

### **Belangrijkste Risico Minimisatie Punten: Abacavir Overgevoeligheid (HSR)**

- Abacavir gaat gepaard met een risico voor overgevoelighedsreacties (HSR) gekarakteriseerd door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen wijzend op betrokkenheid van meerdere organen.
- Symptomen verschijnen meestal binnen de eerste 6 weken (gemiddelde tijd tot het begin is 11 dagen) hoewel de reactie kan voorkomen op elk moment tijdens de behandeling.
- Het risico op voorkomen van abacavir HSR is hoog bij patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701 allel. Hoewel, abacavir HSRs ook gemeld zijn met een lagere frequentie bij patiënten die dit allel niet dragen.
- De status van HLA-B\*5701 van de patiënt moet altijd worden gedocumenteerd voordat de behandeling wordt gestart.
- Abacavir mag nooit worden gestart bij patiënten met een positieve HLAB\*5701 status, en ook niet bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701 status die eerder een vermoedelijke abacavir HSR hebben gehad bij een eerdere behandeling die abacavir bevatte.

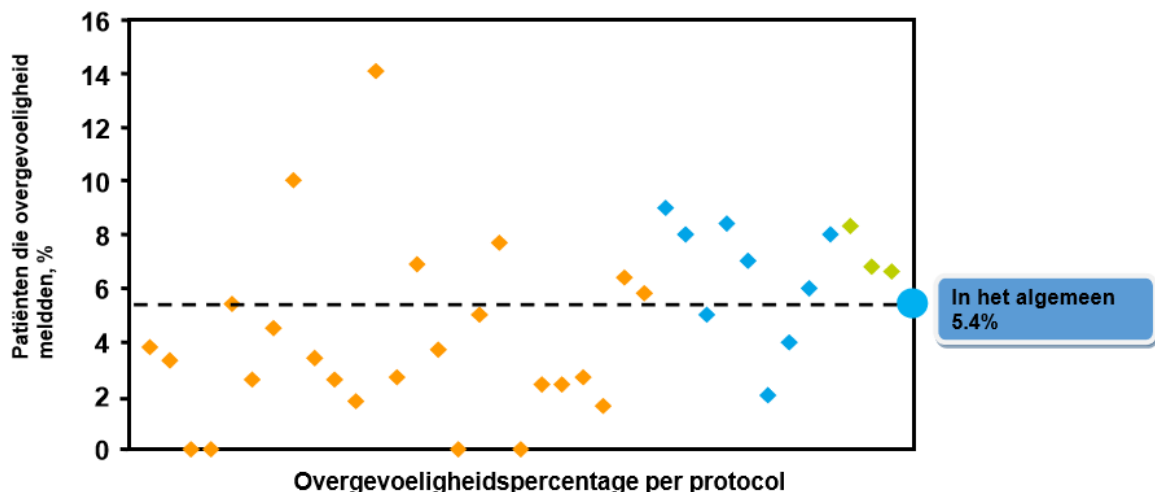
### **DIAGNOSE VAN ABACAVIR OVERGEVOELIGHEID**

#### **Belangrijkste Risico Minimisatie Punten: Abacavir Overgevoeligheid (HSR) - vervolg**

- Abacavir moet zonder vertraging worden gestopt, zelfs in de afwezigheid van het HLA-B\*5701 allel, wanneer een HSR wordt vermoed. Vertraging in het staken van de behandeling met abacavir na het begin van overgevoeligheid kan resulteren in een onmiddellijke en levensbedreigende reactie.
- Na stoppen van abacavir na een vermoedelijke HSR, mag abacavir of een ander product dat abacavir bevat nooit opnieuw worden gestart.
- Opnieuw starten van abacavir na een vermoedelijke HSR kan leiden tot een terugkeer van symptomen binnen enkele uren die meestal ernstiger zijn dan bij de eerste verschijning waaronder levensbedreigende hypotensie en dood.
- Om te vermijden dat abacavir opnieuw wordt gestart, moeten patiënten die last kregen van een vermoedelijke HSR, te worden geïnstrueerd om hun overgebleven abacavir-bevattende tabletten terug te brengen naar de apotheek

#### **Frequentie van Abacavir Overgevoeligheid via Studie Protocol**

- Vond plaats bij 5.4% van de patiënten in klinische studies (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 presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. .

**Frequentie van vermoedelijke Abacavir overgevoeligheid in Specifieke geblindeerde klinische studies waarbij behandeling werd gebruikt die abacavir bevatte**

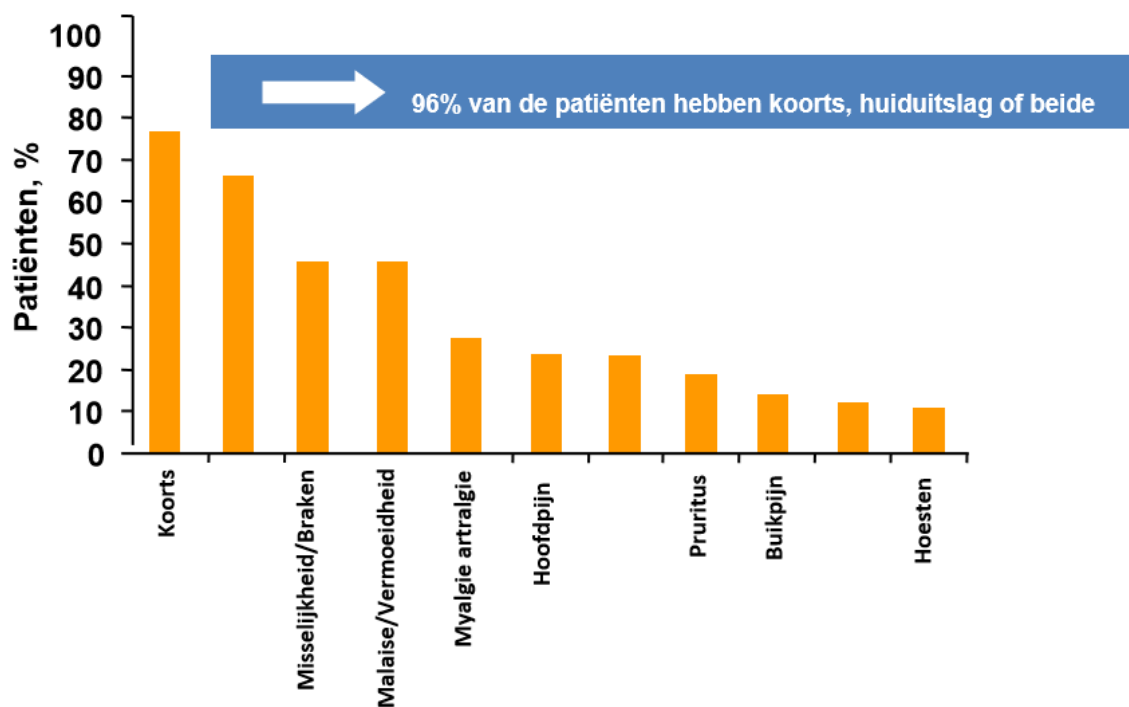
Studie	Abacavir	Zidovudine of indinavir
CNA3005	268	19 (7%)
CNA30024	330	27 (8%)
ACTG A5095	382	37 (10%)
<b>Totaal</b>	<b>980</b>	<b>83 (8.5%)</b>

HSR, overgevoelighedsreactie.

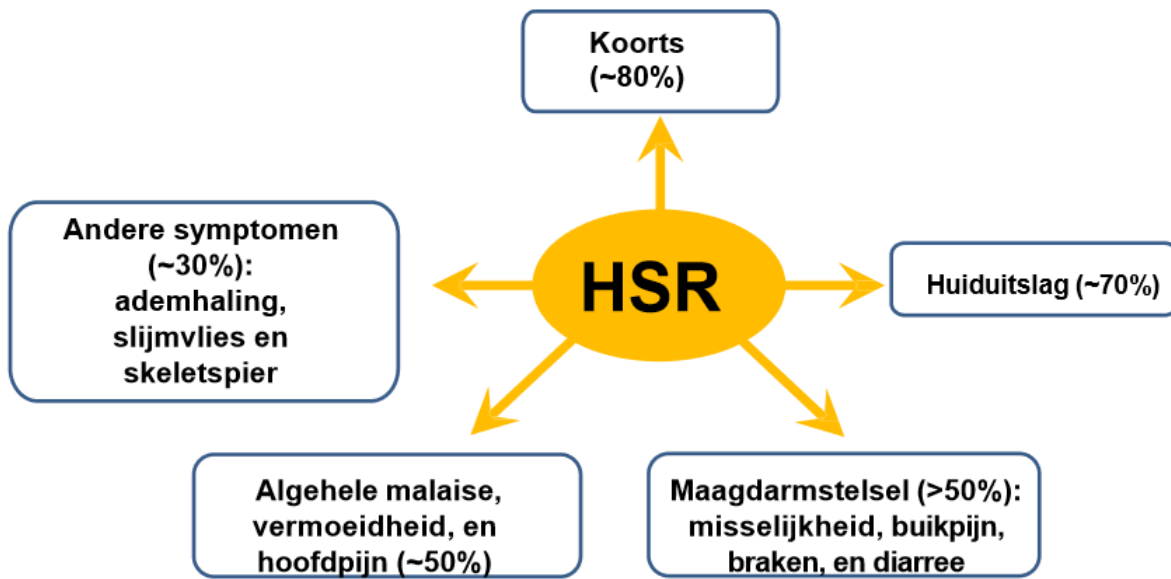
**Tijd tot aanvang van Abacavir Overgevoeligheid**

- ◆ Tijd tot aanvang werd geëvalueerd in studies uitgevoerd voor de tijd van prospectieve screening voor abacavir overgevoeligheid
- ◆ Gemiddelde tijd tot begin in deze studies varieerde van 6 tot 11 dagen
- ◆ Het grootste deel van de gemelde gevallen (≥90%) vond plaats binnen de eerste 6 weken na het starten met abacavir
  - Vertraagde aanvang (bijv. >12 weken) gebeurde soms (≤6%)

**Gemelde Overgevoeligheid Symptomen met een Frequentie van >10% (n=1803)**



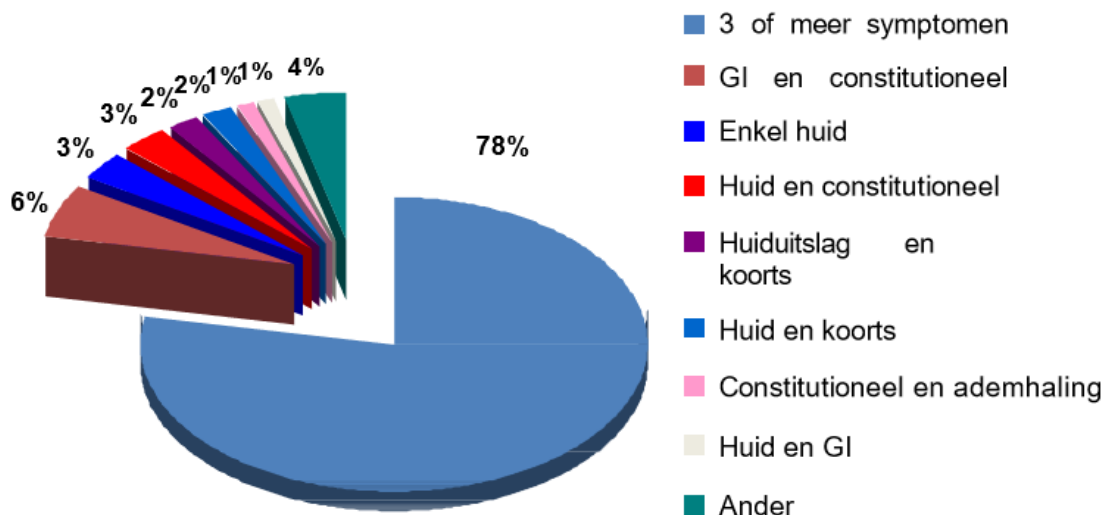
### Frequentie van belangrijkste Symptomen gepaard gaande met Overgevoeligheid



- De bovenstaande symptomen kunnen leiden tot verkeerde diagnose van overgevoeligheid als ademhalingsaandoeningen (longontsteking, bronchitis, keelontsteking) of gastroenteritis.
- De bovenstaande symptomen verslechteren bij het vervolgen van de behandeling en kunnen levensbedreigend zijn.
- Symptomen verdwijnen meestal na het staken van abacavir.

HSR, overgevoelighedsreactie.

### Frequentie van Combinaties van Abacavir Overgevoeligheidssymptomen in Klinische Studies (n=206)



- Meerdere symptomen zijn typisch in de meeste gevallen van overgevoeligheid
- GI, gastrointestinaal.

## Overgevoeligheidswaarschuingskaart

- Patiënten moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts voor advies of ze moeten stoppen met het gebruik van abacavir wanneer:
  1. Ze last krijgen van huiduitslag; OF
  2. Ze last krijgen van 1 of meer symptomen van ten minste 2 van de volgende groepen
    - Koorts
    - Kortademigheid, zere keel of hoesten
    - Misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
    - Extreme vermoeidheid of pijn of een algeheel ziek gevoel

## Fysieke en Laboratorium Bevindingen

Fysieke bevindingen	Mogelijke laboratorium afwijkingen
Koorts	Haematologisch: lymfopenie en thrombocytopenie
Huiduitslag: urticaria, maculopapulair	Verhoogde lever enzymen (AST/ALT)
Slijmvlies aandoeningen (faryngitis, conjunctivitis)	Verhoogde serum creatinine en creatinine fosfokinase
Lymfadenopathie	Thoraxfoto normaal of diffuse bilaterale of kwabinfiltraten

AST, aspartaat aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

## RISICO FACTOREN VOOR ABACAVIR OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

### Farmacogenetische Risico Factoren voor Abacavir Overgevoeligheid

- ◆ Het risico voor het ontstaan van abacavir overgevoeligheidsreacties is hoog voor patiënten die positief testen voor het HLA-B\*5701 allel
- ◆ Prospectieve farmacogenetische screening voor HLA-B\*5701 wordt gebruikt om patiënten met een hoog risico voor abacavir overgevoeligheid te ontdekken
- ◆ Er zijn geen andere farmacogenetische markers gevonden die patiënten met een risico voor abacavir overgevoeligheid ontdekken in alle etnische groepen en voor beide geslachte
- ◆ HLA-B\*5701 is niet altijd aanwezig bij mensen met een vermoedelijke abacavir overgevoeligheidsreactie
- ◆ Daarom kan de screening van patiënten op aanwezigheid van HLA- B\*5701 niet iedereen voorspellen die een overgevoeligheidsreactie op abacavir zal krijgen
- ◆ Daarom blijft klinische diagnose van vermoedelijke overgevoeligheid voor abacavir de basis voor het maken van klinische beslissingen
- ◆ HLA-B\*5701 screening voor risico van abacavir overgevoeligheid mag nooit de vervanger zijn van geschikte klinische vigilantie en behandeling van patiënten bij individuen die abacavir krijgen

## ***Aanbevelingen voor HLA-B\*5701 Screening***

- ◆ Voor het starten van behandeling met abacavir, moet screening voor HLA-B\*5701 worden uitgevoerd.
- ◆ Screening wordt ook aanbevolen voordat opnieuw wordt gestart met abacavir bij patiënten met een onbekende HLA-B\*5701 status en die eerder abacavir verdroegen.
- ◆ HLA-B\*5701 status moet altijd worden gedocumenteerd voordat de behandeling wordt gestart.
- ◆ Abacavir dient niet te worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat zij het HLA-B\*5701 allel dragen, en ook niet bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701 status die een vermoedelijke abacavir HSR hadden bij een eerdere behandeling die abacavir bevatte.
- ◆ Bij HLA-B\*5701–negatieve patiënten, blijft klinische vigilantie belangrijk om abacavir overgevoeligheid tijdens een zo vroeg mogelijk stadium waar te nemen
- ◆ Zelfs in de afwezigheid van het HLA-B\*5701 allel, is het belangrijk om definitief te stoppen met abacavir en niet opnieuw te beginnen met abacavir wanneer een overgevoelighedsreactie niet kan worden uitgesloten op klinische gronden, als gevolg van een mogelijke ernstige of zelfs dodelijke reactie.
- ◆ Resultaten van farmacogenetische testen voor het risico op abacavir overgevoeligheid mogen niet worden gebruikt om opnieuw met een geneesmiddel te beginnen na een vermoedelijke overgevoelighedsreactie
- ◆ Het testen van HLA-B\*5701 mag niet worden gebruikt als diagnostische test nadat een patiënt begonnen is met behandeling met abacavir

## **BEHANDELING VAN ABACAVIR OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE**

### ***Diagnose en behandeling van Abacavir Overgevoeligheid: Samenvatting***

- ◆ Gebeurt bij ongeveer 5% van de patiënten (zie grafiek op bladzijde 2)
- ◆ Symptomen kunnen plaatsvinden op elk moment tijdens de behandeling met abacavir, maar vinden meestal plaats binnen de eerste 6 weken van de behandeling
- ◆ Symptomen worden ernstiger bij doorgaan met de behandeling van abacavir
- ◆ Betrokkenheid van meerdere systemen: Vaak gemelde symptomen zijn o.a. koorts, huiduitslag, maagdarmsstelselaandoeningen, malaise en ademhalingsymptomen, maar...
  - Geen enkel individueel symptoom komt altijd voor
- ◆ Symptomen verbeteren **meestal** bij het staken van abacavir

Opnieuw starten kan leiden tot een snellere en ernstige reactie, die dodelijk kan zijn. Opnieuw starten is gecontra-indiceerd.

Wanneer acute ziekte niet kan worden gedifferentieerd van een overgevoelighedsreactie, stop met abacavir

### ***Klinische Behandeling van Abacavir Overgevoeligheid***

- Symptomen van overgevoelighedsreacties verschijnen meestal binnen de eerste 6 weken na het starten van behandeling met abacavir, hoewel deze reacties op elk moment tijdens de behandeling kunnen plaats vinden.
- Ongeacht de HLA-B\*5701 status, MOETEN patiënten die gediagnosticeerd zijn voor een overgevoelighedsreactie onmiddellijk stoppen met abacavir.

- Vertraging in het stoppen met behandeling van abacavir na het begin van de overgevoeligheid kan leiden tot een onmiddellijke en levensbedreigende reactie.
- Abacavir of enig ander geneesmiddel dat abacavir bevat, MOET NOOIT opnieuw worden gestart bij patiënten die met behandeling zijn gestopt als gevolg van een overgevoeligheidsreactie.
- Het opnieuw starten van de behandeling met abacavir na een overgevoeligheidsreactie leidt tot een onmiddellijke terugkeer van symptomen binnen enkele uren. Deze hernieuwde reactie is meestal ernstiger dan de eerste presentatie, en kan o.a. levensbedreigende hypotensie en dood inhouden.
- Abacavir moet definitief worden gestaakt wanneer overgevoeligheid niet kan worden uitgesloten.
- Patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad, moet worden gevraagd om hun resterende geneesmiddel terug te brengen.

### ***Klinische Behandeling van Abacavir Overgevoeligheid: Opnieuw starten met Abacavir***

- Wanneer behandeling met abacavir wordt gestopt vanwege vermoedelijke of bevestigde HSR
  - dan mag het niet opnieuw worden gestart, ongeacht de HLA-B\*5701 status van de patiënt
- Wanneer behandeling met abacavir wordt gestopt voor redenen anders dan vermoedelijke HSR
  - Screening voor het dragen van het HLA B\*5701 allel wordt aanbevolen voordat opnieuw wordt gestart met abacavir bij patiënten met onbekende HLA-B\*5701 status die eerder abacavir verdroegen. Abacavir mag nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënten die positief getest zijn op het HLA-B\*5701 allel.
  - Zelden hebben patiënten die zijn gestopt met abacavir voor redenen anders dan symptomen van HSR ook last gekregen van levensbedreigende reacties binnen enkele uren na het opnieuw starten van de behandeling met abacavir. Opnieuw starten van abacavir bij deze patiënten moet worden gedaan in een omgeving waar medische assistentie onmiddellijk beschikbaar is.

HSR, overgevoeligheidsreactie.

### ***Vermijden van Ernstige Morbiditeit en Mortaliteit***

- Doorgaan met dosering in het kader van een overgevoeligheidsreactie →Verslechtering van symptomen
- Opnieuw starten van een behandeling die abacavir bevat nadat de patiënt een overgevoeligheidsreactie heeft gekregen → ernstiger, mogelijk levensbedreigende gebeurtenissen, waaronder hypotensie en dood

### **OPNIEUW BLOOTSTELLEN IS GECONTRA-INDICEERD**

#### ***Begeleiding van de Patiënt***

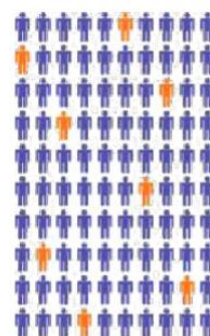
- Patiënten moeten bewust worden gemaakt van de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie voor abacavir die kan leiden tot een levensbedreigende reactie of de dood en dat het risico op een overgevoeligheidsreactie verhoogd is wanneer ze HLA-B\*5701 positief zijn.

- Patiënten moeten ook worden geïnformeerd dat een HLA-B\*5701 negatieve patiënt ook een abacavir overgevoeligheidsreactie kan krijgen. Daarom MOET IEDERE patiënt die tekenen of symptomen ontwikkelt identiek aan een mogelijke overgevoeligheidsreactie voor abacavir ONMIDDELLIJK CONTACT OPNEMEN MET HUN ARTS.
- Patiënten die overgevoelig zijn voor abacavir moeten eraan herinnerd worden dat zij nooit meer abacavir/lamivudine of een ander geneesmiddel dat abacavir bevat, gebruiken, ongeacht hun HLA-B\*5701 status.
- Een plan om te communiceren in het geval van een reactie
- Om te vermijden dat opnieuw wordt begonnen met abacavir, moeten patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad, worden gevraagd om de overgebleven abacavir tabletten of orale oplossing terug te brengen naar de apotheek.
- Patiënten die gestopt zijn met abacavir voor welke reden dan ook, en met name als gevolg van mogelijke bijwerkingen of ziekte, moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts voordat ze opnieuw starten.
- Elke patiënt moet eraan herinnerd worden om de bijsluiter die in de abacavir verpakking zit, te lezen. Ze moeten aan het belang herinnerd worden om de waarschuwingskaart die in de verpakking zit te verwijderen en ten alle tijden bij zich te houden.

## TESTEN VAN HLA-B\*5701

### Wat Is De HLA-B\*5701 Test?

- Mensen die het HLA-B\*5701 allel hebben, hebben een hoger risico op het krijgen van een overgevoeligheidsreactie dan mensen die deze farmacogenetische marker niet hebben
- De eenmalige HLA-B\*5701 test toont mensen met een hoger risico voor deze ernstige allergische reactie



### Screening Methodes voor HLA-B\*5701

- De gouden standaard voor HLA-B\*5701 screening is sequentie-gebaseerde genotypering en polymerase chain reactie sequencing van specifieke oligonucleotide probes
- Bloed of speeksel monsters worden verzameld en getest op genetische sequentie codering voor het HLA-B\*5701 allel



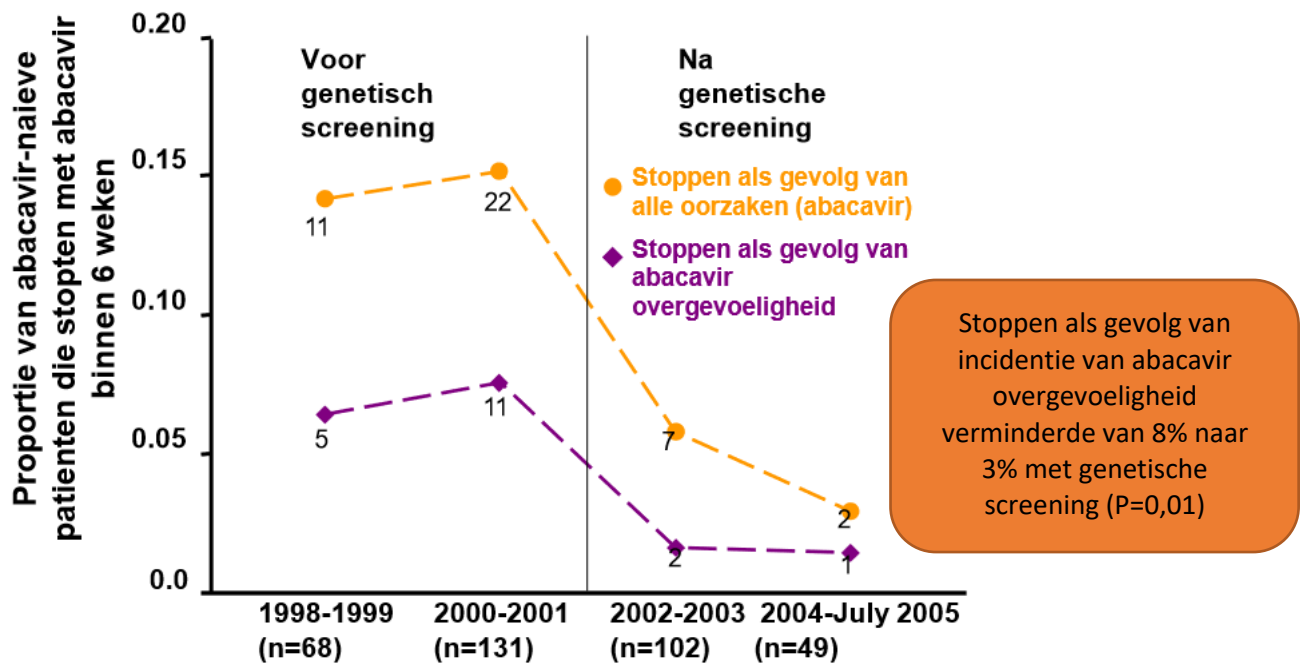
### Wat Betekent het HLA-B\*5701 Test Resultaat?

Test resultaat	Betekenis	Opmerking
<b>Negatief</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënt heeft een lager risico op het ontwikkelen van een allergische reactie voor abacavir dan iemand die positief getest is voor HLA-B*5701</li> <li>• Patiënt kan een geschikte kandidaat zijn voor een behandeling die abacavir bevat</li> </ul>	Patiënt kan nog steeds een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen en moet contact opnemen met zijn of haar arts wanneer de patiënt zo'n soort reactie vermoedt.
<b>Positief</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënt heeft een hoger risico op het ontwikkelen van een allergische reactie dan iemand die negatief is getest voor HLA-B*5701</li> <li>• Abacavir mag nooit worden gestart bij patienten met positieve HLA-B*5701 status</li> </ul>	

## HLA-B\*5701 Screening op Risico voor Abacavir Overgevoeligheid

- Het belangrijkste doel van HLA-B\*5701 screening is het verminderen van de incidentie van abacavir overgevoeligheidssyndroom
- Data van de West Australische Cohort suggereren dat HLA-B\*5701 screening een effectieve en eenvoudige manier is om de incidentie van abacavir overgevoeligheidsreacties te verminderen
- Routine prospectief farmacogenetisch testen resulteerde in een duidelijke afname van abacavir overgevoeligheid
  - Na verloop van tijd, nam de over-diagnose van abacavir overgevoeligheid veroorzaakt door een ander geneesmiddel of een gelijktijdige ziekte af

## Afname in Vroegtijdig Staken van Abacavir na Introductie van Prospectieve Genetische Screening



## Prospectieve Screening voor Abacavir Overgevoeligheid

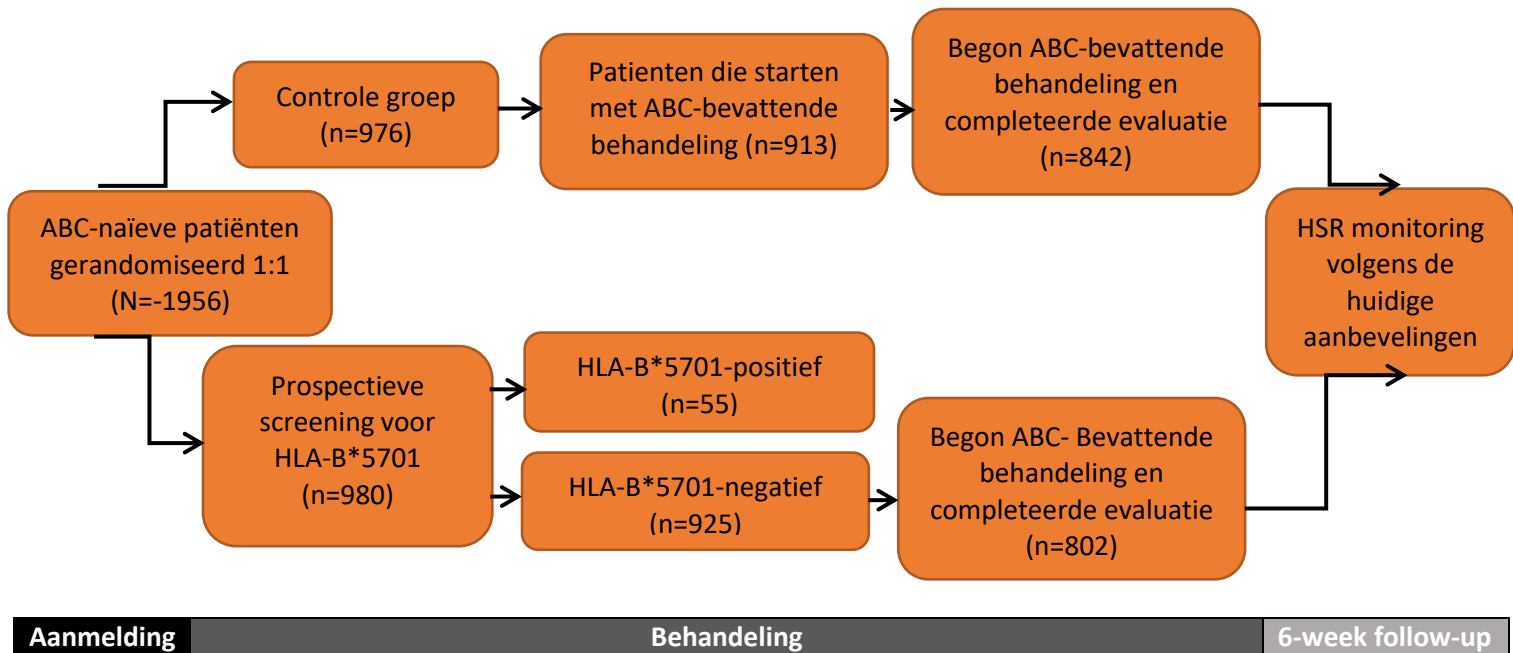
- Nadat de data van West Australië werden waargenomen, introduceerden sommige behandelingscentra HLA-B\*5701 screening voor abacavir overgevoeligheid
- Hoewel het nog steeds vereist was om de HLA-B\*5701 screening te valideren in een prospectieve klinische studie met voldoende power
- De rol van het HLA-B\*5701 allel als een voorspellende marker voor abacavir overgevoeligheid werd daarom geëvalueerd in de PREDICT-1 studie
- Verder werden er ondersteunende data geleverd door een retrospectieve studie (SHAPE) uitgevoerd in de Verenigde Staten



## PREDICT-1: Studiedoelen

- Om te bepalen of prospectieve screening voor HLA-B\*5701, voor behandeling met abacavir, resulteerde in
  - Een significant lagere incidentie van klinisch vermoede abacavir overgevoeligheid
  - Een significant lagere incidentie van immunologisch bevestigde abacavir overgevoeligheid zoals bepaald via epicutane (huid) allergietesten

## PREDICT-1: Studie Opzet



ABC, abacavir; HSR, overgevoelighedsreactie.

## PREDICT-1: Demografie

	Prospectieve screen <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-gemeld ras, n (%) <sup>b</sup>		
-Blank:Blank/Europese afkomst	665 (83)	702 (83)
Afrikaans	96 (12)	96 (11)
Amerikaanse/Afrikaanse afkomst		
Blank: Arabische/Noord	12 (2)	13 (2)
Afrikaanse afkomst Amerikaans	8 (1)	10 (1)
Indisch of geboren in Alaska	7 (1)	11 (1)
Gemengd ras Ander <sup>c</sup>	14 (2)	15 (2)
Antiretroviraal naïef, n (%)	147 (18)	149 (18)
Antiretroviraal ervaren, n (%)	656 (82)	698 (82)

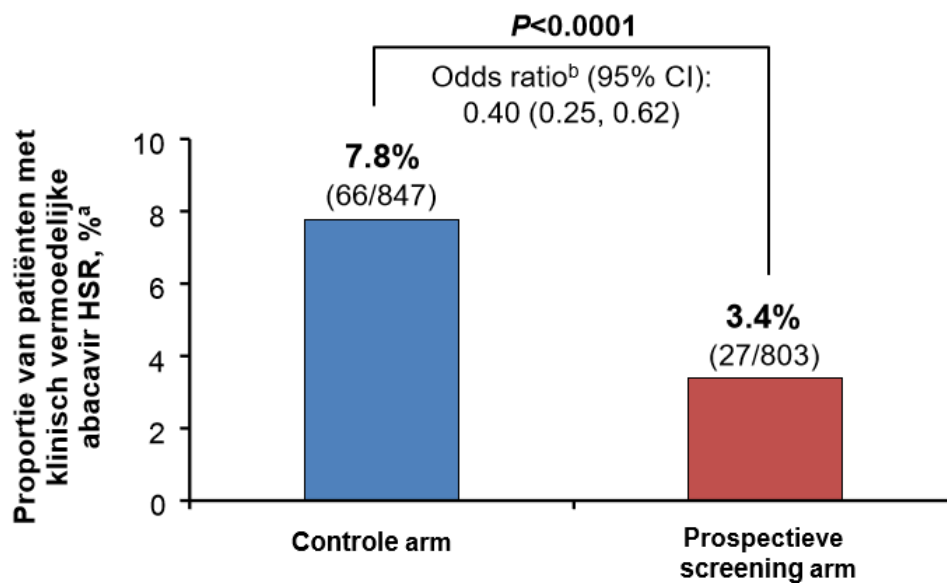
ITT (EV1), intention-to-treat evalueerbare populatie.

<sup>a</sup> HLA-B\*5701-negatief. <sup>b</sup> Een patiënt in de prospectieve farmacogenetische screening arm kon de informatie over ras niet verstrekken. <sup>c</sup> Ander bevat alle ras categorieën waarvoor <1% van de patiënten in een studie arm aanwezig waren (d.w.z., Zuidoost-Aziatische afkomst, Oost Aziatische afkomst, Centraal/Zuid-Aziatische afkomst, geboren in Hawaï of andere eilanden inde Grote Oceaan en blank gemengd ras.

### **PREDICT-1: HLA-B\*5701 Status per Ras**

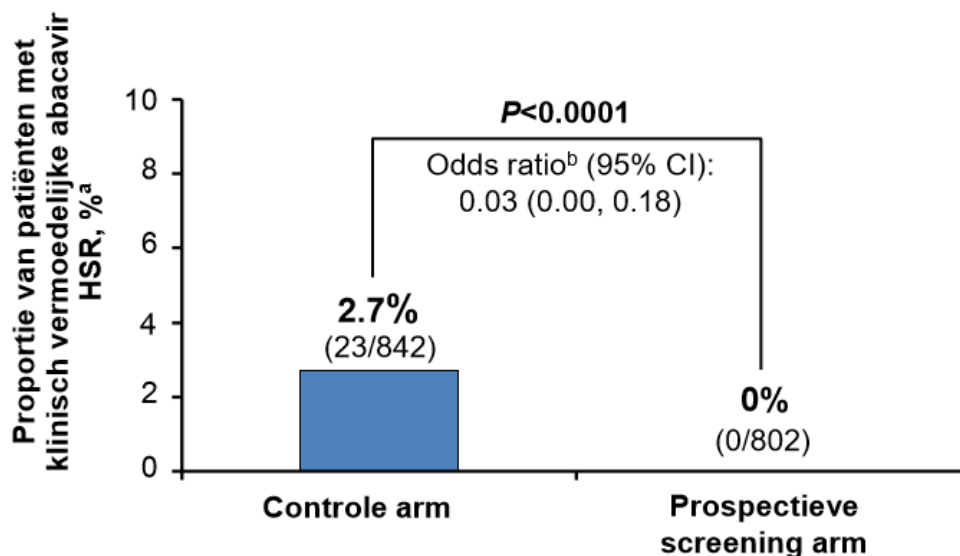
- Incidentie van een HLA-B\*5701-positieve screening in de blanke populatie was 106/1650 (6%), waar de incidentie in de Afrikaans Amerikaans/Afrikaanse afkomst groep was 1/232 (<1%)
- Er werd geen andere ras categorie gemeld met meer dan 1% van de patiënten in zowel de HLA-B\*5701- positieve of -negatieve groepen, daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken

### **PREDICT-1: Incidentie van Klinisch Vermoedelijke Abacavir Overgevoeligheid**



HSR, overgevoelighedsreactie. <sup>a</sup> Intention-to-treat evalueerbare populatie. <sup>b</sup> Prospectieve screening versus controle aangepast voor actuele strata van ras, ART status, introductie van NNRTI, en gelijktijdig PI gebruik.

### **PREDICT-1: Incidentie van Immunologische Bevestigde Abacavir Overgevoeligheid**



HSR, overgevoelighedsreactie. <sup>a</sup> Intention-to-treat evalueerbare populatie. <sup>b</sup> Prospectieve screening versus controle aangepast voor actuele strata van ras, ART status, introductie van NNRTI, en gelijktijdig PI gebruik.

### **PREDICT-1: Relatie tussen HLA-B\*5701 Status en Huid Allergie Testresultaten**

- In de controle arm van de studie, waren 30 patiënten die een klinisch vermoedelijke abacavir overgevoelighedsreactie hadden, ook HLA-B\*5701 positief na het vervolgens testen
- Van deze, hadden 23 een positieve huid allergietest, maar 6 patiënten hadden een negatieve resultaat op de huid allergietest (de overgebleven patiënt heeft geen huidallergietest ondergaan)

Deze data benadrukken dat een huid allergie test niet gebruikt mag worden as een klinisch hulpmiddel voor de diagnose of om opnieuw starten met abacavir te rechtvaardigen

### **PREDICT-1: Conclusies**

- In PREDICT-1, prospectieve HLA-B\*5701 screening en vermijden van behandeling met abacavir bij patiënten met een positief test resultaat
  - zorgde voor een sterke en significante afname van de incidentie van een klinisch vermoedelijke abacavir overgevoelighedsreactie
  - cijferde volledig de incidentie van huid allergietest bevestigde abacavir overgevoeligheid weg
- Het is waarschijnlijker dat HLA-B\*5701–positieve patiënten een vermoedelijke klinische diagnose hebben van abacavir overgevoeligheid
- Het is onwaarschijnlijk dat HLA-B\*5701–negatieve patiënten een klinische diagnose hebben van abacavir overgevoeligheid

### **SHAPE: Studie Reden**

- Meerdere studies suggereerden dat HLA-B\*5701 erg gepaard gaat met abacavir overgevoeligheid bij blanken
- De lage sensitiviteit van deze marker bij blanke patiënten kan te maken hebben met het gebruik van enkel klinische data voor abacavir overgevoeligheid
- SHAPE was een retrospectieve case-control studie om de sensitiviteit van HLA-B\*5701 te schatten bij zowel blanke en negroïde patiënten, door het gebruik van huid allergietesten als aanvulling op de klinische diagnose van abacavir overgevoeligheid

### **SHAPE: Inclusie Criteria**

- Patiënten hadden retrospectief geïdentificeerde, klinisch vermoedelijke abacavir overgevoeligheid
  - Gedocumenteerd abacavir gebruik en overgevoelighedsbijwerkingen - Binnen 6 weken van de start van de behandeling - Symptomen in 2 categorieën (huiduitslag, koorts, maagdarmsstelsel, constitutioneel) - Verbeteren of oplossen na staken van abacavir
  - HLA-B\*5701 bepaling en abacavir huid allergietesten
- Controles
  - Retrospectief geïdentificeerd met geen bewijs van abacavir overgevoeligheid na 12 weken van abacavir gebruik
  - Farmacogenetische bloed monsters en toestemming verzameld als deel van een eerdere studie

- Ondergingen geen huid allergietest

### SHAPE: Demografie

	Huid allergie test-positieve overgevoelighedsreactie		Klinisch vermoedelijke overgevoelighedsreactie		Controles	
	Blank (n=42)	Negroïde (n=5)	Blank (n=130)	Negroïde (n=69)	Blank (n=202)	Negroïde (n=206)
<b>Gemiddelde leeftijd, y (range)</b>	44 (23-57)	47 (32-57)	45 (22-73)	45 (22-76)	41 (19-72)	41 (19-73)
<b>Geslacht, n (%)</b>						
<b>Man</b>	38 (90)	5 (100)	106 (82)	41 (59)	187 (93)	146 (71)
<b>Vrouw</b>	4 (10)	0	24 (18)	28 (41)	15 (7)	60 (29)

### SHAPE: Resultaten

#### Blanke Patiënten

	SPT-positief HSR (n=5)	SPT-negatief HSR (n=63)	Alle HSR (n=69) <sup>b</sup>	Controles (n=206)
<b>HLA-B*5701 positief, n</b>	42	15	57	8
<b>HLA-B*5701 negatief, n</b>	0	69	72	194
<b>Sensitiviteit (95% CI)</b>	1,0 (0,92; 1,00)	-	0,44 (0,35; 0,53)	-
<b>Specificiteit (95% CI)</b>	-	-	-	0,96 (0,92; 0,98)

#### Negroïde Patiënten

	SPT-positief HSR (n=5)	SPT-negatief HSR (n=63)	Alle HSR (n=69) <sup>b</sup>	Controles (n=206)
<b>HLA-B*5701 positief, n</b>	5	5	10	2
<b>HLA-B*5701 negatief, n</b>	0	58	59	204
<b>Sensitiviteit (95% CI)</b>	1,0 (0,48; 1,00)	-	0,14 (0,07; 0,25)	-
<b>Specificiteit (95% CI)</b>	-	-	-	0,99 (0,97; 1,00)

- Immunologisch bevestigde HSR gevallen (SPT+) odds ratio = 1945 [110, 334352; blank]; 900 [38, 21045; negroïde]
- Alle klinisch vermoedelijke HSR gevallen odds ratio = 19 [8, 48; blank]; 17 [3, 164; negroïde]

HSR, overgevoelighedsreactie; SPT, huid allergietest.

<sup>a</sup> Een patiënt had geen HLA-B\*5701 resultaat; 3 patiënten hadden geen resultaat voor de huid allergietest. <sup>b</sup> Een patiënt had een onbekende huid allergietest

### SHAPE: Conclusies

- In deze studie, was de sensitiviteit van HLA-B\*5701 in blanke en negroïde patiënten met huid allergietest-bevestigde abacavir overgevoeligheid 100%
- Lagere sensitiviteit van HLA-B\*5701 screening werd waargenomen wanneer abacavir overgevoeligheid werd gedefinieerd via enkel klinische diagnose
- Niet alle HLA-B\*5701-positieve patiënten hadden een positieve huid allergietest
- Data van deze retrospectieve studie suggereren dat prospectieve HLA-B\*5701 screening de ratio's van abacavir overgevoeligheid in blanke en negroïde patiënten kan verminderen

- De aanwezigheid van het HLA-B\*5701 allel gaat gepaard met een verhoogd risico op abacavir overgevoeligheid, ongeacht het ras.

### **Overzicht van Resultaten van PREDICT-1 en SHAPE Studies**

- De aanwezigheid van het HLA-B\*5701 allel gaat gepaard met een verhoogd risico op abacavir overgevoeligheid, ongeacht het ras
- Screening voor HLA-B\*5701 voor de behandeling met abacavir start kan patiënten met een verhoogd risico voor overgevoeligheidsreacties ontdekken
- Vermijden van behandeling met abacavir bij patiënten met het HLAB\*5701 allel heft aangetoond dat het incidentie ratio van klinisch diagnosticeerde gevallen van overgevoeligheid significant verminderde
  - Het is onwaarschijnlijk dat HLA-B\*570 negatieve patiënten een abacavir overgevoeligheidsreactie krijgen
  - Het is waarschijnlijk dat HLA-B\*5701-positieve subjects een abacavir overgevoeligheidsreactie krijgen

### **ARIES: Eerste grote, Open-label Prospectieve Studie die gebruik maakt van HLA-B\*5701 Screening**

- Deze studie met patiënten die behandeling met abacavir beginnen sloten HLA- B\*5701-positieve personen uit van aanmelding
- De ratio van abacavir overgevoeligheidsreacties onder HLA-B\*5701-negatieve patiënten (N=517) werd onderzocht
- Bij 30 weken, werden 4 personen (0.8%) gediagnosticeerd met klinisch vermoedelijke abacavir overgevoeligheidsreacties
- **In deze studie, warden ABC HSR ratio's sterk verminderd na implementatie van HLA-B\*5701 screening vergeleken met studies uit het verleden zonder prospectieve screening in deze diverse patiëntenpopulatie.**

ABC, abacavir.

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

- De personen die getest moeten worden zijn
  - Personen die nog niet met hiv behandeling gestart zijn en **die behandeling gaan krijgen met abacavir.**
  - Personen die hiv behandeling hebben gestart maar die nooit behandeling hebben gehad met abacavir **maar die nu gaan starten met behandeling met abacavir.**
  - Personen met een onbekende HLA-B\*5701 status die gestopt zijn met een behandeling die abacavir bevatte en die opnieuw gaan starten met een behandeling met abacavir.

Personen die gediagnosticeerd zijn met een abacavir overgevoeligheidsreactie mogen geen abacavir ontvangen. Testen van HLAB\*5701 is niet nodig voor deze personen

### **Beperkingen van Huid Allergietesten**

- Huid allergietesten kunnen niet worden gebruikt als screening voor patiënten die nog niet eerder abacavir kregen
- Ongeacht de uitkomst van een huid allergietest, moeten patiënten de behandeling met abacavir stoppen wanneer een overgevoeligheid klinisch wordt vermoed

- Huid allergietest resultaten mogen nooit worden gebruikt ter ondersteuning van het opnieuw starten van abacavir in de routine klinisch praktijk
- Huid allergietesten mogen nooit een klinische diagnose van abacavir overgevoeligheid veranderen

### **Samenvatting**

- De eenmalige HLA-B\*5701 test
  - Helpt patiënten vinden die een hoger risico hebben op een ernstige allergische reactie voor abacavir
- Wanneer niet zeker is wat de HLA-B\*5701 status van de patiënt is, moet de patiënt worden gescreend – Deze simpele bloed test kan helpen bepalen of een behandeling met abacavir geschikt is
- HLA-B\*5701 screening voor het risico op ABC HSR mag nooit de vervanger zijn van geschikte klinische vigilantie en behandeling van de patiënt bij personen die ABC krijgen
- Klinische diagnose van vermoedelijke ABC HSR blijft de basis voor het maken van klinische besluiten

ABC, abacavir; HSR, overgevoelighedsreacties.

## **OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES CASUS STUDIES**

### **Casus Presentatie #1**

- Een 46-jarige vrouw, nieuw gediagnosticeerd voor hiv infectie, startte behandeling met abacavir, lamivudine, en efavirenz – HLA-B\*5701 status onbekend
- Op dag 8 van de behandeling, merkte haar arts een lichte pruritische huiduitslag in haar nek en haar romp
  - De patiënt was koortsvrij, had geen gastro-intestinale symptomen, en voelde zich goed
  - Ze had geen spier- of gewrichtspijn, ademhalingssymptomen, of gevoeligheid of gezwollen lymfeklieren – Ze had geen andere geneesmiddelen gebruikt
- Differentiële diagnoses zijn
  - Een reactie op efavirenz
  - Abacavir overgevoeligheid
  - Immune reconstitutie syndroom

### **Casus Presentatie #1 (vervolg)**

- Handelswijze
  - Patiënt heft een enkel licht symptoom, dus controleer zorgvuldig voor verdwijnen of verslechtering voordat een besluit gemaakt wordt - Bestudeer symptomen van overgevoeligheid - Instrueer de patiënt om door te gaan met alle medicatie en onmiddellijk contact op te nemen met de arts wanneer een ander symptoom zich ontwikkelt - Evalueer de patiënt opnieuw na 24 uur
- Follow-up
  - Patiënt ging door met alle medicatie – Huiduitslag verbeterde gedurende de volgende 4 dagen zonder verdere symptomen
- Conclusie
  - Patiënt had een voorbijgaande efavirenz-gerelateerde huiduitslag (d.w.z. geen overgevoelighedsreactie)

### **Casus Presentatie #1: Alternatief Scenario**

- 3 dagen na het opmerken van de huiduitslag, stopte de patiënt met alle medicatie; de huiduitslag verdween daarna
- Handelswijze
  - Definitief stoppen van abacavir: Hoewel de reactie een efavirenz gerelateerde huiduitslag kan zijn geweest, is het door het stoppen van alle geneesmiddelen niet langer mogelijk een differentiële diagnose te maken van een abacavir overgevoelighedsreactie zonder de patiënt bloot te stellen aan het risico van opnieuw starten

### **Casus Presentatie #1: Samenvatting**

- Een enkel symptoom is niet voldoende voor een diagnose van overgevoeligheid
  - **Het tijdelijk stoppen van geneesmiddelen na een enkel symptoom moet worden vermeden**
    - Verdwijnen van symptoom na stoppen met geneesmiddelen maakt een differentiële diagnose onmogelijk
  - Hoewel, wanneer abacavir tijdelijk **wordt** gestopt, **mag het niet opnieuw worden gestart**
    - Verdwijnen van een symptoom kan wijzen op afgebroken ontwikkeling van een multi-symptoom overgevoelighedsreactie
    - Opnieuw starten zorgt dat de patiënt risico loopt op een herstart reactie
    - Abacavir moet terug worden gekregen van de patiënt om het risico op opnieuw gebruiken te vermijden
- Neem een zorgvuldige voorgeschiedenis, en beoordeel andere symptomen
- Blijf de patiënt controleren
- Vermijd corticosteroïden in geval dat ze de ontwikkeling van extra symptomen maskeren
- Gebruik antihistaminica indien nodig voor het comfort van de patiënt

### **Casus Presentatie #2**

- 29-jarige man met een voorgeschiedenis van HSV en syfilis
- Nieuw gediagnosticeerd voor hiv, lage CD4 (<200 cellen/mm<sup>3</sup>), en hoge virale load
- Negatief screening resultaat voor HLA-B\*5701
- Begonnen met abacavir, lamivudine, en lopinavir/r
- Gelijktijdige medicatie
  - Valacyclovir (chronische medicatie) gestart voor antiretrovirale behandeling
  - Co-trimoxazole gestart met de antiretrovirale middelen

### **Casus Presentatie #2 (vervolg)**

- **Dag 8:** Patiënt merkte spierpijn en lichte verhoging met een piek van 37.8°C
- **Dag 9:** Patiënt merkte vage huiduitslag met lichte verhoging met een piek van 39°C ongeveer 9 uur na de ochtend dosis
- **Dag 10:** Patiënt kreeg last van dezelfde symptomen op het zelfde moment na de ochtend dosis, maar de koorts had een piek van 38°C met minder spierpijn
- **Dag 11:** Patiënt werd geëvalueerd in de kliniek
  - Temperatuur 37°C
  - Gegeneraliseerde fijne urticariële huiduitslag
  - Asymptomatisch

### **Casus Presentatie #2 (vervolg)**

- Handelswijze
  - Symptomen leken elke dag te verdwijnen ondanks het doorgaan van doseringen met abacavir gedurende meerdere dagen
  - Symptomen verdwenen en de negatieve HLA-B\*5701 screening status van de patiënt suggereren een andere etiologie
  - Doorgaan met doseringen met abacavir onder zorgvuldig toezicht en staken van cotrimoxazole
- Follow-up
  - Co-trimoxazole werd gestopt op dag 11; patiënt wordt op dag 12 en 13 in de kliniek gezien en de symptomen gaan door met afnemen in ernst
  - Patiënt wordt topische steroïden gegeven en antihistaminica voor de huiduitslag
  - Op dag 15, huiduitslag en spierpijn zijn verdwenen en de patiënt blijft koortsvrij op abacavir, lamivudine, en lopinavir/r
- Conclusie
  - Co-trimoxazole allergie

### **Casus Presentatie #2: Alternatief Scenario**

- Patiënt wordt gezien op dag 12 en 13; symptomen duren voort maar worden niet erger of minder in ernst
- Patiënt wordt topische steroïden gegeven en antihistaminica voor de huiduitslag
- Op dag 15, is de huiduitslag verdwenen maar de spierpijn duurt voort; patiënt klaagt over spierpijn
- Handelswijze
  - Definitief stoppen met abacavir als er geen andere oorzaak voor de symptomen van de patiënt wordt gevonden; in dit geval, kan abacavir overgevoeligheid niet definitief worden uitgesloten

### **Casus Presentatie #2: Samenvatting**

- Overweeg andere oorzaken voor huiduitslag en koorts wanneer de patiënt gelijktijdig medicatie gebruikt waarvan bekend dat deze gepaard kan gaan met deze symptomen of met allergieën, met name wanneer screening een laag risico op abacavir overgevoeligheid suggereert
- Hoewel, een negatieve HLA-B\*5701 screening niet definitief de mogelijkheid op een overgevoelighedsreactie uitsluit
  - Wanneer een diagnose van abacavir overgevoeligheid niet kan worden uitgesloten, dan moet abacavir definitief worden gestopt, ongeacht de resultaten van elke test

### **Casus Presentatie #3**

- 45-jarige man begonnen met behandeling met abacavir, lamivudine, en boosted fosamprenavir
  - HLA-B\*5701 status onbekend
- **Dag 5:** Begin van braken
- **Dag 6:** Begin van diarree; misselijkheid verslechtert met vaker braken
- **Dag 7:** Ontwikkeling van koorts tot 39°C en algehele zwakte; gastro-intestinale symptomen gaan door zonder verdere toename in ernst; zorgvuldig zoeken toonde geen huiduitslag



### **Casus Presentatie #3 (vervolg)**

- Handelswijze
  - Definitief stoppen met abacavir
  - Cumulatief, meerdere organen symptomatisch begin wijst op een hoge waarschijnlijkheid van het ontwikkelen van abacavir overgevoeligheidsreactie
- Follow-up
  - Binnen 24 uur van het stoppen met abacavir, is de patiënt koortsvrij en gastro-intestinale symptomen zijn verdwenen
- Conclusie
  - Patiënt kreeg last van abacavir overgevoeligheid

### **Casus Presentatie #3: Samenvatting**

- Huiduitslag komt zeer vaak voor bij abacavir overgevoeligheid; hoewel, net zoals enkel huiduitslag niet genoeg is voor een diagnose van een overgevoeligheidsreactie, is ook de afwezigheid van huiduitslag geen reden om een diagnose van een overgevoeligheidsreactie uit te sluiten in de aanwezigheid van andere voortdurende symptomen; huiduitslag kan laat voorkomen of zelfs na het stoppen met abacavir
- Andere kenmerken wijzen in de richting van de diagnose van een overgevoeligheidssyndroom
- Patiënt ontwikkelde betrokkenheid van meerdere organen, waaronder constitutionele en gastro-intestinale symptomen
  - Zelfs in de afwezigheid van huiduitslag, wezen de symptomen van de patiënt in de richting van een mogelijke diagnose van een abacavir overgevoeligheid
- Symptomen verschenen niet allemaal ineens maar in een stapsgewijze manier

Voor het voorschrijven van abacavir-bevattende geneesmiddelen, lees eerst de respectievelijke Samenvatting van Product Kenmerken welke beschikbaar is op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)