopenie

Verhoogde leverenzymen (ASAT / ALAT)

Verhoogd serumcreatinine en creatininefosfokinase

Thorax Röntgenfoto normaal of diffuus bilateraal of lobulaire infiltraten

---

AST, aspartaat aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.  
Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.


# RISICOFACTOREN VOOR ABACAVIR- OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

# Farmacogenetische risicofactoren voor Abacavir-overgevoeligheid

- Het risico op het optreden van abacavir-overgevoelighedsreacties is hoog bij patiënten met een positief testresultaat op het HLA-B\*5701-allel<sup>1-2</sup>
- Prospectieve farmacogenetische screening op HLA-B\*5701 wordt gebruikt om patiënten met een hoog risico op overgevoeligheid voor Abacavir te identificeren
- Er zijn geen andere farmacogenetische markers gevonden die patiënten met een risico op overgevoeligheid van Abacavir bij alle etnische groepen en bij beide geslachten identificeren<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.

# Farmacogenetische risicofactoren voor Abacavir-overgevoeligheid (vervolg)

- HLA-B\*5701 is niet altijd aanwezig bij mensen die een vermoede Abacavir-overgevoeligheidsreactie hebben
  - Daarom kan het screenen van patiënten op de aanwezigheid van HLA-B\*5701 mogelijk niet iedereen die een overgevoeligheidsreactie zal ervaren op Abacavir voorspellen
  - Daarom blijft de klinische diagnose van een vermoede overgevoeligheid voor Abacavir de basis voor de klinische besluitvorming
  - HLA-B\*5701 screening op het risico op abacavir-overgevoeligheid mag nooit worden vervangen door passende klinische waakzaamheid en behandeling van de patiënten die Abacavir krijgen
- 

# Aanbevelingen voor HLA-B\*5701 screening

- Voordat een behandeling met Abacavir wordt gestart, moet screening op HLA-B\*5701 worden uitgevoerd.
- Screening wordt ook aanbevolen voorafgaand aan het herstarten van Abacavir bij patiënten met een onbekende HLA-B\*5701 status die eerder abacavir hebben verdragen.
- De HLA-B\*5701 status moet altijd worden gedocumenteerd voordat de therapie wordt gestart.
- Abacavir mag niet worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat zij drager zijn van het HLA-B\*5701-allel, noch bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701-status die eerder een vermoede abacavir-overgevoeligheidsreactie hadden op een abacavir bevattend middel.



## Aanbevelingen voor HLA-B\*5701 screening (vervolg)

- Bij HLA-B\*5701-negatieve patiënten blijft klinische waakzaamheid essentieel om elke abacavir-overgevoeligheid in het vroegste stadium te detecteren
- Zelfs in afwezigheid van het HLA-B\*5701-allel is het belangrijk om abacavir permanent te staken en niet opnieuw met abacavir te starten als een overgevoeligheidsreactie om klinische redenen niet kan worden uitgesloten vanwege de mogelijkheid van een ernstige of zelfs fatale reactie.
- Resultaten van farmacogenetische testen voor het risico op abacavir-overgevoeligheid mogen nooit worden gebruikt ter ondersteuning van een beslissing over het herstarten van geneesmiddelen na een vermoede overgevoeligheidsreactie
- HLA-B\*5701 testen mogen niet als diagnostische test worden gebruikt nadat een patiënt met de behandeling met abacavir is gestart

# BEHANDELING VAN ABACAVIR- OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE

# Diagnose en behandeling van Abacavir-overgevoeligheid: Samenvatting


- Komt voor bij ongeveer 5% van de patiënten (zie dia 7)
- Symptomen kunnen op elk moment tijdens de behandeling met abacavir optreden, maar treden meestal binnen de eerste 6 weken van de behandeling op
- Symptomen worden ernstiger bij voortgezette behandeling met abacavir
- Betrokken bij meerdere systemen: veel voorkomende symptomen zijn koorts, huiduitslag, gastro-intestinale klachten, malaise en luchtwegklachten, *maar*, ...
  - Geen enkel individueel symptoom is altijd aanwezig
- Symptomen verbeteren **meestal** na bij stopzetting van abacavir

**Hervatting van het gebruik kan resulteren in een snellere en hevigere reactie, die fataal kan zijn. Hervatting van het gebruik is gecontra-indiceerd**


**Als een acute ziekte niet kan worden onderscheiden van een overgevoeligheidsreactie, stop dan met abacavir**

# Klinische behandeling van Abacavir

## Overgevoeligheid

- Overgevoeligheidsreacties treden meestal op binnen de eerste zes weken na aanvang van de behandeling met abacavir, hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen optreden.
  - Ongeacht de HLA-B\*5701-status **MOETEN** patiënten bij wie een overgevoeligheidsreactie is gediagnosticeerd onmiddellijk stoppen met abacavir.
  - Vertraging bij het stoppen met de behandeling met abacavir na het optreden van overgevoeligheid kan een onmiddellijke en levensbedreigende reactie tot gevolg hebben.
  - Abacavir of een abacavir-bevattend geneesmiddel **MAG NOOIT** opnieuw worden gestart bij patiënten die zijn gestopt met de behandeling als gevolg van een overgevoeligheidsreactie.
- 

# Klinische behandeling van Abacavir-overgevoeligheid – vervolg

- Herstarten van de behandeling met abacavir na een overgevoeligheidsreactie resulteert in een onmiddellijke terugkeer van de symptomen binnen enkele uren. Deze hernieuwde reactie is gewoonlijk ernstiger dan de eerste, en kan leiden tot levensbedreigende hypotensie en overlijden.
  - Abacavir moet permanent worden gestaakt als overgevoeligheid niet kan worden uitgesloten.
  - Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben ervaren, moeten worden gevraagd om het resterende geneesmiddel te retourneren.
- 

# Klinische behandeling van Abacavir-overgevoeligheid: Herstarten van Abacavir

- Als de behandeling met abacavir wordt gestopt vanwege vermoede of bevestigde overgevoeligheidsreactie
  - mag het niet opnieuw worden gestart, ongeacht de HLA-B\*5701-status van een patiënt
- Als de behandeling met abacavir wordt stopgezet om andere redenen dan de vermoede overgevoeligheidsreactie
  - wordt screening op dragerschap van het HLA B\*5701-allel aanbevolen voordat de abacavir opnieuw wordt gestart bij patiënten met een onbekende HLA-B\*5701-status die eerder abacavir hebben verdragen.

**Abacavir mag nooit opnieuw worden gestart bij patiënten met een positief testresultaat op het HLA-B\*5701-allel.**

- In zeldzame gevallen hebben patiënten bij wie abacavir is stopgezet om andere redenen dan overgevoeligheidsreacties ook levensbedreigende reacties ervaren binnen enkele uren na het herstarten van de behandeling met

abacavir. Het herstarten van abacavir bij dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd in een omgeving waar medische hulp direct beschikbaar is.

# Vermijden van ernstige morbiditeit en mortaliteit

- Doorgaan met dosering in de aanwezigheid van een overgevoeligheidsreactie → verergering van de symptomen
- Het hervatten van een abacavir-bevattend middel nadat de patiënt een overgevoeligheidsreactie heeft gehad → meer ernstige, mogelijk levensbedreigende situaties, waaronder hypotensie en overlijden

**HERSTARTEN IS GECONTRA-INDICEERD**






## Begeleiding van de patiënt


- Patiënten moeten bewust worden gemaakt van de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie op abacavir die kan resulteren in een levensbedreigende reactie of overlijden en dat het risico op een overgevoeligheidsreactie verhoogd is als ze HLA-B\*5701 positief zijn.
- Patiënten moeten ook worden geïnformeerd dat een negatieve HLA-B\*5701-patiënt ook een overgevoeligheidsreactie van abacavir kan ervaren. Daarom **MOET ELKE** patiënt die tekenen of symptomen ontwikkelt die consistent zijn met een mogelijke overgevoeligheidsreactie op abacavir, **ONMIDDELLIJK CONTACT OPNEMEN MET HUN ARTS**
- Patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir dienen eraan te worden herinnerd dat zij nooit meer abacavir/lamivudine of enig ander abacavir-bevattend geneesmiddel mogen gebruiken, ongeacht hun HLA-B\*5701-status.

## Begeleiding van de patiënt – vervolg

- Een plan hebben om te communiceren in het geval van een reactie
  - Om te voorkomen dat abacavir opnieuw gestart wordt, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben ondervonden, worden gevraagd om de resterende abacavir-tabletten of de orale oplossing terug te brengen naar de apotheek
  - Patiënten die gestopt zijn met abacavir, om welke reden dan ook, en met name vanwege mogelijke bijwerkingen of ziekte, moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts vóór het opnieuw starten.
  - Elke patiënt moet eraan worden herinnerd de bijsluiter in de abacavir verpakking te lezen. Ze moeten worden herinnerd aan het belang van het verwijderen van de waarschuwingskaart in de verpakking en deze altijd bij zich te houden.
- 

# HLA-B\*5701 TESTEN

## Wat is de HLA-B\*5701 test?

- Mensen met het HLA-B\*5701-allel lopen een hoger risico op een overgevoeligheidsreactie dan mensen die deze farmacogenetische marker niet hebben
  - De eenmalige HLA-B\*5701-test identificeert mensen met een hoog risico op deze ernstige allergische reactie
- 

# Screeningsmethoden voor HLA-B\*5701

- De gouden standaarden voor HLA-B\*5701-screening zijn sequentie-gebaseerde genotypering en polymerase kettingreactie-sequencing van specifieke oligonucleotide probes
- Bloed- of speekselmonsters worden verzameld en getest op genetische sequenties die coderen voor het HLA-B\*5701-allel

Ma et al. *PLoS Curr.* 2010;2:RRN1203.



# Wat betekenen de HLA-B\*5701 testresultaten?

Testresultaat	Betekenis	Opmerking
Negatief	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënt heeft een lager risico op het ontwikkelen van een allergische reactie op abacavir dan iemand die positief getest is op HLA-B*5701</li><li>• Patiënt kan een geschikte kandidaat zijn voor een abacavir-bevattend middel</li></ul>	Patiënten kunnen nog steeds een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen en moeten contact opnemen met hun arts als de patiënt een dergelijke reactie vermoedt
Positief	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënt heeft een hoger risico op het ontwikkelen van een allergische reactie op abacavir dan iemand die negatief getest is op HLA-B*5701</li><li>• Abacavir mag nooit worden gestart bij patiënten met een positieve HLA-B*5701 status</li></ul>	

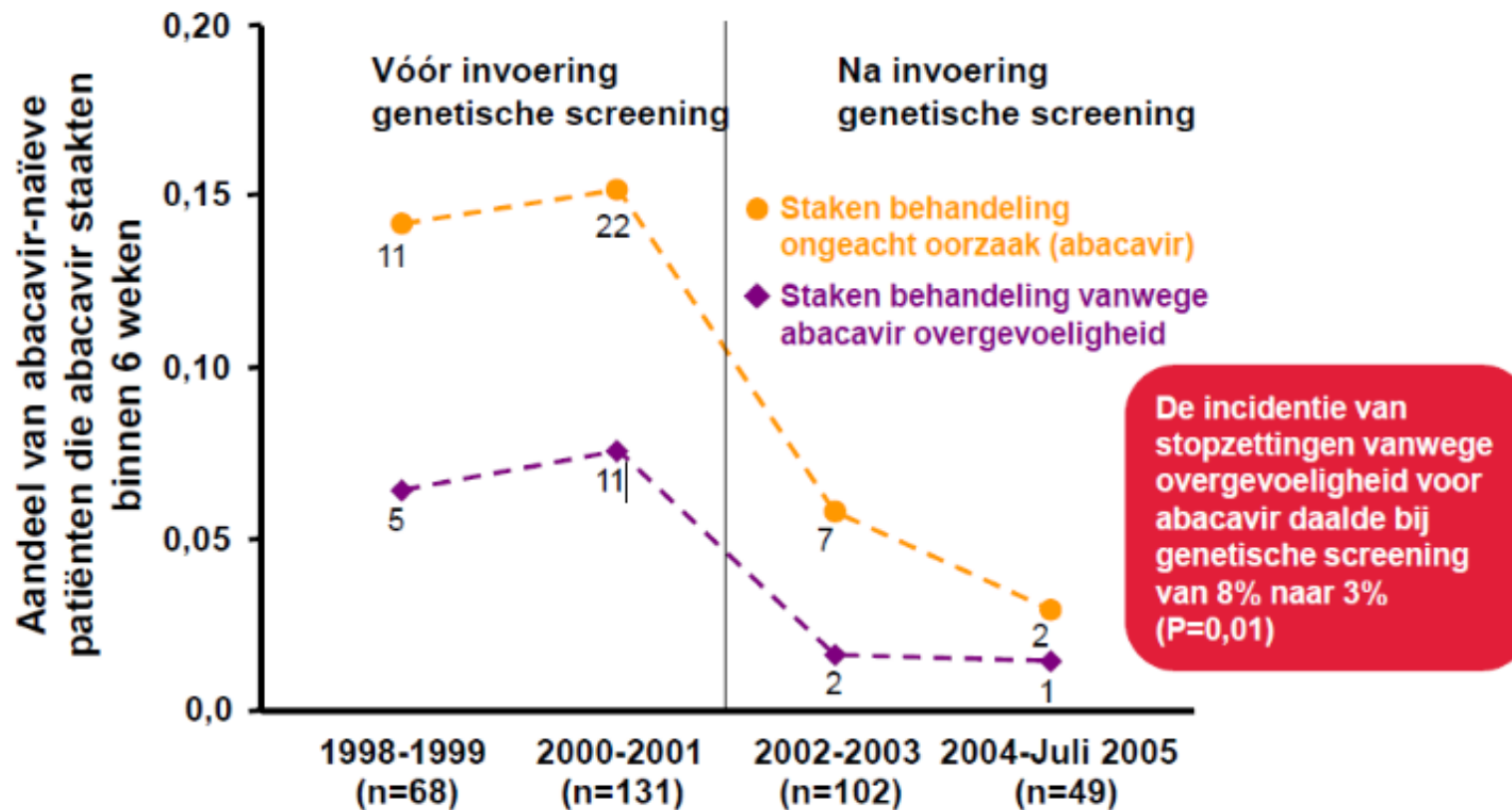
---

# HLA-B\*5701 screening voor risico op Abacavir-overgevoeligheid

- Het primaire doel van HLA-B\*5701-screening is het verminderen van de incidentie van het abacavir-overgevoeligheidssyndroom
- Gegevens van de West-Australische Cohort suggereerden dat HLA-B\*5701-screening een effectieve en haalbare manier was om de incidentie van abacavir-overgevoeligheidsreactie te verminderen<sup>1</sup>
- Routine prospectieve farmacogenetische testen resulteerden in een duidelijke vermindering van de abacavir-overgevoeligheid<sup>2</sup>
  - Na verloop van tijd nam de over-diagnose van overgevoeligheid van abacavir door een ander geneesmiddel of een gelijktijdige ziekte af

1. Mallal et al. *Lancet*. 2002;359:727-732. 2. Rauch et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:99-102.


# Daling van vroege stopzetting van Abacavir na Introductie van prospectieve genetische screening



Rauch et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102. Figure adapted from Rauch et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):99-102. With permission.



# Prospectieve screening op Abacavir-overgevoeligheid

- Nadat de gegevens uit West-Australië waren waargenomen, introduceerden sommige behandelcentra HLA-B\*5701-screening op abacavir-overgevoeligheid
  - Er was echter nog steeds een vereiste om HLA-B\*5701-screening te valideren in een volledig uitgeruste, prospectieve klinische studie
  - De rol van het HLA-B\*5701-allel als voorspellende marker voor abacavir-overgevoeligheid werd daarom geëvalueerd in het PREDICT-1-onderzoek
  - Daarnaast werden ondersteunende gegevens verstrekt door een retrospectieve studie (SHAPE) uitgevoerd in de Verenigde Staten
- 

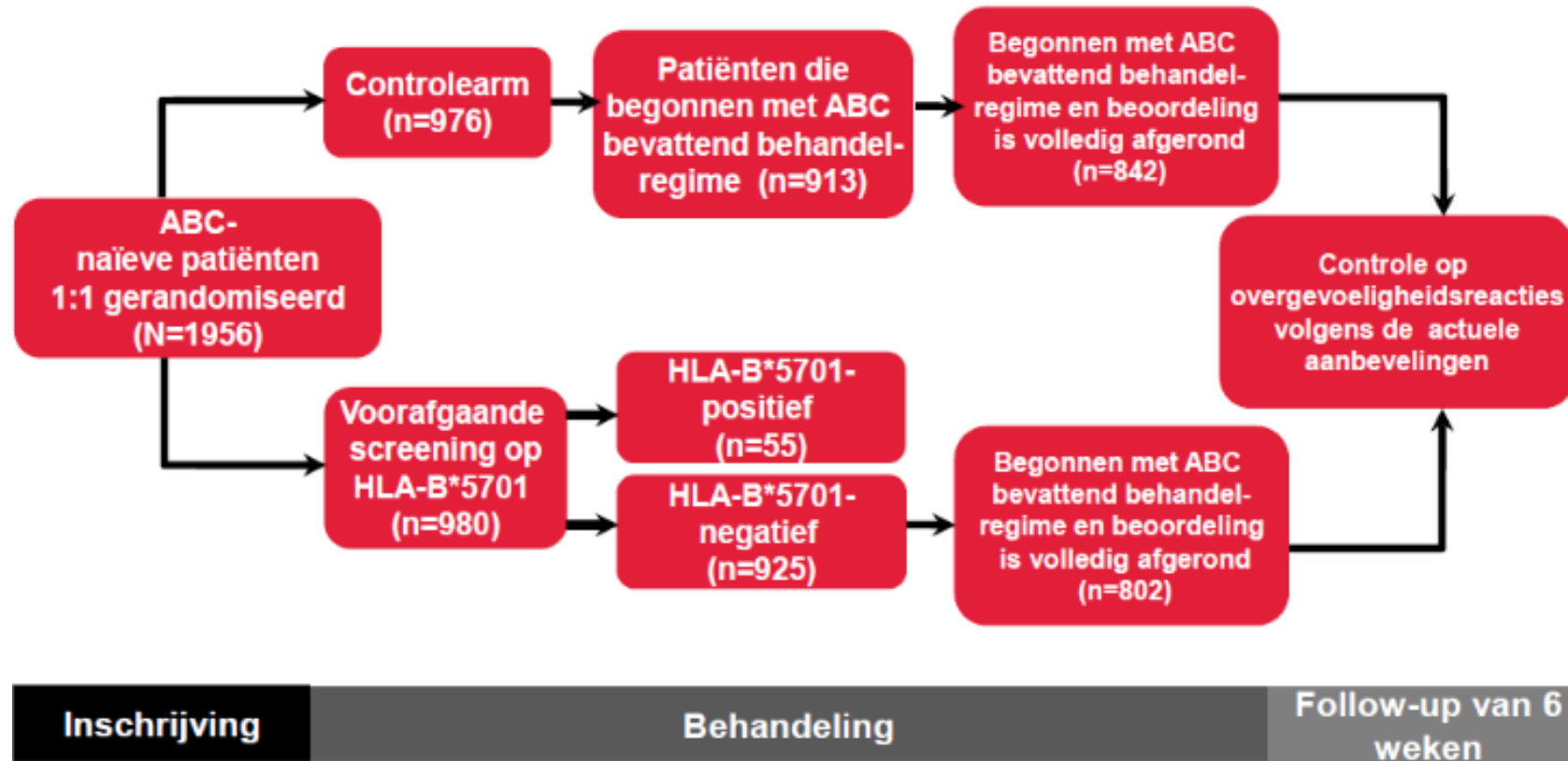
# PREDICT-1: Studie doelstellingen

- Om te bepalen of prospectieve screening op HLA-B\*5701, vóór de behandeling met abacavir, resulteerde in
  - een significant lagere incidentie van klinisch vermoede overgevoeligheid voor abacavir
  - een significant lagere incidentie van immunologisch bevestigde overgevoeligheid voor abacavir, zoals vastgesteld door epicutane huidpleistertesten

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



# PREDICT-1: de onderzoeksopzet



ABC, abacavir; HSR, overgevoelighedsreactie.  
Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.

# PREDICT-1: Demografische kenmerken

	Prospectieve Screening <sup>a</sup> ITT (EV1) (n=803)	Controle ITT (EV1) (n=847)
Man, n (%)	595 (74)	602 (71)
Vrouw, n (%)	208 (26)	245 (29)
Gemiddelde leeftijd, y (range)	42 (18-77)	42 (18-76)
Zelf-opgegeven ras, n (%) <sup>b</sup>		
Blank: Blank / Kaukasische / Europese afkomst	665 (83)	702 (83)
Afro-Amerikaans / Afrikaanse afkomst	96 (12)	96 (11)
Blank: Arabisch /Noord Afrikaanse afkomst	12 (2)	13 (2)
Amerikaans Indiase of Alaskaanse native	8 (1)	10 (1)
Gemengd ras	7 (1)	11 (1)
Andere <sup>c</sup>	14 (2)	15 (2)
Antiretroviraal naief, n (%)	147 (18)	149 (18)
Antiretroviral ervaren, n (%)	656 (82)	698 (82)

ITT (EV1), intention-to-treat evalueerbare populatie.

<sup>a</sup> HLA-B\*5701-negatief.

<sup>b</sup> Eén patiënt in de prospectieve arm voor het screenen van farmacogenetica verzuimde informatie over ras te verstrekken.

<sup>c</sup> Andere omvat alle ras categorieën met <1% van de patiënten in beide studie-armen (dwz Zuidoost-Aziatische afkomst, Oost-Aziatische afkomst, Centraal / Zuid-Aziatische afkomst, inheemse Hawaïaanse of andere Pacifische eilandbewoner, en blank gemengd ras.

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

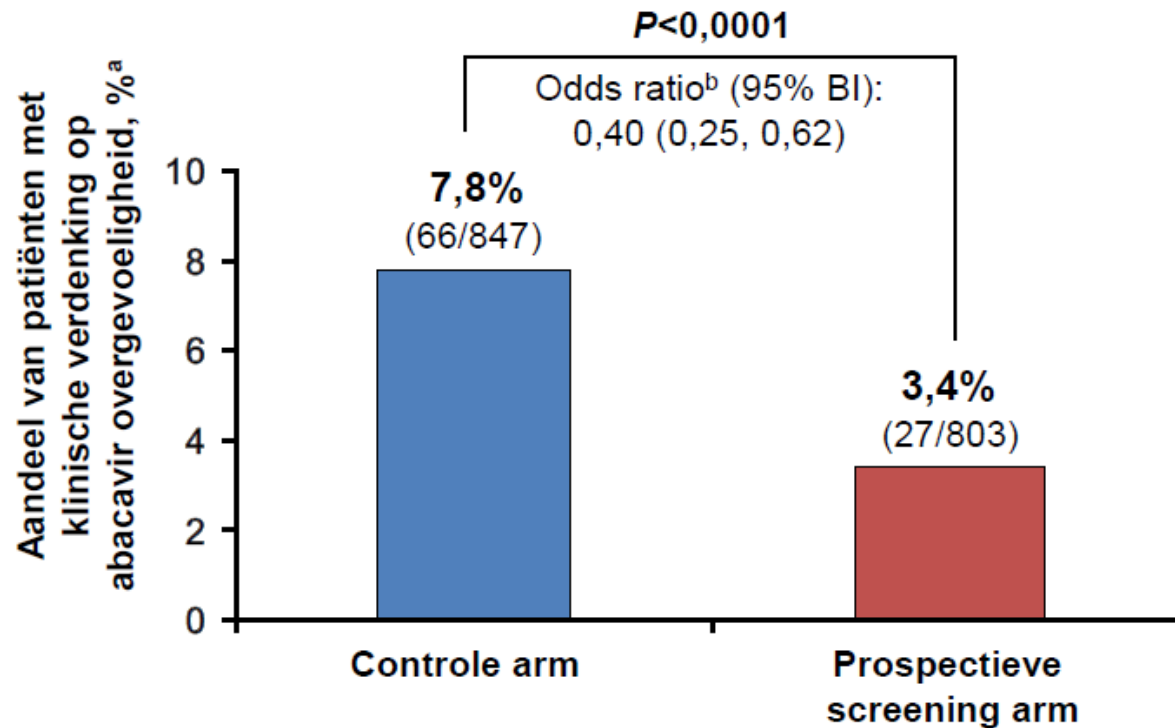
## PREDICT-1: HLA-B\*5701 status naar ras

- Incidentie van een HLA-B\*5701-positieve screen in de blanke populatie was 106/1650 (6%), terwijl de incidentie in de Afro-Amerikaans / Afrikaanse afkomst groep 1/232 was (<1%)
- Geen enkele andere ras categorie werd gemeld door meer dan 1% van de patiënten in de HLA-B\*5701-positieve of -negatieve groepen, dus er kunnen geen conclusies worden getrokken

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



# PREDICT-1: Incidentie van klinische verdenking op Abacavir-overgevoeligheid



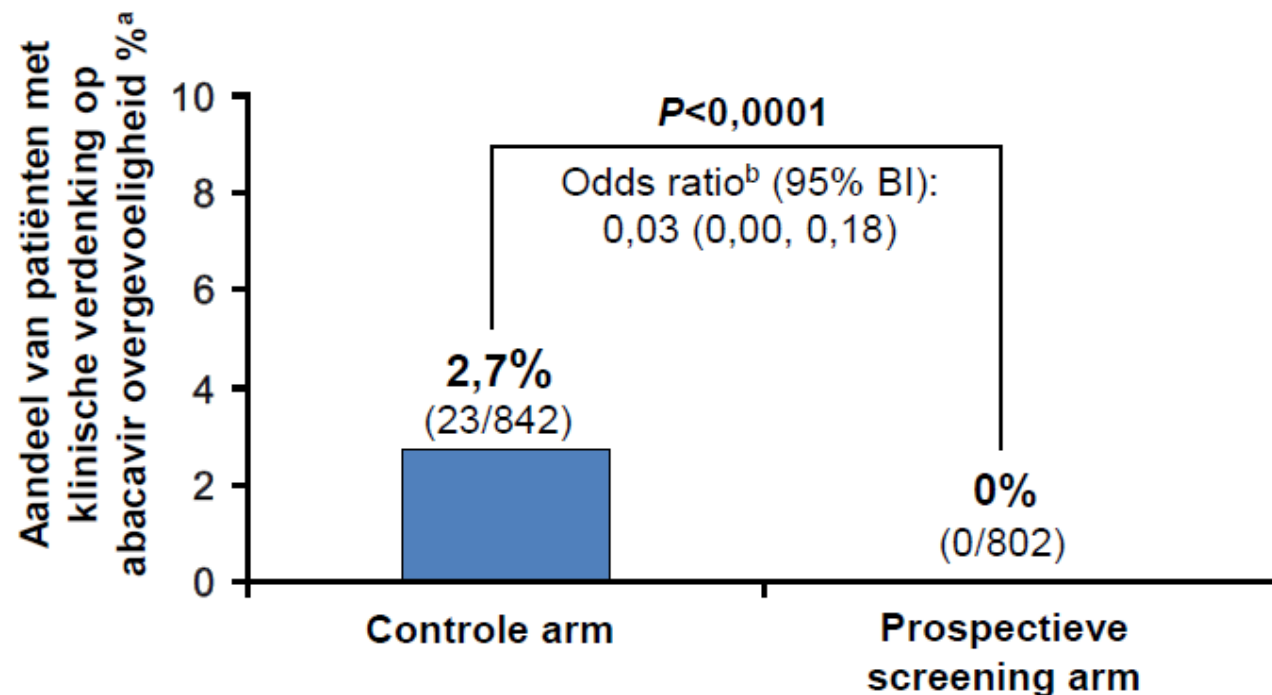
HSR, overgevoelighedsreactie.

<sup>a</sup> Intention-to-treat evalueerbare populatie.

<sup>b</sup> Prospectieve screen versus controle aangepast voor de feitelijke strata van ras, ART status, introductie van NNRTI, en gelijktijdig PI gebruik.

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

# PREDICT-1: Incidentie van immunologisch bevestigde Abacavir-overgevoeligheid



HSR, overgevoelighedsreactie.

<sup>a</sup> Intention-to-treat evalueerbare populatie.

<sup>b</sup> Prospectieve screen versus controle aangepast voor de feitelijke strata van ras, ART status, introductie van NNRTI, en gelijktijdig PI gebruik.

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

# PREDICT-1: Verband tussen HLA-B\*5701 status en huidpleistertest resultaten

- In de controlearm van de studie waren 30 patiënten met een klinisch vermoede abacavir-overgevoelighedsreactie ook HLA-B\*5701 positief bij latere testen
- Hiervan hadden 23 een positieve huidpleistertest, maar 6 patiënten hadden een negatief resultaat op de huidpleistertest (de overige patiënt onderging geen huidpleistertest)

**Deze gegevens benadrukken dat de huidpleistertest niet moet worden gebruikt als klinisch hulpmiddel voor diagnose of om herbehandeling met abacavir te rechtvaardigen**

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



# PREDICT-1: Conclusies

- In PREDICT-1, prospectieve HLA-B\*5701 screening en vermijden van abacavir therapie bij patiënten met een positief testresultaat
  - reduceerde de incidentie van een klinisch vermoede abacavir-overgevoelighedsreactie sterk en significant
  - elimineerde de incidentie van huidpleistertest–bevestigde abacavir-overgevoelighedsreactie volledig
- HLA-B\*5701–positieve patiënten hadden waarschijnlijk een vermoede klinische diagnose van abacavir-overgevoelighedsreactie
- HLA-B\*5701–negatieve patiënten hadden waarschijnlijk geen klinische diagnose van abacavir-overgevoelighedsreactie

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

# SHAPE: De aanleiding van het onderzoek

- Verschillende studies hebben gesuggereerd dat HLA-B\*5701 sterk geassocieerd is met abacavir-overgevoeligheid bij blanken
- De lage gevoeligheid van deze marker bij zwarte patiënten kan verband houden met het gebruik van enkel klinische gegevens om de overgevoeligheid van abacavir te bepalen<sup>1</sup>
- SHAPE was een retrospectieve case-control studie om de gevoeligheid van HLA-B\*5701 bij zowel blanke als zwarte patiënten te schatten, met behulp van huidpleistertesten om de klinische diagnose van abacavir-overgevoeligheid aan te vullen<sup>2</sup>

1. Hughes et al. *Pharmacogenomics*. 2004;5:203-211. 2. Saag et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118.

# SHAPE: Inclusiecriteria

- Patiënten hadden retrospectief een vastgesteld klinisch vermoeden van abacavir-overgevoeligheid
  - Gedocumenteerd gebruik van abacavir en overgevoeligheidsvoorval
    - Binnen 6 weken na aanvang van de behandeling
    - Symptomen in  $\geq 2$ -categorieën (uitslag, koorts, gastro-intestinaal, constitutioneel)
    - Verbetering of verdwijning na stopzetting van abacavir
  - HLA-B\*5701 bepaling en abacavir huidpleistertesten
- Controles
  - Retrospectief geïdentificeerd zonder bewijs van abacavir-overgevoeligheid na  $\geq 12$  weken abacavir gebruik
  - Farmacogenetisch bloedmonster en toestemming verzameld als onderdeel van een eerdere studie
  - Geen huidpleistertesten ondergaan

## SHAPE: Demografische kenmerken

	Huidpleistertest- positieve overgevoeligheids- reactie		Klinisch vermoede overgevoeligheids- reactie		Controles	
	Blank (n=42)	Zwart (n=5)	Blank (n=130)	Zwart (n=69)	Blank (n=202)	Zwart (n=206)
Gemiddelde leeftijd, jaar (range)	44 (23-57)	47 (32-57)	45 (22-73)	45 (22-76)	41 (19-72)	41 (19-73)
Geslacht, n (%)						
Man	38 (90)	5 (100)	106 (82)	41 (59)	187 (93)	146 (71)
Vrouw	4 (10)	0	24 (18)	28 (41)	15 (7)	60 (29)

# SHAPE: Resultaten

	Blanke patiënten			Controles (n=202)
	HP-positief HSR (n=42)	HP-negatief HSR (n=85) <sup>a</sup>	Alle HSR (n=130) <sup>a</sup>	
HLA-B*5701 positief, n	42	15	57	8
HLA-B*5701 negatief, n	0	69	72	194
Gevoeligheid (95% CI)	1.0(0.92, 1.00)	—	0.44 (0.35, 0.53)	—
Specificiteit (95% CI)	—	—	—	0.96 (0.92, 0.98)
	Zwarte patiënten			Controles (n=206)
	HP-positief HSR (n=5)	HP-negatief HSR (n=63)	Alle HSR (n=69) <sup>b</sup>	
HLA-B*5701 positief, n	5	5	10	2
HLA-B*5701 negatief, n	0	58	59	204
Gevoeligheid (95% CI)	1.0 (0.48, 1.00)	—	0.14 (0.07, 0.25)	—
Specificiteit (95% CI)	—	—	—	0.99 (0.97, 1.00)

- Immunologisch bevestigde gevallen van overgevoeligheid (HP+) odds ratio = 1945 [110, 334352; bank]; 900 [38, 21045; zwart]
- Alle klinisch vermoede gevallen van overgevoeligheid odds ratio = 19 [8, 48; blank]; 17 [3, 164; zwart]

HSR, overgevoeligheidsreactie; SPT, huidpleistertest.<sup>a</sup> 1 patiënt had geen HLA-B\*5701 resultaat; 3 subjects hadden geen resultaten voor huidpleistertesten.  
<sup>b</sup> 1 patiënt had een onbekende huidpleistertest. Saag et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1111-1118.

## SHAPE: Conclusies

- In deze studie was de gevoeligheid van HLA-B\*5701 bij blanke en zwarte patiënten met huidpleistertest-bevestigde overgevoeligheid voor abacavir 100%
- Lagere gevoeligheid van HLA-B\*5701-screening werd waargenomen wanneer abacavir-overgevoeligheid werd gedefinieerd door enkel klinische diagnose
- Niet alle HLA-B\*5701-positieve patiënten hadden een positief resultaat op de huidpleistertest
- Gegevens uit deze retrospectieve studie suggereren dat prospectieve HLA-B\*5701-screening de overgevoeligheidsgraad van abacavir bij blanke en zwarte patiënten kan verlagen
- De aanwezigheid van het HLA-B\*5701-allel is geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht het ras

# Overzicht van resultaten van PREDICT-1 en SHAPE studies

- De aanwezigheid van het HLA-B\*5701-allel hangt samen met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht het ras
- Screening op HLA-B\*5701 vóór de start van de behandeling met abacavir kan patiënten identificeren met een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie
- Vermijden van de behandeling met abacavir bij patiënten met het HLA-B\*5701-allel bleek de incidentie van klinisch gediagnosticeerde gevallen van overgevoeligheid aanzienlijk te verminderen
  - HLA-B\*5701-negatieve patiënten zullen waarschijnlijk geen overgevoeligheidsreactie op abacavir krijgen
  - HLA-B\*5701-positieve patiënten zullen waarschijnlijk een overgevoeligheidsreactie op abacavir krijgen

# ARIES: Eerste grote, open-label prospectieve studie met HLA-B\*5701 screening

- Deze studie in patiënten die met abacavir-therapie begonnen, sloot HLA-B\*5701-positieve individuen van deelname uit
- De mate van abacavir-overgevoelighedsreactie onder HLA-B\*5701-negatieve patiënten (N = 517) werd beoordeeld
- Na 30 weken werden 4 patiënten (0,8%) gediagnosticeerd met een klinisch vermoede abacavir-overgevoelighedsreactie

**In deze studie waren de overgevoelighedspercentages van abacavir aanzienlijk lager na implementatie van *HLA-B\*5701* screening in vergelijking met historische onderzoeken zonder prospectieve screening in deze diverse patiëntenpopulatie**




# HLA-B\*5701: Wie moet worden getest?

- Degenen die moeten worden getest omvatten
  - Mensen bij wie nog geen HIV-behandeling is gestart en **die een behandeling met een abacavir-bevattend middel gaan krijgen.**
  - Mensen bij wie een HIV-behandeling is gestart maar nog nooit een abacavir-behandeling hebben ondergaan, maar **die nu gaan starten met behandeling met abacavir.**
  - Personen met een onbekende HLA-B\*5701-status die gestopt zijn met een abacavir-bevattend middel en die opnieuw gaan starten met een behandeling met een abacavir-bevattend middel

**Mensen die zijn gediagnosticeerd met een abacavir-overgevoeligheidsreactie mogen geen abacavir krijgen.**

**HLA-B\*5701-testen zijn voor deze mensen niet nodig**

# Beperkingen van huidpleistertesten

- Huidpleistertesten kunnen niet worden gebruikt voor screening van patiënten die niet eerder abacavir hebben gekregen
  - Ongeacht de uitkomst van een huidpleistertest, moeten patiënten stoppen met de behandeling met abacavir als klinische overgevoeligheid wordt vermoed
  - Resultaten van huidpleistertesten mogen **nooit** worden gebruikt om het herstarten van abacavir in de gebruikelijke klinische setting te ondersteunen
  - Huidpleistertesten mogen **nooit** een klinische diagnose van abacavir-overgevoeligheid veranderen
- 

# Samenvatting

- De eenmalige HLA-B\*5701-test
  - Helpt bij het identificeren van patiënten met een hoger risico op een ernstige allergische reactie op abacavir
- Als de HLA-B\*5701-status van de patiënt onzeker is, moet de patiënt worden gescreend
  - Deze eenvoudige bloedtest kan helpen bepalen of een abacavir-bevattend middel geschikt is
- HLA-B\*5701-screening op het risico op abacavir-overgevoelighedsreacties mag nooit worden vervangen door passende klinische waakzaamheid en patiëntmanagement bij patiënten die abacavir krijgen
  - Klinische diagnose van vermoede abacavir-overgevoelighedsreacties blijft de basis voor klinische besluitvorming

# OVERGEVOELIGHEID CASE STUDIES

# Presentatie casus 1

- Een 46-jarige vrouw, nieuw gediagnosticeerd met een HIV-infectie, startte de therapie met abacavir, lamivudine en efavirenz
  - HLA-B\*5701 status onbekend
- Op dag 8 van de therapie merkte haar arts een lichte jeukende huiduitslag op haar nek en romp op
  - De patiënt was koortsvrij, had geen gastro-intestinale symptomen en voelde zich goed
  - Ze had geen spier- of gewrichtspijn, ademhalingsymptomen of gevoeligheid of zwelling van de lymfeklieren
  - Ze had geen andere medicijnen gebruikt
- Differentiële diagnoses omvatten
  - Een reactie op efavirenz
  - Abacavir-overgevoeligheid
  - Immune reconstitutie syndroom

# Presentatie casus 1 (vervolg)

- Werkwijze
  - Patiënt heeft een enkel mild symptoom, dus houd de resolutie of progressie nauwlettend in de gaten voordat u een beslissing neemt
    - Beoordeel symptomen van overgevoeligheid
    - Instrueer de patiënt om alle medicijnen voort te zetten en onmiddellijk contact op te nemen met de arts als zich andere symptomen ontwikkelen
    - Evalueer patiënt na 24 uur opnieuw
- Follow-up
  - Patiënt vervolgde alle medicijnen
  - Huiduitslag verbeterde de volgende 4 dagen zonder verdere symptomen
- Conclusie
  - Patiënt had een voorbijgaande efavirenz-gerelateerde huiduitslag (d.w.z. geen overgevoeligheidsreactie)

# Presentatie casus 1: Alternatief scenario

- Na 3 dagen eerder de huiduitslag te hebben opgemerkt, stopte de patiënt alle medicijnen; de huiduitslag is sindsdien verdwenen
- Werkwijze
  - Permanent stoppen met abacavir: hoewel de reactie een efavirenz-uitslag kan zijn, is het niet langer mogelijk om, door het stoppen van alle geneesmiddelen, een andere abacavir-overgevoeligheidsreactie op een andere manier te diagnosticeren zonder de patiënt bloot te stellen aan het risico op hernieuwde blootstelling.

# Presentatie casus 1: Samenvatting

- Een enkel symptoom is niet voldoende voor een diagnose van overgevoeligheid
  - **Geneesmiddelonderbreking na een enkel symptoom moet worden vermeden**
    - Verdwijning van het symptoom zonder geneesmiddelen maakt een differentiële diagnose onmogelijk
  - Als abacavir echter wordt onderbroken, **mag het niet opnieuw worden gestart**
    - Verdwijning van een symptoom kan de afgebroken evolutie van een multisymptoom-overgevoelighedsreactie weergeven
    - Hervatten brengt de patiënt in gevaar voor een reactie op hernieuwde blootstelling
    - Abacavir moet bij de patiënt worden geretourneerd om het risico op hernieuwde blootstelling te voorkomen
- Neem zorgvuldig de historie door en beoordeel op andere symptomen
- Blijf de patiënt monitoren
- Vermijd corticosteroïden wanneer ze de ontwikkeling van bijkomende symptomen maskeren
- Gebruik indien nodig antihistaminica voor het comfort van de patiënt




## Presentatie casus 2

- 29-jarige man met een voorgeschiedenis van HSV en syfilis
- Nieuw gediagnosticeerd met HIV, laag CD4 (<200 cellen / mm<sup>3</sup>) en hoge virale lading
- Negatief screeningresultaat voor HLA-B\*5701
- Gestart met abacavir, lamivudine en lopinavir/r
- Gelijktijdige medicatie
  - Valaciclovir (chronische medicatie) geïnitieerd vóór antiretrovirale therapie
  - Co-trimoxazol geïnitieerd met antiretrovirale middelen

HSV, herpes simplex virus.


## Presentatie casus 2 (vervolg)

- **Dag 8:** De patiënt constateerde myalgieën en lichte koorts met een piek van 37,8 °C
  - **Dag 9:** De patiënt constateerde lichte huiduitslag met lichte koorts die een piek vertoonde bij 39 °C ongeveer 9 uur na de ochtenddosering
  - **Dag 10:** Patiënt ondervond dezelfde symptomen op hetzelfde tijdstip na de ochtenddosering, maar de koorts piekte bij 38 °C met minder myalgieën
  - **Dag 11:** Patiënt werd geëvalueerd in de kliniek
    - Temperatuur 37 °C
    - Gegeneraliseerde fijne urticariële huiduitslag
    - Asymptomatisch
- 


## Presentatie casus 2 (vervolg)

- Handelswijze
  - De symptomen lijken elke dag te verminderen ondanks het feit dat de abacavir dosering gedurende een aantal dagen werd voortgezet
  - Verdwijning van symptomen en de negatieve HLA-B\*5701-screeningsstatus van de patiënt wijzen op een andere etiologie
  - Ga door met het doseren van abacavir onder nauwlettend toezicht en stop co-trimoxazol
- Follow-up
  - Co-trimoxazol wordt gestopt op dag 11; de patiënt wordt op dagen 12 en 13 in de kliniek gezien en de symptomen blijven in ernst afnemen
  - Patiënt krijgt lokale steroïden en antihistaminica voor de huiduitslag
  - Op dag 15 zijn huiduitslag en spierpijn verdwenen en blijft de patiënt koortsvrij op abacavir, lamivudine en lopinavir/r
- Conclusie
  - Co-trimoxazol-allergie


## Presentatie casus 2: Alternatief scenario

- De patiënt wordt op dagen 12 en 13 gezien; symptomen blijven maar nemen in ernst niet toe of af
  - Patiënt krijgt lokale steroïden en antihistaminica voor de huiduitslag
  - Op dag 15 verdwijnt de huiduitslag, maar myalgieën blijven; patiënt klaagt over malaise
  - Werkwijze
    - Permanent stoppen met abacavir als geen andere oorzaak van de symptomen van de patiënt wordt vastgesteld; in dit geval kan abacavir-overgevoeligheid niet definitief worden uitgesloten
- 

## Presentatie casus 2: Samenvatting

- Overweeg andere oorzaken van huiduitslag en koorts wanneer de patiënt gelijktijdig medicatie gebruikt waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met deze symptomen of met allergieën, vooral als screening duidt op een laag risico op overgevoeligheid voor abacavir
  - Een negatief HLA-B\*5701 screening sluit echter de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie **niet** definitief uit
    - Als een diagnose van abacavir-overgevoeligheid niet kan worden uitgesloten, moet abacavir permanent worden stopgezet, ongeacht de testresultaten
- 

## Presentatie casus 3

- 45-jarige man startte de behandeling met abacavir, lamivudine en boosted fosamprenavir
    - HLA-B\*5701 status onbekend
  - **Dag 5:** Begin van braken
  - **Dag 6:** Begin van diarree; misselijkheid verergert met vaker braken
  - **Dag 7:** ontwikkeling van koorts tot 39 °C en algemene zwakte; gastro-intestinale symptomen blijven bestaan zonder verdere toename van de ernst; zorgvuldig zoeken onthulde geen huisuitslag
- 

## Presentatie casus 3 (vervolg)

- Handelswijze
  - Definitieve stopzetting van abacavir
    - Cumulatieve, multi-orgaan symptomatische aanvang geeft een hoge waarschijnlijkheid aan van een zich ontwikkelende abacavir-overgevoelighedsreactie
- Follow-up
  - Binnen 24 uur na stopzetting van de behandeling met abacavir is de patiënt koortsvrij en zijn de gastro-intestinale symptomen aan het verdwijnen
- Conclusie
  - Patiënt heeft last van overgevoeligheid van abacavir

## Presentatie casus 3: Samenvatting

- Huiduitslag komt zeer vaak voor bij overgevoeligheid van abacavir; echter, enkel huiduitslag zou niet voldoende zijn voor een diagnose van een overgevoeligheidsreactie, noch is de afwezigheid van huiduitslag een reden om een diagnose van overgevoeligheid uit te sluiten in de aanwezigheid van andere consistente symptomen; huiduitslag kan te laat optreden of zelfs na stopzetting van abacavir
- Andere kenmerken wijzen op de diagnose van een overgevoeligheidssyndroom
- Patiënt ontwikkelde multi-orgaan betrokkenheid, waaronder constitutionele en gastro-intestinale symptomen
  - Zelfs in afwezigheid van huiduitslag wijzen de symptomen van de patiënt op een mogelijke diagnose van overgevoeligheid voor abacavir
- Symptomen kwamen niet allemaal tegelijk maar stapsgewijs voor



- Voordat u abacavir-bevattende geneesmiddelen (Abacavir / Lamivudine Aurovitas) voorschrijft, raadpleegt u de respectievelijke Samenvatting van de Productkenmerken die beschikbaar zijn op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (website: [www.cbq-meb.nl](http://www.cbq-meb.nl))
- Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan Aurobindo via [www.aurobindo.nl](http://www.aurobindo.nl).

Deze uitgave wordt mogelijk gemaakt door Aurobindo Pharma B.V. te Baarn