

ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTS- REAKTION (HSR)

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Abacavir wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von Hypersensitivitätsreaktionen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Abacavir zu erhöhen. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Abacavir verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Letzte Aktualisierung:

08.08.2016

Ansprechpartner beim Unternehmen:

Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an [Ansprechpartner in Ihrem Unternehmen einfügen].

INHALTSVERZEICHNIS

1. DIAGNOSE EINER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT **3-6**
 2. RISIKOFAKTOREN EINER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT **7-9**
 3. HLA-B*5701 SCREENING **10-15**
 4. MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION **16-19**
 5. HYPERSENSITIVITÄT KASUISTIKEN **20-28**
-

DIAGNOSE EINER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT

ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION

- Idiosynkratische Reaktion, beobachtet bei etwa 5 % der Patienten in klinischen Studien¹
- Klinisch gut charakterisiert, kontrollierbar durch Absetzen von Abacavir
- Diagnose erschwert durch
 - Variables Auftreten mit unspezifischen Symptomen
 - Gleichzeitige Anwendung von anderen antiretroviralen Medikamenten mit überlappendem Nebenwirkungsprofil
- Zeit bis zum Auftreten der Symptome in Studien evaluiert, die vor der Einführung des prospektiven Screening auf HLA-B*5701 durchgeführt wurden
- Mediane Zeit bis zum Auftreten ~ 8 Tage²⁻⁴
- Die Mehrheit der beobachteten Fälle ($\geq 90\%$) trat innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Abacavir-Einnahme auf^{2,4}
 - Verzögertes Einsetzen (z. B. > 12 Wochen) trat selten auf ($\leq 6\%$)

1. Hughes et al. *The Pharmacogenomics J.* 2008;8:365-374. 2. Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.
3. Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579. 4. Saag et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1111-1118.

HAUPTSYMPTOME DER HSR

- ⇒ **Fieber** (ca. 80 %)
- ⇒ **Exanthem** (ca. 70 %)
- ⇒ **Gastrointestinale Symptome** (> 50 %)
wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
- ⇒ **Generelles Unwohlsein, Müdigkeit und Kopfschmerz** (ca. 50 %)
- ⇒ **Andere Symptome** (ca. 30 %) wie respiratorische,
mukosale und muskuloskelettale Symptome

Das Auftreten mehrerer Symptome ist in den meisten Fällen einer HSR typisch.

HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION- WARNHINWEIS-KARTE

Patienten sollten sich mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, um ein Absetzen von Abacavir abzuklären, falls:

- ein Hautausschlag auftritt oder
 - wenn ein oder mehrere Symptome von 2 oder mehr der nachfolgenden Gruppen, auftreten:
 - Fieber
 - Kurzatmigkeit, Husten oder Halsschmerzen
 - Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
 - Generelles Unwohlsein, starke Müdigkeit oder Schmerzen
-

RISIKOFAKTOREN EINER ABACAVIR HSR

KLINISCHE RISIKOFAKTOREN DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT

- Unabhängig von CD4+-Zellzahl, Viruslast oder Dosierung
- Kein erhöhtes Risiko, weder mit Protease-Inhibitoren noch mit NNRTIs, konsistent nachgewiesen
- Die Unterbrechung der Abacavir-Einnahme steht in keinem Zusammenhang mit einem erhöhten Hypersensitivitätsrisiko
- Das Risiko einer vermuteten Hypersensitivitätsreaktion ist vermindert bei
 - Patienten afrikanischer Abstammung
 - Vorbehandelten Patienten oder Patienten der CDC Kategorie C
 - Männlichen Patienten
- Häufigkeit und klinisches Auftreten sind bei Kindern und Erwachsenen ähnlich

PHARMAKOGENETISCHE RISIKOFAKTOREN FÜR ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT

- HLA-B*5701 ist häufiger bei Patienten mit vermuteter Abacavir HSR, im Vergleich zu Patienten ohne, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit¹⁻²
- Es wurden innerhalb aller ethnischen und beider Geschlechtergruppen keine anderen pharmakogenetischen Marker gefunden, die Patienten mit erhöhtem Risiko auf Abacavir Hypersensitivität identifizieren³

**Prävalenz von HLA-B*5701 in der deutschen
HIV-infizierten Population (insgesamt):
7,2 % [95 % KI: 6,06; 8,46]⁴**

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. 4. Esser et al., *Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen (KIT) 2008, Poster 219*

HLA-B*5701 SCREENING

EMPFEHLUNGEN FÜR DAS HLA-B*5701 SCREENING

- Die klinische Diagnose von vermuteter Abacavir Hypersensitivität bleibt die Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung
 - HLA-B*5701 Screening zur Risikoabschätzung einer Abacavir Hypersensitivität sollte niemals eine angemessene klinische Vigilanz und ein individuelles Management von Patienten, die Abacavir erhalten, ersetzen
 - Wenn eine Abacavir Hypersensitivität nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, unabhängig von den Ergebnissen des HLA-B*5701 Screening
 - Die Ergebnisse der pharmakogenetischen Tests für das Risikomanagement einer Abacavir Hypersensitivität sollten niemals verwendet werden, um eine Entscheidung zur Medikamenten-Reexposition nach einer vermuteten Hypersensitivitätsreaktion zu unterstützen
 - HLA-B*5701 Screening darf nicht als Diagnosetest eingesetzt werden, nachdem ein Patient die Behandlung mit Abacavir begonnen hat
-

HLA-B*5701: WER SOLLTE GETESTET WERDEN?

- Nur Patienten ohne HLA-B*5701 Allel sollten die Therapie mit Abacavir beginnen
- Der einmalig durchgeführte HLA-B*5701 Screening-Test wird für die meisten Menschen mit HIV als einer ihrer Routinelabortests empfohlen
- Getestet werden sollten:
 - Personen, die noch nicht mit einer HIV-Behandlung begonnen haben
 - Personen, die in HIV-Behandlung sind, aber bisher noch kein Abacavir-Regime erhalten haben
 - Personen mit unbekanntem HLA-B*5701 Status, die Abacavir-enthaltende Regime bekommen haben und keine HSR aufwiesen **und** die erneut mit einem Abacavir-Regime beginnen möchten
- Bei HLA-B*5701–negativen Patienten und in Situationen, bei denen ein HLA- B*5701 Screening nicht möglich ist, bleibt eine angemessene klinische Vigilanz wichtig, um eine Abacavir Hypersensitivität im Frühstadium zu erkennen

Personen mit diagnostizierter Abacavir HSR sollten kein Abacavir erhalten. HLA-B*5701 Test ist für diese Personengruppe nicht notwendig.

WAS IST EIN HLA-B*5701 SCREENING?

- Menschen mit HLA-B*5701 Allel haben ein höheres Risiko eine HSR zu erleiden, als Menschen ohne diesen pharmakogenetischen Marker
 - Der einmalig durchgeführte HLA-B*5701-Test identifiziert Menschen mit hohem Risiko für diese schwere allergische Reaktion
 - Goldstandards für HLA-B*5701 Screening sind Sequenz-basierte Genotypisierung und PCR- Sequenzierung von Blut- oder Speichelproben mit spezifischen Oligonukleotid-Sonden
-

WAS BEDEUTEN DIE HLA-B*5701 TESTERGEBNISSE?

Test- ergebnis	Bedeutung	Hinweis
Negativ	<ul style="list-style-type: none"> • Patient hat ein geringeres Risiko, eine allergische Reaktion auf Abacavir zu entwickeln, als ein Träger von HLA-B*5701 • Patient kann für eine Abacavir-enthaltende Therapie in Betracht gezogen werden 	Patient kann eventuell trotzdem eine Hypersensitivitätsreaktion entwickeln und sollte sich bei Verdacht an seinen Arzt wenden.
Positiv	<ul style="list-style-type: none"> • Patient hat ein höheres Risiko, eine allergische Reaktion auf Abacavir zu entwickeln, als eine auf HLA-B*5701-negativ getestete Person • Die Behandlung mit Abacavir wird nicht empfohlen 	

**Abbruchrate wegen Abacavir Hypersensitivität
sank von 8 % auf 3 % durch genetisches Screening ($P = 0,01$)¹**

1. Rauch et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102

ERGEBNISÜBERSICHT DER PREDICT-1 UND SHAPE STUDIEN

- Das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allel ist mit einem erhöhten Risiko einer Abacavir Hypersensitivität assoziiert, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit
- Screening auf HLA-B*5701 vor Therapiebeginn mit Abacavir kann Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine HSR identifizieren
- Die Vermeidung der Behandlung mit Abacavir bei Patienten mit HLA-B*5701 Allel, reduzierte signifikant die Inzidenzrate von klinisch diagnostizierten Fällen von Hypersensitivität
 - HLA-B*5701–negative Patienten erfahren wahrscheinlich keine Abacavir Hypersensitivitätsreaktion
 - HLA-B*5701–positive Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Abacavir Hypersensitivitätsreaktion

EIN HAUT-PATCH-TEST ERSETZT KEIN HLA-B*5701 SCREENING!

MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION

KLINISCHES MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT

In folgenden Fällen sollte die Abacavir Behandlung dauerhaft beendet und die Medikamente vom Patienten zurückgefordert werden
(unabhängig vom HLA-B*5701 Status des Patienten):

- Klinischer Verdacht auf Abacavir HSR oder akute Erkrankung, die sich nicht von einer HSR unterscheiden lässt
 - Akutes Auftreten: Unterbrechung der Abacavir Therapie, Beurteilung des Schweregrads und unterstützende Behandlungen, einschließlich Flüssigkeitszufuhr, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Steroide und Antihistaminika
 - Beobachten Sie: Milderung der Symptome nach Absetzen von Abacavir?
 - Nachdem bei einem Patienten eine Hypersensitivitätsreaktion eingetreten ist, dürfen **keine anderen** Abacavir-enthaltenden Kombinationstherapien eingesetzt werden
-

KLINISCHES MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT: ERNEUTE EINNAHME VON ABACAVIR

Falls die Abacavir Therapie aufgrund von **vermuteter oder bestätigter HSR** gestoppt wird:

- **Keine Abacavir-Reexposition (einschließlich aller Abacavir-enthaltenden Kombinations-Präparate) unabhängig vom HLA-B*5701 Status des Patienten**
- Neustart einer Abacavir-haltigen Therapie, nachdem ein Patient eine HSR erfahren hat kann schwerere, potentiell lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Blutdruckabfall und Tod zur Folge haben

Falls die Abacavir Therapie aus anderen Gründen als einer vermuteten HSR gestoppt wird:

- Der HLA-B*5701 Status **aller** Patienten sollte verifiziert werden (Patientenakte/Test)
 - ⇒ Falls ein Patient HLA-B*5701-positiv ist, sollte Abacavir **nicht** erneut eingesetzt werden, auch wenn der Patient Abacavir zuvor vertragen hat
 - ⇒ Falls ein Patient HLA-B*5701-negativ ist, kann Abacavir dann erneut verabreicht werden, wenn die medizinische Versorgung des Patienten sichergestellt ist

KLINISCHES MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄT: BERATUNG DES PATIENTEN

- Machen Sie Patienten (oder Erziehungsberechtigte von Kindern) aufmerksam auf:
 - ⇒ Die Merkmale und Symptome einer Abacavir Hypersensitivität; nutzen Sie dazu die Warnhinweis-Karte und die Packungsbeilage
 - ⇒ HLA-B*5701-positive Personen haben ein erhöhtes HSR-Risiko, dennoch kann eine Abacavir HSR auch bei HLA-B*5701–negativen Personen auftreten
 - Geben Sie Patienten einen Plan an die Hand, wie sie sich im Falle einer vermuteten HSR verhalten sollten
 - ⇒ Raten Sie Patienten bei Verdacht auf eine HSR oder bei Auftreten von Symptomen, die mit einer HSR vereinbar sind, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, unabhängig von ihrem HLA-B*5701 Status
-

HYPERSENSITIVITÄT KASUISTIKEN

Kasuistik 1: HLA-B*5701 Status unbekannt

46-jährige Patientin, HIV-Infektion neu diagnostiziert, Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Efavirenz

8. Tag: schwaches juckendes Exanthem an Hals und Oberkörper

- Patientin fieberfrei, keine Magen-Darm-Beschwerden, fühlt sich allgemein gut
- Weder Muskel- oder Gelenkschmerzen, noch respiratorische Symptome oder Schwellungen der Lymphknoten
- Keine anderen Medikamente

Differentialdiagnosen:

- Reaktion auf Efavirenz
- Abacavir Hypersensitivität
- Immunrekonstitutionssyndrom

Verlauf:

- Ein einziges mildes Symptom → Verlaufskontrolle
 - ⇒ Besprechung der Symptome einer Hypersensitivität
 - ⇒ Anweisung sämtliche Medikamente weiter einzunehmen und bei weiteren Symptomen umgehend ärztliche Hilfe aufzusuchen
 - ⇒ Neuvorstellung nach 24 Stunden
-

Kasuistik 1: HLA-B*5701 Status unbekannt

46-jährige Patientin, HIV-Infektion neu diagnostiziert, Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Efavirenz

- **Follow-up:**
 - ⇒ Patientin führt die Medikation weiter
 - ⇒ Exanthem bessert sich innerhalb von 4 Tagen ohne weitere Symptome
- **Schlussfolgerung: Transientes Efavirenz-assoziiertes Exanthem**
(d. h. keine Hypersensitivitätsreaktion)
- **Alternativszenario:**
 - 3 Tage nach Bemerkten des Exanthems: Absetzen sämtlicher Medikamente
 - ⇒ Vollständiges Verschwinden des Exanthems

Weiteres Vorgehen: Dauerhaftes Absetzen von Abacavir!

Obwohl das Exanthem Efavirenz-bedingt sein kann, ist eine **Differentialdiagnose durch die Medikamentenunterbrechung nicht länger möglich**, ohne die Patientin dem **Risiko einer Reexposition** auszusetzen

Kasuistik 1: HLA-B*5701 Status unbekannt

Zusammenfassung

- ⇒ **Ein einzelnes Symptom reicht nicht aus zur Diagnose einer Hypersensitivität:**
 - **Medikamentenunterbrechung nach Auftritt eines einzelnen Symptoms vermeiden**
Rückgang der Symptome macht Differentialdiagnose unmöglich
 - **Abacavir-Einnahme nach Unterbrechung nicht wieder aufnehmen**
 - Abklingen der Symptome kann die unterbrochene Entwicklung einer multisymptomalen Hypersensitivitätsreaktion bedeuten
 - Reinitiierung birgt für den Patienten das Risiko einer Reexpositions-Reaktion
 - Nicht eingenommenes Abacavir sollte vom Patienten zurückgefordert werden, um das Risiko einer Reexposition zu vermeiden
 - ⇒ **Erhebung einer sorgfältigen Anamnese und Beobachtung weiterer Symptome**
 - ⇒ **Fortführung der Patientenbeobachtung**
 - ⇒ **Kortikosteroide vermeiden (können die Entwicklung weiterer Symptome überdecken)**
 - ⇒ **Bei Bedarf Verwendung von Antihistaminika zur symptomatischen Behandlung**
-

Kasuistik 2: HLA-B*5701 Status negativ

29-jähriger Patient

Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

- Neu diagnostizierte HIV-Infektion, niedrige CD4 (< 200 Zellen/mm³), hohe Viruslast
- Herpes Simplex und Syphilis in der Anamnese
- Begleitmedikation
 - Valacyclovir (Dauermedikation), Beginn vor antiretroviraler Therapie
 - Cotrimoxazol, Einnahmebeginn gemeinsam mit antiretroviralen Medikamenten

Tag 8: Myalgien und leichtes Fieber mit einem Maximum von 37,8 °C

Tag 9: Ca. 9 Stunden nach morgendlicher Dosisaufnahme: schwaches Exanthem und leichtes Fieber mit einem Maximum von 39 °C

Tag 10: Dieselben Symptome zur gleichen Zeit nach Einnahme der morgendlichen Dosis, Fieber bleibt bei 38 °C, weniger Myalgien

Tag 11: Untersuchung in der Klinik: Körpertemperatur 37 °C, generelle schwache Urtikaria, asymptomatisch

Verlauf:

- Symptome über mehrere Tage täglich gemindert, trotz weiterer Einnahme von Abacavir
 - Symptommrückgang und negatives HLA-B*5701 Screening → Andere Ätiologie
 - Fortgesetzte Abacavir- Behandlung, engmaschige Überwachung, Absetzen von Cotrimoxazol
-

Kasuistik 2: HLA-B*5701 Status negativ

29-jähriger Patient

Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

Follow-up:

- ⇒ Stop von Cotrimoxazol an Tag 11
- ⇒ Patient stellt sich an Tag 12 und 13 in Klinik vor, Symptome nehmen an Schwere ab
- ⇒ Patient erhält topische Steroide und Antihistaminika gegen das Exanthem
- ⇒ Tag 15: Hautausschlag und Myalgien verschwunden. Patient bleibt auf Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

Schlussfolgerung: Cotrimoxazol Allergie

• Alternativszenario:

- ⇒ Tag 12 und 13: Symptome halten weiter an, keine Veränderung der Schwere
- ⇒ Patient erhält topische Steroide und Antihistaminika gegen das Exanthem
- ⇒ Tag 15: Hautausschlag bessert sich, Myalgien bleiben; Patient klagt über Unwohlsein

- **Weiteres Vorgehen:** Wenn **keine andere Ursache für die Symptome** des Patienten ermittelt werden kann, muss die **Therapie mit Abacavir dauerhaft eingestellt** werden, da in diesem Fall eine **Abacavir Hypersensitivität nicht definitiv ausgeschlossen** werden kann
-

Kasuistik 2: HLA-B*5701 Status negativ

Zusammenfassung

- ⇒ **Berücksichtigen Sie auch andere Ursachen für Exantheme und Fieber bei Patienten, die gleichzeitig weitere Medikamente einnehmen, die mit diesen Symptomen oder mit Allergien in Verbindung gebracht werden können.**
 - ⇒ **Insbesondere dann, wenn ein Screening ein geringes Risiko einer Abacavir Hypersensitivität vermuten lässt.**
 - ⇒ **Auch ein negatives HLA-B*5701 Screening schließt die Möglichkeit einer HSR nicht definitiv aus.**
 - ⇒ **Wenn die Diagnose einer Abacavir Hypersensitivität nicht ausgeschlossen werden kann, muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, unabhängig von den Laborbefunden.**
-

Kasuistik 3: HLA-B*5701 Status unbekannt

45-jähriger Patient

Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und geboostetem Fosamprenavir

Tag 5: Beginn von Erbrechen

Tag 6: Beginn von Durchfall; Übelkeit verschlechtert sich mit häufigerem Erbrechen

Tag 7: Entwicklung von Fieber bis 39 °C und allgemeiner körperlicher Schwäche; gastrointestinale Symptome bleiben mit selber Schwere bestehen; sorgfältige Suche nach Hautausschlag zeigt negatives Resultat

Verlauf

- Dauerhaftes Absetzen von Abacavir
- Kumulierte Multiorgan-Symptomatik deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung einer Abacavir HSR hin

Follow-up

- Innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen von Abacavir → Patient fieberfrei und Magen-Darm-Symptome verschwunden

⇒ **Schlussfolgerung: Patient weist Abacavir Hypersensitivität auf**

Kasuistik 3: HLA-B*5701

Status unbekannt Zusammenfassung

- ⇒ **Hautausschlag tritt sehr häufig bei der Abacavir Hypersensitivität auf.**
 - ⇒ **Weder Vorhandensein noch Fehlen von Exanthenen allein ist bei gleichzeitigem Auftreten weiterer konsistenter Symptome ausreichend für die Diagnose bzw. den Ausschluss einer Hypersensitivitätsreaktion.**
 - ⇒ **Hautausschlag kann auch spät oder nach Absetzen von Abacavir auftreten.**
 - ⇒ **Weitere Merkmale sind zur Diagnose eines Hypersensitivitätssyndroms nötig.**
 - ⇒ **Patient entwickelte Multiorganbeteiligung, einschließlich allgemein-befindlicher und gastrointestinaler Symptome**
Auch ohne die Entwicklung eines Hautausschlags, zeigten die Symptome des Patienten die mögliche Diagnose einer Abacavir Hypersensitivität
 - ⇒ **Symptome treten nicht auf einmal auf, sondern stufenweise**
-

KONTAKT

[Kontakt Daten des pharmazeutischen Unternehmers]