De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Abacavir/Lamivudine Mylan. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Abacavir/Lamivudine Mylan te waarborgen (RMA versie 04/2017).

ABACAVIR/LAMIVUDINE MYLAN

Abacavirhydrochloride en Lamivudine

PRESENTATIE VOOR DE ARTS

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Abacavir/Lamivudine Mylan voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel”.

Mylan

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities):

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars. Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van Abacavir/Lamivudine Mylan te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten :

- **Een waarschuwingskaart voor patiënten** om het risico van overgevoeligheidsreactie (HSR) op abacavir (ABC) tot een minimum te beperken door het begrip en bewustzijn hierover te verbeteren. Deze kaart bevindt zich in de geneesmiddelenverpakking.

- **Een presentatie voor de arts, met onderstaande hoofdboodschappen:**

1. De belangrijkste symptomen die verband houden met een HSR voor ABC zijn:

koorts (~80%), huiduitslag (~70%), gastrointestinale symptomen (>50%) zoals misselijkheid, buikpijn, braken en diarree, algehele malaise, vermoeidheid en hoofdpijn (~50%) en andere symptomen (~30%) zoals respiratoire en mucosale symptomen en symptomen van het skeletspierstelsel.

Gelet op het bovenstaande wordt patiënten geadviseerd om onmiddellijk met hun arts contact op te nemen om te bepalen of zij met het gebruik van abacavir moeten stoppen bij:

- de aanwezigheid van huiduitslag; OF
- de ontwikkeling van een of meer symptomen uit ten minste twee van de onderstaande groepen:
  - koorts
  - kortademigheid, keelpijn of hoesten
  - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - extreme vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

2. Risicofactoren voor een HSR op ABC

HLA-B*5701 is de enige geïdentificeerde farmacogenetische marker die consistent in verband wordt gebracht met de klinische diagnose van een HSR-reactie op ABC. Het kan echter zijn dat sommige patiënten met een verdachte overgevoeligheidsreactie op ABC het HLA-B*5701-allel niet hebben.

3. Aanbevelingen voor het screenen op HLA-B*5701

Voordat met behandeling met abacavir wordt gestart, moeten clinici screenen op HLA-B*5701 (in een omgeving waar gevalideerde screeningmethoden beschikbaar zijn). Klinische diagnostiek van een verdachte overgevoeligheid voor ABC blijft de basis voor klinische besluitvorming. De HLA-B*5701-screening op het risico van overgevoeligheid voor ABC mag nooit in de plaats komen van passende klinische vigilantie en patiëntmanagement bij individuen die ABC krijgen. Indien overgevoeligheid voor ABC op klinische gronden niet kan worden uitgesloten, moet ABC permanent worden gestaakt en niet opnieuw worden gestart, ongeacht de resultaten van een HLA-B*5701-screening. Een screening voorafgaand aan het opnieuw starten met abacavir wordt ook aanbevolen bij patiënten met een onbekende HLA-B*5701-status die voorheen abacavir hebben verdragen.

4. Informatie over HLA-B*5701-testen

De eenmalige HLA-B*5701-test identificeert mensen met een hoog risico op deze ernstige allergische reactie. De gouden standaard voor het screenen op HLA-B*5701 zijn sequence-based genotypering en polymerase-ketenreactie-sequencing van specifieke oligonucleotidesondes. Bloed- of speekselmonsters worden verzameld en getest op genetische sequenties die coderen voor het HLA-B*5701-allel.

Resultaten van de PREDICT-1- en SHAPE-studies laten zien dat de aanwezigheid van het HLA-B*5701-allel wordt geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor ABC, ongeacht het ras, dat screening op HLA-B*5701 vóór het starten van de behandeling met ABC personen kan identificeren die een verhoogd risico hebben op een HSR en dat het vermijden van behandeling met ABC bij personen met het HLA-B*5701-allel een significante reductie van de incidentie van klinisch gediagnosticeerde gevallen van overgevoeligheid heeft aangetoond. Gegevens uit deze studies ondersteunen niet het routinematig gebruik van huidpleistertesten in de klinische praktijk. Alleen patiënten bij wie is gevonden dat het HLA-B*5701-allel ontbreekt, mogen de therapie met ABC starten.

5. Behandeling van een HSR-reactie op ABC

Symptomen kunnen op elk moment gedurende de behandeling met ABC ontstaan, maar treden meestal op binnen de eerste 6 weken van de therapie. Symptomen zijn aanvankelijk mild en ontwikkelen zich in de loop der tijd; ze worden ernstiger bij voortzetting van de therapie met ABC. De symptomen verbeteren na het staken van ABC. Hervatten van de behandeling kan resulteren in een snellere en ernstiger reactie die fataal kan zijn, daarom is hernieuwde toediening gecontra-indiceerd.

6. Casestudies over overgevoeligheid

Het educatieve materiaal omvat 3 casestudies die de werking tonen van verschillende klinische scenario’s plus behandeling.

OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE OP ABACAVIR

DIAGNOSE VAN EEN OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE OP ABACAVIR

Abacavir is een bestanddeel van Abacavir/Lamivudine Mylan

- **Abacavir/Lamivudine Mylan**

Abacavir/Lamivudine Mylan is geïndiceerd bij antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ten minste 25 kg wegen.

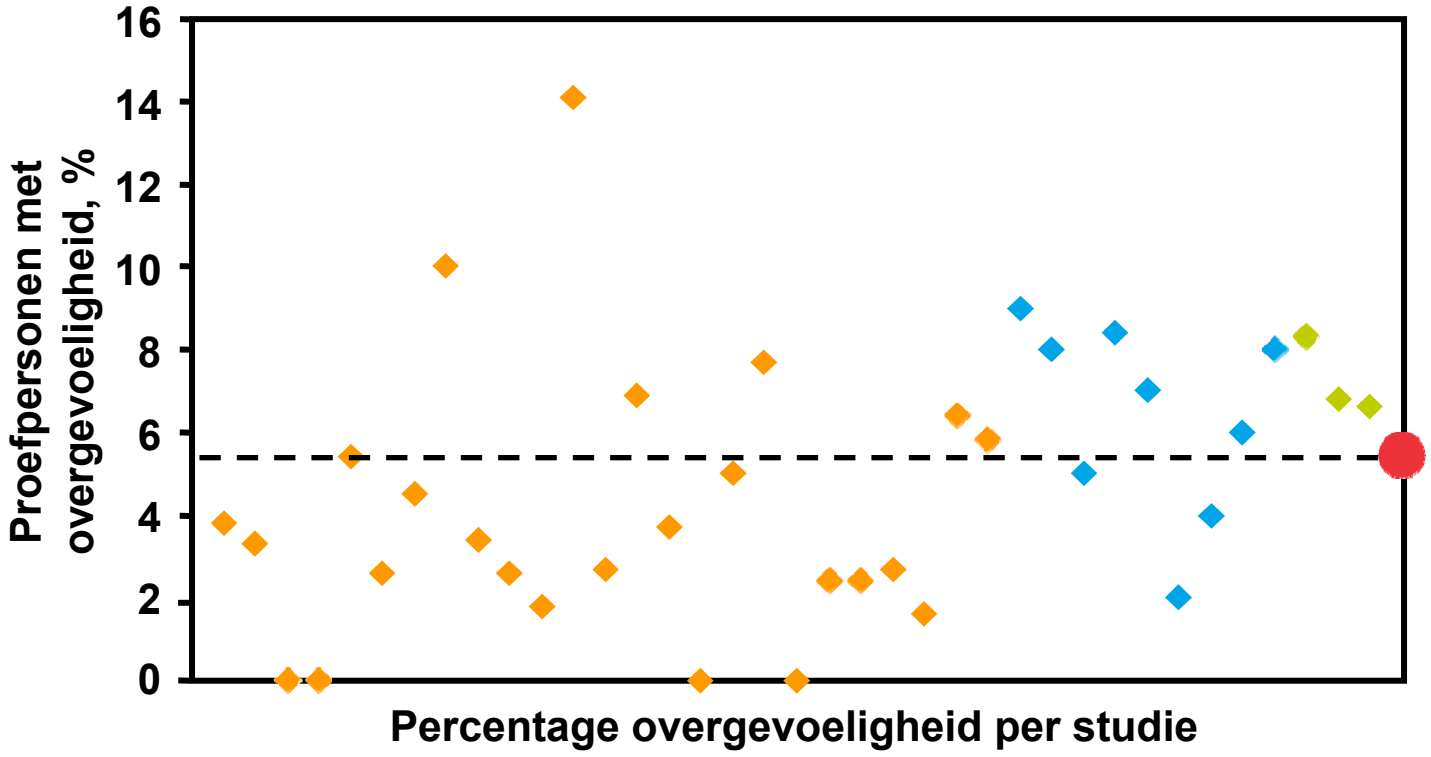
Overgevoeligheidsreactie op abacavir

- Idiosyncratische reactie
- Wordt waargenomen bij ongeveer 5% van de patiënten in klinische studies
- Goed klinisch gekarakteriseerd
- Vereist de stopzetting van de behandeling met abacavir
- De diagnose wordt bemoeilijkt door
  - de wisselende presentatie van aspecifieke symptomen
  - concomiterend gebruik van andere antiretrovirale middelen waarvan de bijwerkingen elkaar overlappen

Hughes et al. *The Pharmacogenomics J*. 2008;8:365-374.

Frequentie van overgevoeligheid voor abacavir in klinische studies

- Opgetreden bij 5,4% van de proefpersonen in klinische studies (n = 9329)



- Juli 2001 Risk Factor Analysis (RFA). Symonds et al. *Clin Ther*. 2002;24:565-573.
- Mei 2003 RFA Module Case Report Form. Cutrell et al. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171-2172.
- Juni 2004 RFA. Brothers et al. Poster 836 presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.

Frequentie van vermoedelijke HSR (overgevoeligheidsreactie) in een selectie van gerandomiseerde, blinde studies met combinaties van antiretrovirale middelen zonder abacavir

	Abacavirgroep		Zidovudine- of indinavirgroep	
Studie	**N, totaal**	**HSR, n (%)**	**N, totaal**	**HSR, n (%)**
CNA3005[1,2]	268	19 (7%)	265	6 (2%)
CNA30024[2,3]	330	27(8%)	325	10 (3%)
ACTG A5095[4]	382	37 (10%)	376	28 (7%)
Totaal	980	83 (8,5%)	966	44 (4,6%)

HSR, overgevoeligheidsreactie.

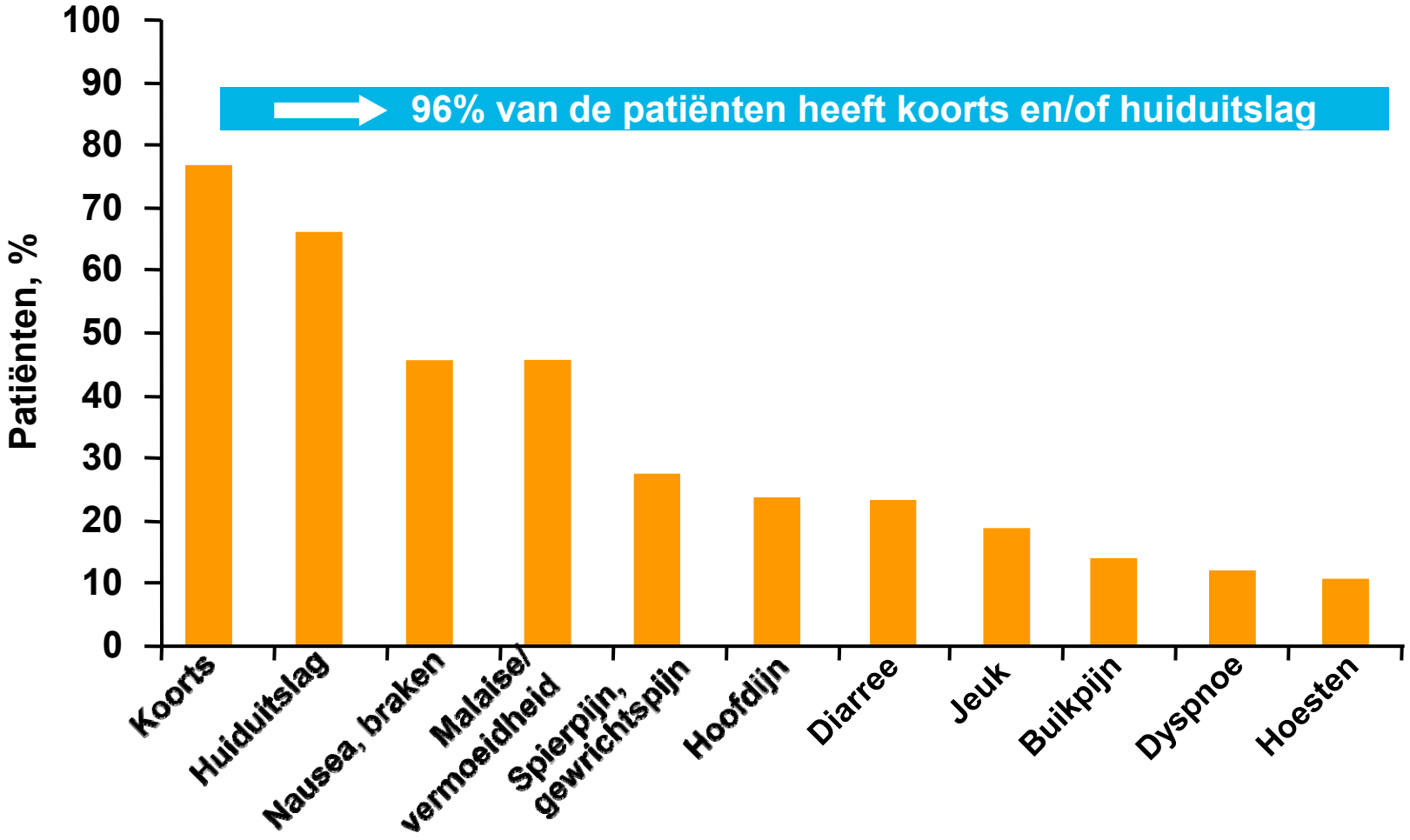
1. Brothers et al. Poster presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.
2. Hernandez et al. Abstract presented at: 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; July 8-11, 2003; Paris, France. 3. Wannamaker et al. *Can J Infect Dis Med Microbial. 2007;18(suppl B):71B. 4. Gulick et al. JAMA. 2006;296:769-781.*

Tijd tot optreden van overgevoeligheid voor abacavir

- De tijd tot optreden werd geëvalueerd in studies die werden uitgevoerd voor het tijdperk van prospectieve screening op overgevoeligheid voor abacavir
- De mediane tijd tot optreden was ~ 8 dagen[1-3]
- De meeste gerapporteerde gevallen (≥ 90%) zijn opgetreden tijdens de eerste zes weken behandeling met abacavir [1,3]
- Een laat optreden (bijv.: > 12 weken) was zeldzaam (≤ 6%)

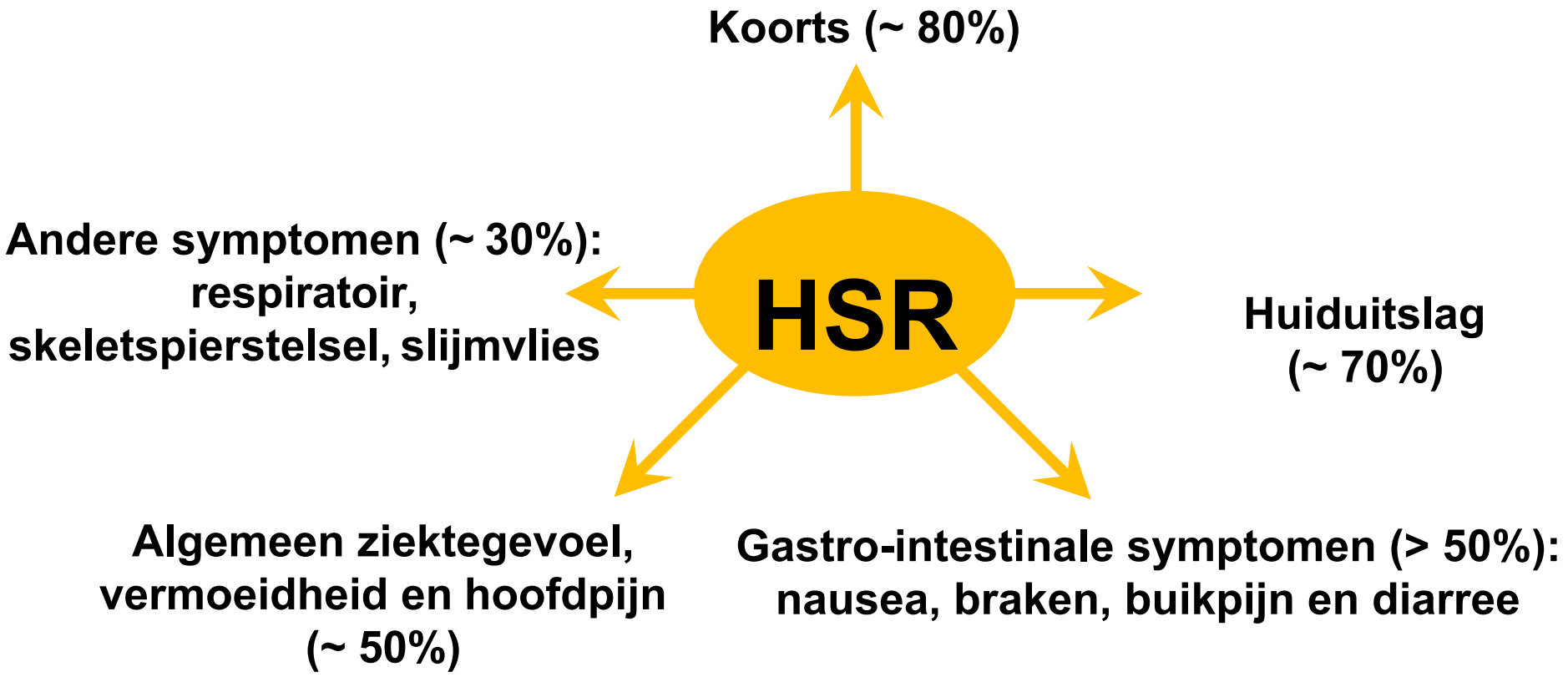
1. Hetherington et al. *Clin Ther. 2001;23:1603-1614. 2. Mallal et al. N Engl J Med. 2008:358;568-579. 3. Saag et al. Clin Infect Dis.* 2008;46:1111-1118.

Symptomen van overgevoeligheid die werden gerapporteerd met een frequentie ≥ 10% (n = 1803)



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

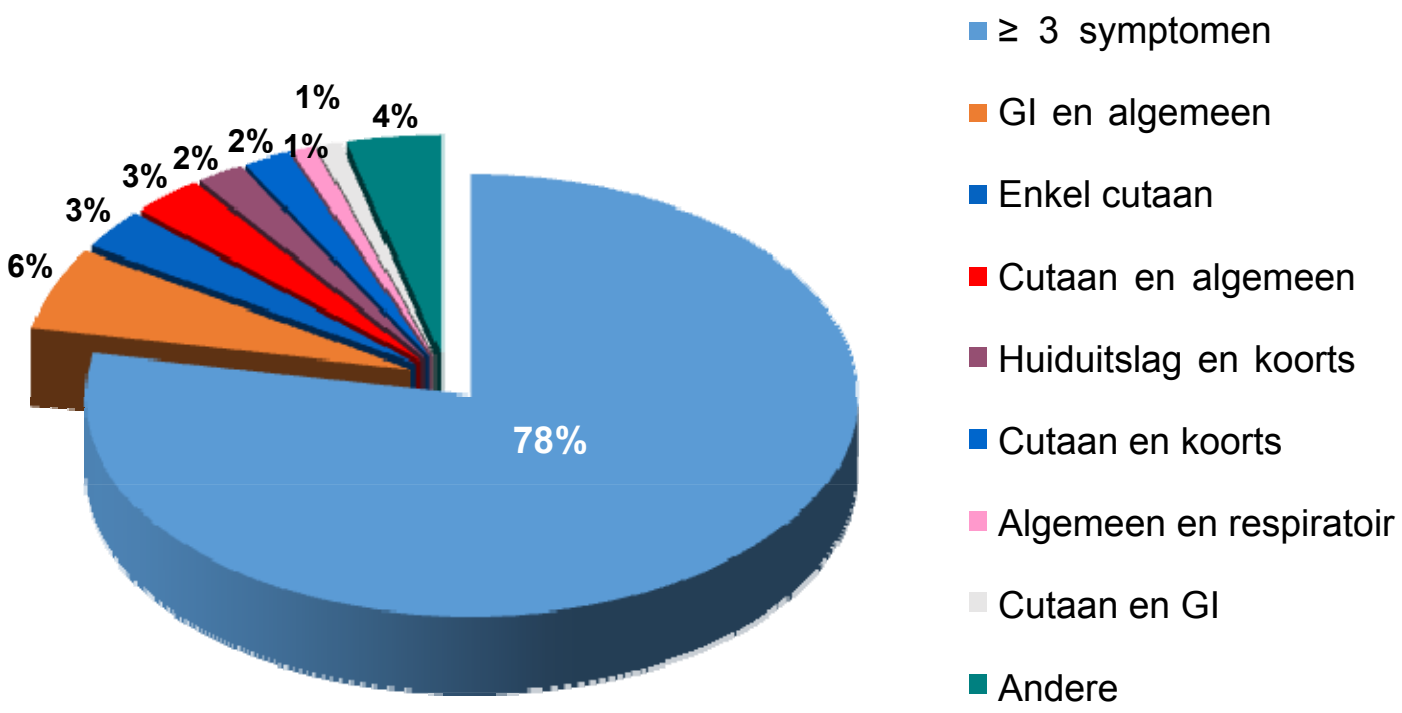
Belangrijkste symptomen bij het klinische beeld van een overgevoeligheidsreactie



HSR, overgevoeligheidsreactie

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

Frequentie van combinaties van symptomen bij het klinische beeld van overgevoeligheid voor abacavir in klinische studies (n = 206)



- Een overgevoeligheidsreactie veroorzaakt meestal meerdere symptomen

GI, gastro-intestinaal.

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

Waarschuwingskaart - Overgevoeligheidsreactie

Omdat Abacavir/Lamivudine Mylan abacavir bevat, kunnen sommige patiënten die Abacavir/Lamivudine Mylan innemen een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) ontwikkelen die **levensbedreigend kan zijn** als de behandeling met Abacavir/Lamivudine Mylan wordt voortgezet.

NEEM ONMIDDELLIJK CONTACT OP MET UW ARTS voor advies over het al dan niet stoppen met Abacavir/Lamivudine Mylan als:

1) **u huiduitslag krijgt OF**

2) **u één of meer klachten krijgt uit ten minste TWEE van de volgende groepen**
   - koorts;
   - kortademigheid, keelpijn of hoesten;
   - misselijkheid of braken of diarree of buikpijn;
   - ernstige vermoeidheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn.

Als u met het gebruik van Abacavir/Lamivudine Mylan gestopt bent als gevolg van deze reactie, **MAG U ABACAVIR/LAMIVUDINE MYLAN NOOIT MEER INNEMEN**; hetzelfde geldt voor alle andere geneesmiddelen die abacavir (bijvoorbeeld Ziagen, Trizivir, Triumeq) bevatten. U kunt dan namelijk **binnen een paar uur** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk krijgen of overlijden.

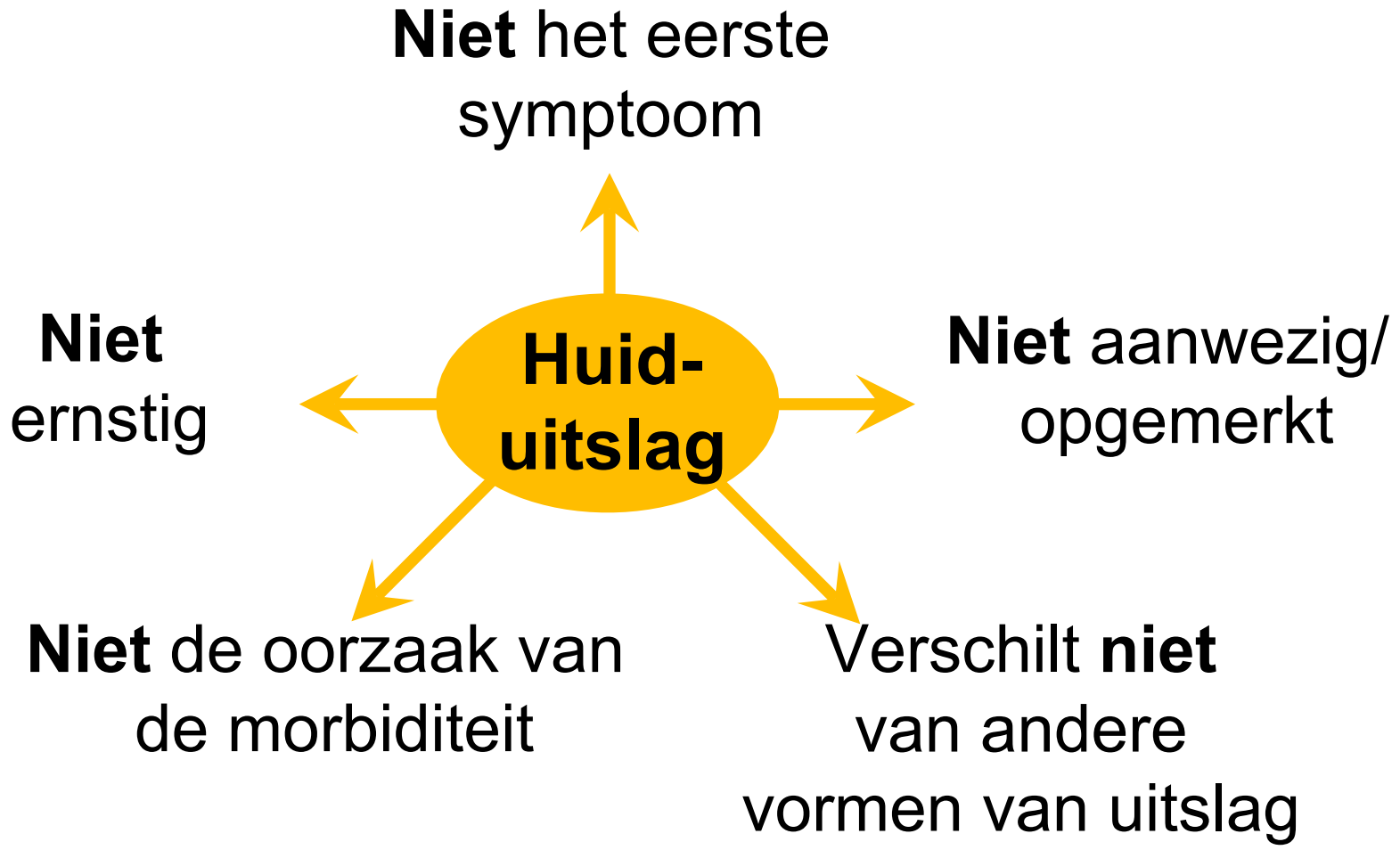
Klinische symptomen en laboratoriumafwijkingen

Klinische tekenen	Mogelijke laboratoriumafwijkingen
Koorts	Hematologische: lymfopenie en trombocytopenie
Huiduitslag: urticariële, maculopapuleuze	Stijging van de leverenzymen (ASAT/ALAT)
Slijmvliesletsels (faryngitis, conjunctivitis)	Stijging van het serumcreatinine en het creatinekinase
Adenopathieën	RX thorax: normaal of diffuse, bilaterale of lobulaire infiltraten

ASAT, aspartaataminotransferase; ALAT, alanineaminotransferase.

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

Een eventuele huiduitslag onderscheidt zich door wat hij niet is:



Thurmond et al. Abstract presented at: 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions & Lipodystrophy in HIV; September 13-15, 2000; Toronto, Canada. Brothers et al. Poster presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.

RISICOFACTOREN VOOR EEN OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE OP ABACAVIR

Klinische risicofactoren voor overgevoeligheid voor abacavir

- Hangt niet af van het aantal $CD4^+$ lymfocyten, de virale belasting of de dosis
- Geen hoger risico met proteaseremmers of NNRTIs
- Het risico op een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie is lager bij:
  - Patiënten van Afrikaanse origine
  - Patiënten die al werden behandeld, of patiënten in categorie C van de CDC
  - Mannelijke patiënten
- De frequentie en het klinische beeld zijn vergelijkbaar bij kinderen en volwassenen

NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Cutrell et al. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171-2172.

Onderbrekingen van de behandeling staan niet in verband met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor abacavir

- In zeer zeldzame gevallen werden HSRs gerapporteerd na hervatten van abacavir bij patiënten die daarvoor geen symptomen van HSR hadden vertoond[1]
- In de studie van Thompson et al. werd evenwel geen verband waargenomen tussen een onderbreking van de behandeling en een hoger risico op overgevoeligheid voor abacavir[2]
  - 74% van de patiënten (119/161) had de behandeling ≥ 2 dagen onderbroken
  - 40% van de patiënten (64/161) had de behandeling ≥ 5 dagen onderbroken
  - De incidentie van overgevoeligheid (2,5%, 4/161) was vergelijkbaar met wat in vroegere studies werd waargenomen
  - De ernst van en de sterfte in geval van overgevoeligheid voor abacavir namen niet toe

HSR, overgevoeligheidsreactie.

1. Frissen et al. *AIDS*. 2001;15:289.
2. Thompson et al. Abstract L-14 presented at: 40th ICAAC; 2000; Toronto, Canada.

Vergelijkbare percentages van vermoedelijke overgevoeligheidsreactie op abacavir bij inname een- of tweemaal per dag

Studie	Behandeling[a]	Percentage (%) overgevoeligheid
CNA30021[1]	ABC BID (+ 3TC + EFV OD)	7
	ABC OD (+ 3TC + EFV OD)	9
EPV40001[2]	ABC BID/3TC BID	8
	ABC BID/3TC OD	2
	ABC OD/3TC BID	8
ESS101822 (ALOHA)[3]	ABC OD/3TC OD	4
	ABC BID + 3TC BID	7
ESS100732 (KLEAN)[4]	ABC OD/3TC OD	6

3TC, lamivudine; EFV, efavirenz.; OD: eenmaal per dag; BID: tweemaal per dag

[a] ABC BID: abacavir 300 mg toegediend tweemaal per dag. ABC OD: abacavir 600 mg toegediend eenmaal per dag.

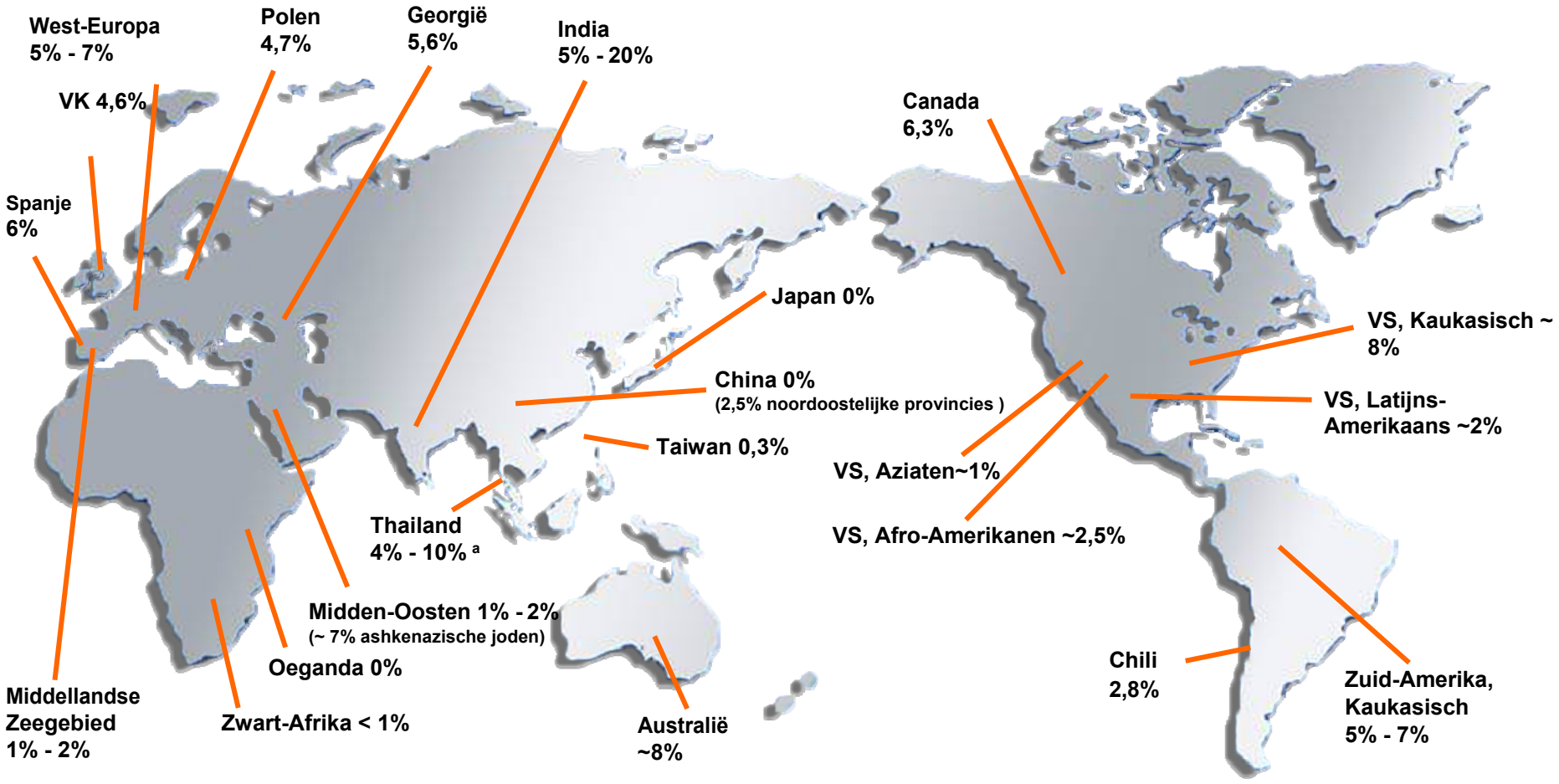
1. Moyle et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:417-425.
2. Bowonwatanuwong et al. Abstract presented at: 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina
3. Cohen et al. *Pharmacotherapy*. 2008;28:314-322.
4. Eron et al. *Lancet*. 2006;368:476-482.

Farmacogenetische risicofactoren voor overgevoeligheid voor abacavir

- Het HLA-B*5701-allel komt vaker voor bij patiënten met een vermoeden van een overgevoeligheidsreactie op abacavir dan bij andere mensen, ongeacht het ras[1-2]
- Het is met geen enkele andere farmacogenetische merker mogelijk om patiënten met een risico op overgevoeligheid voor abacavir – in alle etnische groepen en voor beide geslachten – te identificeren

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.

Frequentie van het HLA-B*5701-allel [1-9]



[a] Thailand, dragers van B*57: Thai Dai Lue (noordoosten van Thailand), ~11%; stedelijk gebied van Bangkok, 3,6%; moslims Zuid-Thailand, 3%.

1. Nolan et al. *J HIV Ther*. 2003;8:36-41. **2.** Lalonde et al. *Tissue Antigens*. 2010;75:12-18. **3.** Poggi et al. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:510-512. **4.** Dvali et al. *Georgian Med News*. 2010;12:16-20. **5.** Parczewski et al. *HIV Med*. 2010;11:345-348. **6.** Arrizabalaga et al. *HIV Clin Trials*. 2009;10:48-51. **7.** Sun et al. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:599-604. **8.** Munderi et al. *Trop Med Int Health*. 2011;16:200-204. **9.** Orkin et al. *HIV Med*. 2010;11:187-192.

Het percentage van vermoedelijke overgevoeligheidsreactie op abacavir is lager bij etnische Afrikaanse patiënten

Review van 5 prospectieve, gecontroleerde, gerandomiseerde studies met in het totaal 2798 patiënten die werden behandeld met abacavir

Studie	N	Zwarten, %	Gevallen van HSR, zwarten n (%)	Gevallen van HSR, alle andere patiënten n (%)	Totaal percentage HSR n (%)
KLEAN[a]	879	32	9 (3,3)	44 (7,3)	53 (6,0)
ALOHA	680	34	6 (2,6)	30 (6,7)	36 (5,3)
ACTION[a]	139	32	1 (2,3)	6 (6,3)	7 (5,0)
CNA30024[b]	330	20	2 (3,0)	25 (9,5)	27 (8,2)
CNA30021	770	27	12 (5,7)	52 (9,3)	64 (8,3)
Totaal	2798	30	30 (3,6)	157 (8,0)	187 (6,7)

- Dat zou kunnen te wijten zijn aan het geringe percentage HLA-B*5701-dragers in de zwarte bevolking

HSR, overgevoeligheidsreactie

[a] Tussentijdse gegevens na 48 weken. [b] Patiënten die werden gerandomiseerd naar alleen abacavir.

Wannamaker et al. *Can J Infect Dis Med Microbial*. 2007;18(suppl B):71B.

HLA-B*5701-allel en overgevoeligheid voor abacavir

- Mensen die drager zijn van het HLA-B*5701-allel lopen een significant hoger risico op een overgevoeligheids-reactie op abacavir
- Prospectieve farmacogenetische screening op het HLA-B*5701-allel dient om de patiënten te identificeren die een hoog risico lopen op overgevoeligheid voor abacavir
- Het HLA-B*5701-allel is **niet altijd** aanwezig bij patiënten met een vermoeden op een overgevoeligheidsreactie op abacavir[1]
  - Door screening op het HLA-B*5701-allel kan je dus **niet alle patiënten** identificeren die een overgevoeligheidsreactie op abacavir zullen ontwikkelen

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

Risicofactoren voor overgevoeligheid voor abacavir: samenvatting

- Het HLA-B*5701-allel is de enige bekende farmacogenetische marker die constant geassocieerd is met een klinische diagnose van een overgevoeligheids-reactie op abacavir
  - Maar niet alle patiënten bij wie een overgevoeligheidsreactie op abacavir wordt vermoed dragen het HLA-B*5701-allel

Aanbevelingen voor de screening op het HLA-B*5701-allel (1/2)

- De klinische diagnose van een overgevoeligheidsreactie op abacavir vormt de basis van elke klinische beslissing
- De screening op het HLA-B*5701-allel om het risico op overgevoeligheid voor abacavir in te schatten mag nooit in de plaats komen van een klinische bewaking en een geschikte opvolging van patiënten die abacavir krijgen
- Als overgevoeligheid voor abacavir niet kan worden uitgesloten, moet de behandeling met abacavir definitief worden stopgezet, ongeacht de resultaten van de screening op het HLA-B*5701-allel
- De resultaten van farmacogenetische tests van het risico op overgevoeligheid voor abacavir mogen nooit worden gebruikt om te beslissen om abacavir te hervatten na een vermoeden van een overgevoeligheidsreactie
- De screening op het HLA-B*5701-allel mag niet worden gebruikt als diagnostische test bij een patiënt bij wie een behandeling met abacavir wordt gestart

Aanbevelingen voor de screening op het HLA-B*5701-allel (2/2)

- Als er gevalideerde screeningmethoden beschikbaar zijn, moeten clinici overwegen het HLA-B*5701-allel op te sporen bij elke hiv-patiënt die nog niet werd behandeld met abacavir
  - Enkel patiënten die geen drager zijn van het HLA-B*5701-allel mogen een behandeling met abacavir starten
- Een screening voorafgaand aan het opnieuw starten met abacavir wordt ook aanbevolen bij patiënten met een onbekende HLA-B*5701- status die voorheen abacavir hebben verdragen
- Als er geen screeningmethoden beschikbaar zijn, is het redelijk de behandeling met abacavir te starten onder de gepaste klinische waakzaamheid
- Bij patiënten die geen drager zijn van het HLA-B*5701-allel, blijft klinische bewaking essentieel om elke overgevoeligheidsreactie op abacavir in een zo vroeg mogelijk stadium te detecteren

BEHANDELING VAN EEN OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE OP ABACAVIR

Klinische behandeling van overgevoeligheid voor abacavir

- Ongeacht de HLA-B*5701-status van de patiënt
  - In geval van twijfel moet de behandeling met abacavir worden stopgezet
  - Stop de behandeling met abacavir definitief na een vermoedelijkheidsdiagnose van een overgevoeligheidsreactie
  - Acute reactie: stop abacavir, evalueer de ernst en start een symptomatische behandeling zoals vochttoediening, vasopressoren, corticoïden en antihistaminica
  - De patiënt moet alle tabletten abacavir die hij/zij nog heeft, terugbrengen
  - Patiënten die ooit een overgevoeligheidsreactie op abacavir hebben gehad, mogen GEEN andere schema's of producten krijgen die abacavir bevatten (bijv.: Trizivir®, Ziagen® of Triumeq®)

Klinische behandeling van overgevoeligheid voor abacavir: hervatten van abacavir

- Als de behandeling met abacavir wordt stopgezet wegens een vermoeden van of bevestigde HSR
  - mag de behandeling niet worden hervat, ongeacht de HLA-B*5701-toestand van de patiënt
- Als de behandeling met abacavir wordt stopgezet om een andere reden dan vermoeden van HSR
  - moet de HLA-B*5701-toestand van elke patiënt worden gecontroleerd (nazicht van het dossier of screeningsonderzoek)
    - Bij een HLA-B*5701-positieve patiënt mag abacavir niet worden hervat, zelfs als de patiënt de behandeling met abacavir daarvoor goed heeft verdragen
    - Bij een HLA-B*5701-negatieve patiënt mag abacavir enkel worden hervat als snel medische assistentie beschikbaar/toegankelijk is voor de patiënt of andere personen

HSR, overgevoeligheidsreactie

Klinische behandeling van overgevoeligheid voor abacavir: advies voor de patiënt

- Geef de patiënten (of de ouders en de personen die verantwoordelijk zijn voor kinderen) informatie over:
  - de tekenen en symptomen van overgevoeligheid voor abacavir
    - gebruik de waarschuwingskaart om de discussie aan te vatten
    - verwijs naar de bijsluiter
  - het hogere risico op een overgevoeligheidsreactie bij HLA-B*5701-positieve patiënten
    - HLA-B*5701-negatieve patiënten kunnen ook een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen op abacavir
- Leg de patiënten uit wat ze moeten doen in geval van een reactie
  - Bij vermoeden van een overgevoeligheidsreactie of symptomen die kunnen wijzen op een overgevoeligheidsreactie, moeten ze onmiddellijk contact opnemen met hun arts, ongeacht de HLA-B*5701-toestand

Ernstige morbiditeit en sterfte vermijden

- Stopzetting van abacavir ➔symptomen verdwijnen snel
- Verdere toediening van abacavir in geval van een overgevoeligheidsreactie ➔symptomen zullen verergeren

- Hervatten van een behandeling met abacavir na optreden van een overgevoeligheidsreactie ➔ernstigere effecten, die levensbedreigend kunnen zijn, zoals hypotensie en overlijden

Elke hernieuwde toediening van abacavir is formeel gecontra-indiceerd

Diagnose en behandeling van overgevoeligheid voor abacavir: samenvatting

- Treedt op bij ongeveer 5% van de patiënten
- De symptomen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden, maar treden doorgaans op tijdens de eerste 6 weken
- De symptomen zijn aanvankelijk goedaardig maar evolueren in enkele dagen tijd en verergeren als de behandeling met abacavir wordt voortgezet.
- Multisystemische aantasting: de frequentste symptomen zijn koorts, huiduitslag, maag-darmstoornissen, respiratoire problemen of algemene symptomen zoals lethargie, ziektegevoel, vermoeidheid, hoofdpijn, *maar* …
  - er is geen enkel symptoom dat altijd voorkomt
- De symptomen verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van de behandeling

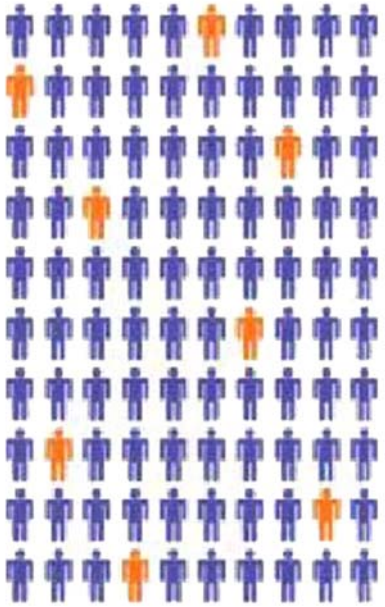
De hernieuwde toediening van abacavir kan een snellere en ernstigere reactie veroorzaken die fataal kan zijn. De hernieuwde toediening is dus gecontra-indiceerd

Als de patiënt een acute aandoening vertoont die niet kan worden onderscheiden van een overgevoeligheidsreactie → abacavir stopzetten

DETECTIE van HLA-B*5701

Wat is detectie van het HLA-B*5701-allel?

- Mensen die drager zijn van het HLA-B*5701-allel, lopen een hoger risico op overgevoeligheidsreactie dan mensen die geen drager zijn van die farmacogenetische merker
- Door de detectie van het HLA-B*5701-allel kan je patiënten opsporen die een hoog risico lopen op die ernstige allergische reactie



De screening op het HLA-B*5701-allel

- Door de detectie van het HLA-B*5701-allel kan je patiënten opsporen die een hoog risico lopen op die ernstige allergische reactie
- Het HLA-B*5701-allel wordt opgespoord door sequencing (SBT [sequence-based genotypering]) en een PCR (polymerase chain reaction) amplificatie met specifieke oligonucleotidensequenties (SSO)
- De codering van de genetische sequentie van het HLA-B*5701-allel wordt opgespoord in bloed of speeksel

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

Andere methoden voor detectie van HLA-B*5701

Detectiemethode	Mogelijke voordelen
Capillaire elektroforese met fluorescentiedetectie met specifieke PCR-sondes [sequence-specific PCR primers][1]	Kan worden uitgevoerd op niet-infectieuze DNA-bronnen (bijv. speeksel); automatisering mogelijk
Genotypering van 'single nucleotide polymorphism' (SNP) van HCP5 rs2395029[2,3]	Minder duur, sneller en gemakkelijker
Bepaling van het specifieke allel met fusie-PCR[4]	Vermindert manipulatie na PCR
Variantieanalyse van de sequentie van codon 245 van het reverse transcriptase van hiv[5]	Eenvoudige, goedkope screeningsmethode
Flowcytometrie met dubbele kleuring van B17/CD45[6]	Gevoelige, snelle en economische/rendabele methode

- PCR SBT en PCR SSO blijven de referentiemethoden voor detectie van het HLA-B*5701-allel

PCR, polymerase chain reaction - SBT, sequence based typing - SSO, sequence specific oligonucleotides.

1. Giardina et al. *Electrophoresis*. 2010;31:3525-3530. **2.** Rodriguez-Nóvoa et al. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1567-1569.
3. Colombo et al. *J Infect Dis*. 2008;198:864-867. **4.** Hammond et al. *Tissue Antigens*. 2007;70:58-61. **5.** Chui et al. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1503-1508. **6.** Martin et al. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:353-357.

Wat betekenen de resultaten van de screening op het HLA-B*5701-allel?

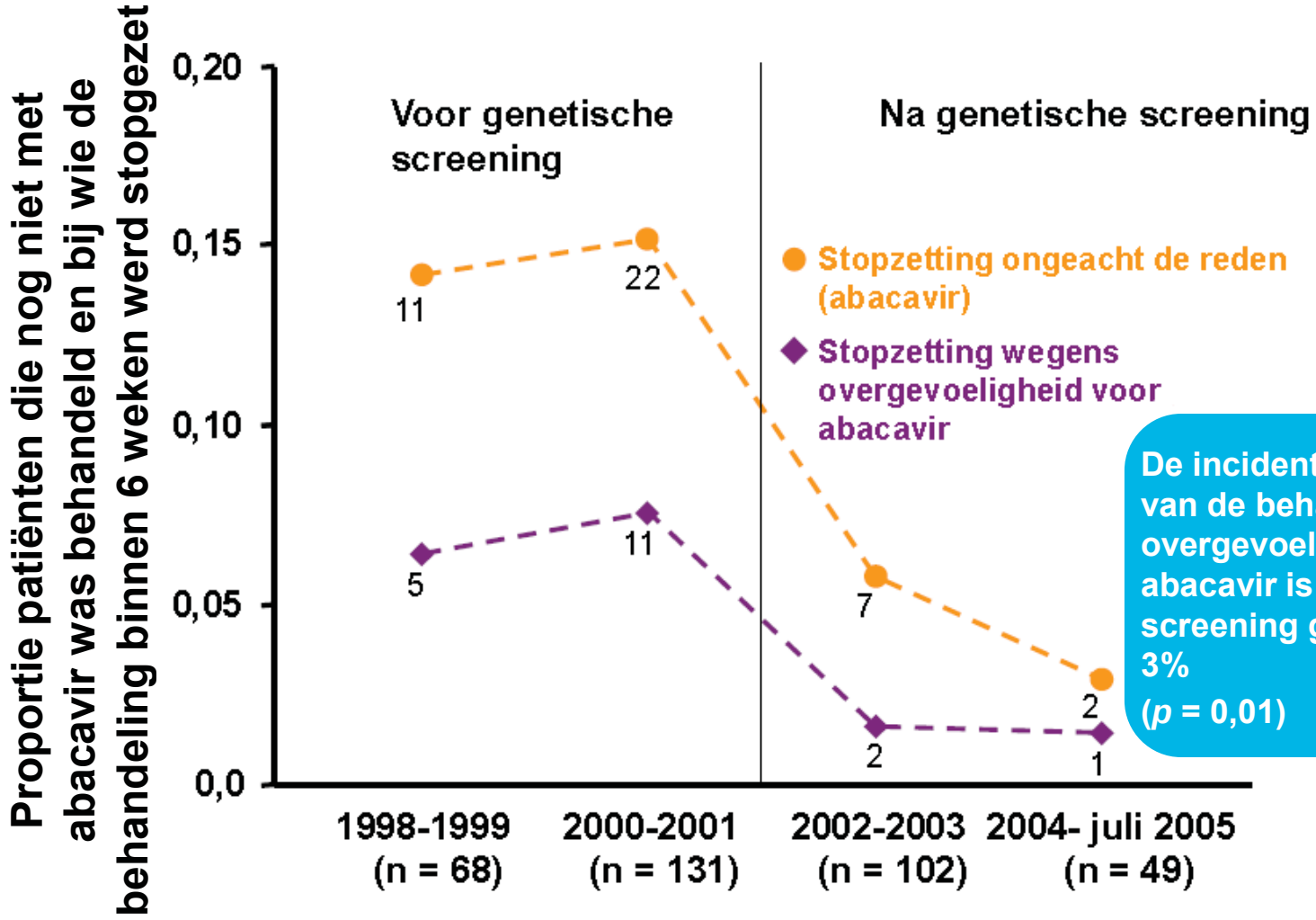
Resultaat	Betekenis	Opmerking
Negatief	• De patiënt loopt minder risico op ontwikkeling van een allergische reactie op abacavir dan iemand die HLA-B*5701-positief is • De patiënt komt in aanmerking voor een schema met abacavir	De patiënt kan toch nog een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen en moet onmiddellijk contact opnemen met de arts in geval van een dergelijke reactie
Positief	• De patiënt loopt meer kans om een allergische reactie op abacavir te ontwikkelen dan iemand die HLA-B*5701-negatief is • Een behandeling met abacavir wordt niet aanbevolen	

De screening op HLA-B*5701 om het riscio op overgevoeligheid voor abacavir in te schatten

- Het hoofddoel van de opsporing van het HLA-B*5701-allel is om de incidentie van overgevoeligheid voor abacavir te verlagen
- Gegevens uit de Western Australian-cohorte laten vermoeden dat de screening op het HLA-B*5701-allel een efficiënte en praktische methode is om de incidentie van overgevoeligheidsreacties op abacavir te verlagen[1]
- Dankzij systematische, prospectieve farmacogenetische screening is de incidentie van overgevoeligheid voor abacavir duidelijk gedaald[2]
  - Mettertijd is het aantal gevallen van zogezegde overgevoeligheid voor abacavir, die in feite te wijten waren aan een ander product of een concomiterende aandoening, gedaald

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

Daling van het aantal gevallen van vroegtijdig stopzetten van de behandeling met abacavir dankzij prospectieve genetische screening



De incidentie van stopzetting van de behandeling wegens overgevoeligheid voor abacavir is dankzij genetische screening gedaald van 8% tot 3%
(*p* = 0,01)

Rauch et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:99-102. Aangepaste figuur met toestemming - naar Rauch et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):99-102.

Prospectieve screening op overgevoeligheid voor abacavir

- Gezien de gegevens van de Western Australia-cohorte zijn sommige centra overgegaan tot de screening op het HLA-B*5701-allel om de overgevoeligheid voor abacavir te bepalen
- De rol van de screening op het HLA-B*5701-allel moest echter nog worden geëvalueerd in een prospectieve klinische studie die statistisch voldoende krachtig was
- Het nut van het HLA-B*5701-allel als voorspellende merker voor overgevoeligheid voor abacavir werd daarom onderzocht in de PREDICT-1-studie
- Een retrospectieve studie (SHAPE) in de Verenigde Staten heeft daarenboven aanvullende gegevens opgeleverd

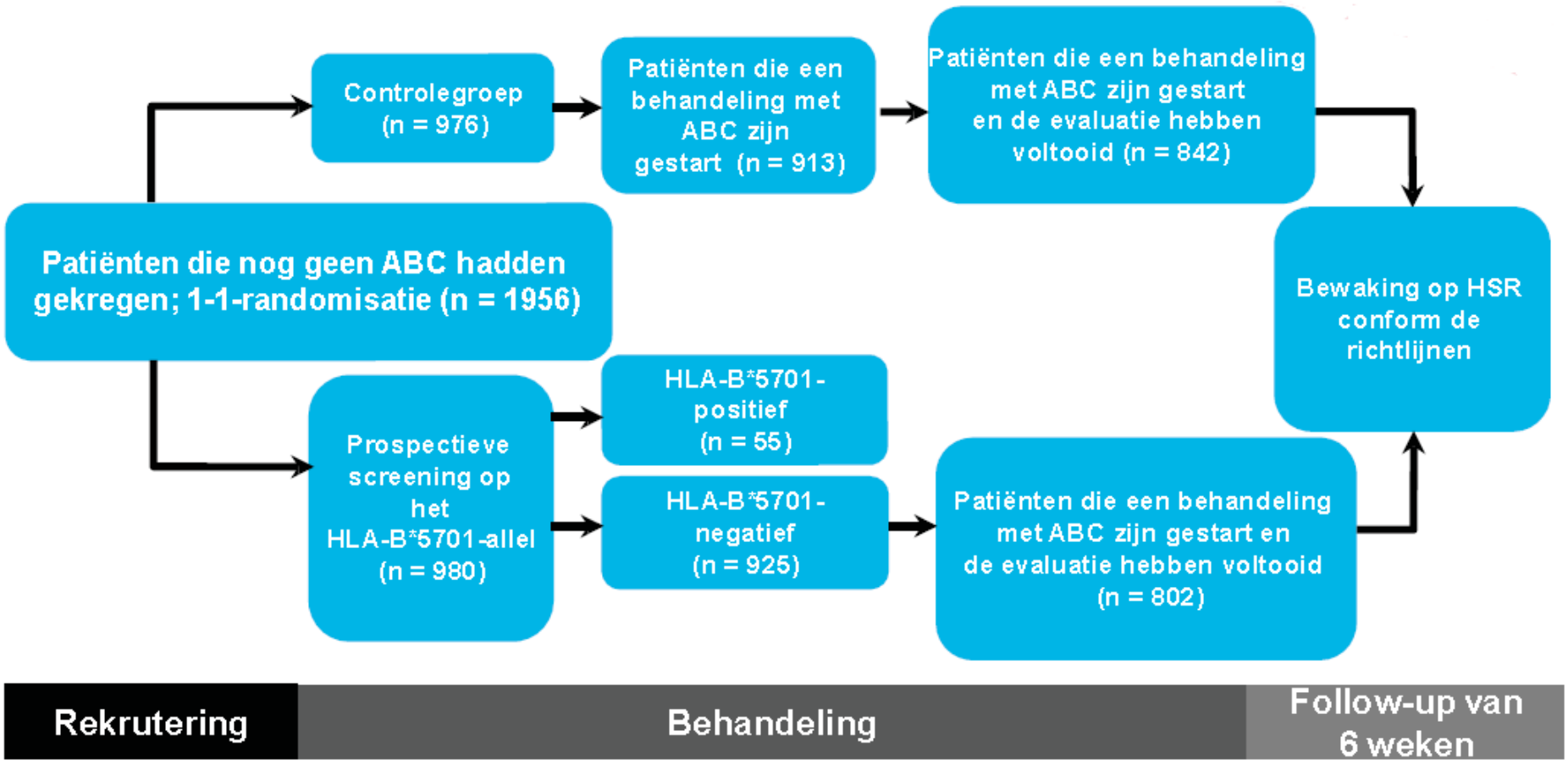
Studie PREDICT-1: doelstellingen van de studie

- Nagaan of de prospectieve screening op het HLA-B*5701-allel voor behandeling met abacavir heeft geresulteerd in:
  - een significant lagere incidentie van klinisch vermoedelijke overgevoeligheidsreactie op abacavir
  - een significant lagere incidentie van een immunologisch bevestigde overgevoeligheidsreactie op abacavir, bewezen met het testen van huidpatches

HSR, overgevoeligheidsreactie

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

PREDICT-1: studieopzet



ABC, abacavir; HSR, overgevoeligheidsreactie.

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

PREDICT-1: demografische kenmerken

	Prospectieve screening[a] ITT (EV1) (n = 803)	Controle ITT (EV1) (n = 847)
Mannen, n (%)	595 (74)	602 (71)
Vrouwen, n (%)	208 (26)	245 (29)
Gemiddelde leeftijd in jaar (spreiding)	42 (18-77)	42 (18-76)
Ras zelfverklaard, n (%)[b]		
Blank: blank/Kaukasische/Europese origine	665 (83)	702 (83)
Afro-Amerikaan/Afrikaanse origine	96 (12)	96 (11)
Blank: Noord-Afrikaanse Arabische origine	12 (2)	13 (2)
Amerikaanse indiaan of inboorling van Alaska	8 (1)	10 (1)
Halfbloed	7 (1)	11 (1)
Andere[c]	14 (2)	15 (2)
Nog geen behandeling met antiretrovirale middelen , n (%)	147 (18)	149 (18)
Al behandeld, n (%)	656 (82)	698 (82)

ITT (EV1), evaluatie volgens het principe van intentie tot behandelen.

[a] HLA-B*5701-negatief. [b] Eén patiënt uit de groep prospectieve farmacogenetische screening heeft geen informatie gegeven over zijn etnische herkomst. [c] Andere omvat alle rassen met minder dan 1% van de patiënten in een of andere behandelingsgroep: afkomstig uit Zuidoost-Azië, het oosten van Azië, het zuiden/midden van Azië, inboorlingen van Hawai of andere eilanden in de Stille Oceaan en blanken (halfbloeden).

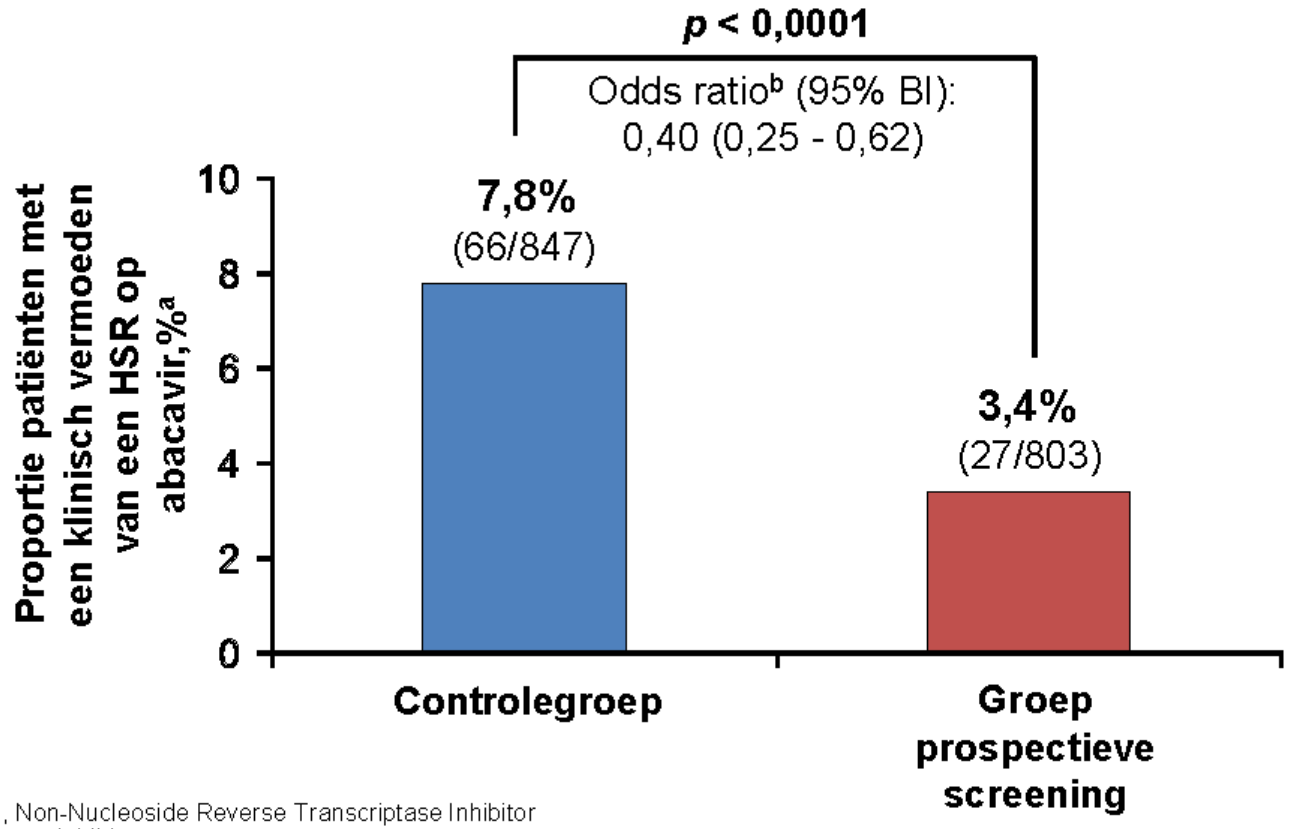
Mallal et al. *N Engl J Med*. 2008:358;568-579.

PREDICT-1: HLA-B*5701 volgens het ras

- De incidentie van de screening voor HLA-B*5701-positieve patiënten bij blanken was 106/1650 (6%). Bij Afro-Amerikanen en Afrikanen, daarentegen, was dat 1/232 (<1%)
- Geen enkel ander ras vertoonde een incidentie van meer dan 1% zowel voor de HLA-B * 5701-positieve als voor de HLA-B * 5701-negatieve personen

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

PREDICT-1: incidentie van klinisch vermoeden van een overgevoeligheidsreactie op abacavir

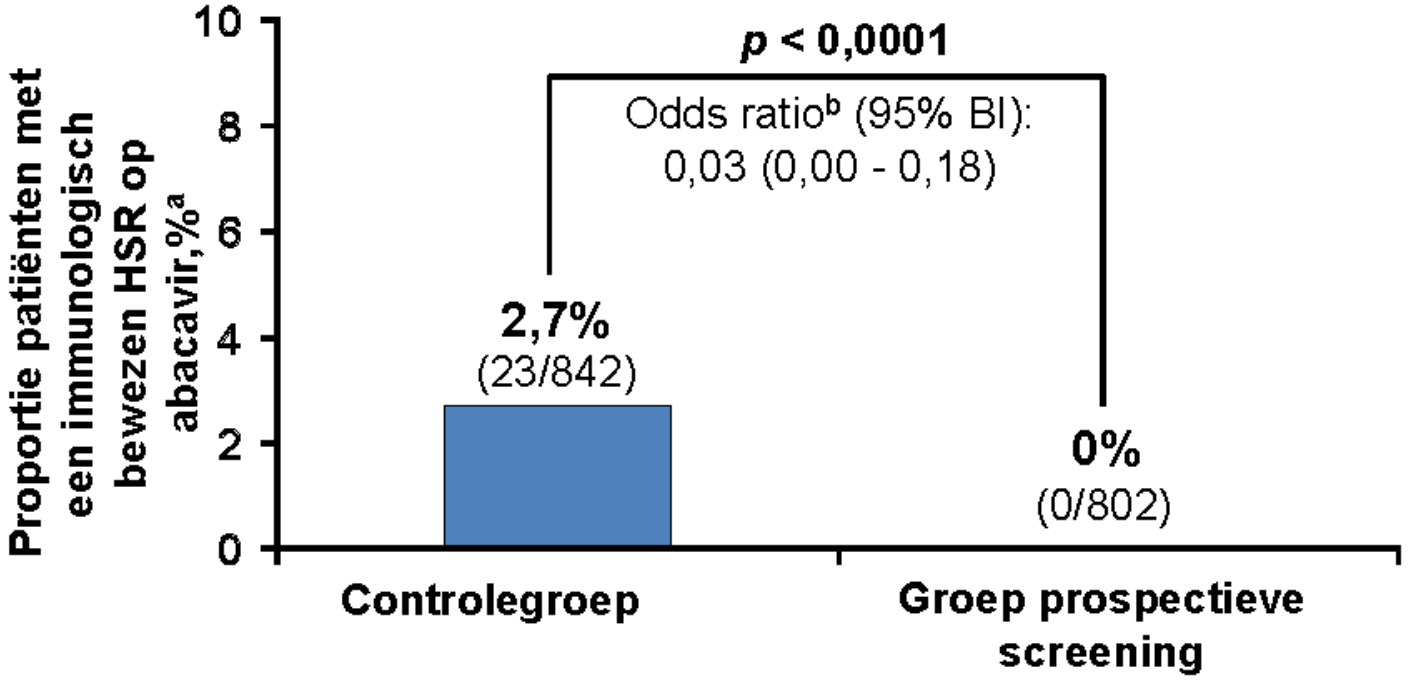


NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PI, proteaseinhibitor
HSR, overgevoeligheidsreactie.

[a] Evaluatie volgens het principe van intentie tot behandelen. [b] Prospectieve screening versus controle gecorrigeerd voor het ras, behandeling met antiretrovirale middelen, het starten van NNRTI en concomiterend gebruik van een PI.

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

PREDICT-1: incidentie van immunologisch bewezen overgevoeligheid voor abacavir



NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PI, proteaseinhibitor
HSR, overgevoeligheidsreactie.

[a] Evaluatie volgens het principe van intentie tot behandelen. [b] Prospectieve screening versus controle gecorrigeerd voor het ras, behandeling met antiretrovirale middelen, het starten van NNRTI en concomiterend gebruik van een PI.

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

PREDICT-1: verband tussen HLA-B*5701 en resultaten van de de test met huidpatches

- 30 patiënten uit de controlegroep - met een klinisch vermoeden van een overgevoeligheidsreactie op abacavir - bleken bij een latere test HLA-B*5701-positief te zijn
- Bij 23 van hen was de test met huidpatches positief, maar bij 6 was de test negatief (bij één patiënt werd geen test met huidpatches uitgevoerd)

Deze gegevens leren dat de test met huidpatches niet kan worden gebruikt om de klinische diagnose te stellen, noch om uit te maken of de patiënt opnieuw abacavir mag krijgen.

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

PREDICT-1: conclusies

- In de PREDICT-1 studie hebben prospectieve screening op het HLA-B*5701-allel en exclusie van een behandeling met abacavir in geval van een positief resultaat geleid tot:
  - een aanzienlijke en significante daling van het aantal gevallen van klinisch vermoeden van een overgevoeligheidsreactie op abacavir
  - een complete eliminatie van door de test met huidpatches bewezen gevallen van overgevoeligheid voor abacavir
- Bij HLA-B*5701-positieve patiënten werd vaker klinisch een vermoedelijkheidsdiagnose van overgevoeligheid voor abacavir gesteld
- Bij HLA-B*5701-negatieve patiënten werd minder vaak klinisch een vermoedelijkheidsdiagnose van overgevoeligheid voor abacavir gesteld

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

SHAPE: rationale van de studie

- Meerdere studies laten vermoeden dat het HLA-B*5701-allel sterk geassocieerd is met overgevoeligheid voor abacavir bij blanken
- Gezien de geringe sensitiviteit van die merker bij zwarten kan je alleen klinische gegevens gebruiken om overgevoeligheid voor abacavir te diagnosticeren[1]
- SHAPE is een retrospectieve casus-controlestudie om de sensitiviteit van HLA-B*5701 bij blanken en zwarten te onderzoeken, gebruik makende van de test met huidpatches in aanvulling op een klinische diagnose van overgevoeligheid voor abacavir[2]

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

SHAPE: inclusiecriteria

- Patiënten bij wie retrospectief een klinische vermoedelijkheidsdiagnose van overgevoeligheid voor abacavir werd gesteld
  - Gedocumenteerd gebruik van abacavir en een overgevoeligheidsreactie
    - binnen 6 weken na het starten van de behandeling
    - symptomen uit ≥ 2 categorieën (huidreactie, koorts, maag-darmsymptomen, algemene tekenen)
    - verbetering of genezing na stopzetting van abacavir
  - Bepaling van HLA-B*5701 en test met huidpatches voor screening op HSR op abacavir
- Controles
  - patiënten die bij retrospectieve evaluatie geen tekenen van overgevoeligheid voor abacavir vertoonden na ≥ 12 weken gebruik
  - Farmacogenetisch bloedmonster en informed consent verkregen in het kader van een vroegere studie
  - Bij wie geen test met huidpatches was uitgevoerd

HSR: overgevoeligheidsreactie.

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

SHAPE: demografische kenmerken

	Overgevoelig-heidsreactie met positieve patchtest		Klinisch vermoeden van Overgevoelig-heidsreactie		Controlepersonen	
	Blanken (n = 42)	Zwarten (n = 5)	Blanken (n = 130)	Zwarten (n = 69)	Blanken (n = 202)	Zwarten (n = 206)
Gemiddelde leeftijd (spreiding)	44 (23-57)	47 (32-57)	45 (22-73)	45 (22-76)	41 (19-72)	41 (19-73)
Geslacht, n (%)						
Mannen	38 (90)	5 (100)	106 (82)	41 (59)	187 (93)	146 (71)
Vrouwen	4 (10)	0	24 (18)	28 (41)	15 (7)	60 (29)

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

SHAPE: resultaten

Blanke proef-personen	HSR PT positief (n = 42)	HSR PT negatief (n = 85)[a]	Alle HSR (n = 130)[a]	Controlegroep (n = 202)
HLA-B*5701-positief, n	42	15	57	8
HLA-B*5701-negatief, n	0	69	72	194
Sensitiviteit (95% BI)	1,0 (0,92 - 1,00)	—	0,44 (0,35 - 0,53)	—
Specificiteit (95% BI)	—	—	—	0,96 (0,92 - 0,98)

Zwarte proef-personen	HSR PT positief (n = 5)	HSR PT negatief (n = 63)	Alle HSR (n = 69)[b]	Controlegroep (n = 206)
HLA-B*5701-positief, n	5	5	10	2
HLA-B*5701-negatief, n	0	58	59	204
Sensitiviteit (95% BI)	1,0 (0,48 - 1,00)	—	0,14 (0,07- 0,25)	—
Specificiteit (95% BI)	—	—	—	0,99 (0,97 - 1,00)

- Odds ratio immunologisch bewezen gevallen van HSR (PT+) = 1945 [110, 334352; blanken]; 900 [38, 21045; zwarten]
- Odds ratio alle gevallen van klinisch vermoeden van HSR = 19 [8, 48; blanken]; 17 [3, 164; zwarten]

HSR, overgevoeligheidsreactie; PT, patchtest.

[a] Een patient had geen HLA-B*5701-resultaat; van 3 patiënten was het resultaat van de test met huidpatch niet bekend [b] Van 1 patiënt was het resultaat van de test met huidpatch niet bekend .

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

SHAPE: conclusies

- In deze studie werd bevestigd dat de sensitiviteit van bepaling van HLA-B*5701 bij blanken en zwarten met overgevoeligheid voor abacavir door middel van epicutane testen, 100% was
- De sensitiviteit was lager als de diagnose van overgevoeligheid voor abacavir louter klinisch werd gesteld
- Niet alle HLA-B*5701-positieve patiënten hadden een positieve test met huidpatches
- De gegevens van deze retrospectieve studie laten vermoeden dat een prospectieve screening op het HLA-B*5701-allel de frequentie van overgevoeligheid voor abacavir bij blanken en zwarten kan verlagen
- Patiënten met het HLA-B*5701-allel lopen een hoger risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht het ras

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

Samenvatting van de resultaten van de studies PREDICT-1 en SHAPE

- Patiënten die drager zijn van het HLA-B*5701-allel, lopen een hoger risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht het ras
- De screening op het HLA-B*5701-allel voor het starten van een behandeling met abacavir laat toe om de patiënten te identificeren die een hoog risico op overgevoeligheidsreactie lopen
- Het is bewezen dat bij HLA-B*5701-positieve patiënten de incidentie van het aantal gevallen van klinisch gediagnosticeerde overgevoeligheid significant verlaagt, wanneer deze geen abacavir krijgen
  - HLA-B*5701-negatieve patiënten lopen weinig kans om een overgevoeligheidsreactie op abacavir te ontwikkelen
  - HLA-B*5701-positieve patiënten lopen kans om een overgevoeligheidsreactie op abacavir te ontwikkelen

ARIES: eerste grote, prospectieve, open studie gebruik makend van HLA-B*5701-screening

- Deze studie bij patiënten bij wie een behandeling met abacavir werd gestart, sloot HLA-B*5701-positieve patiënten uit
- Het aantal overgevoeligheidsreacties op abacavir werd gemeten bij HLA-B*5701-negatieve patiënten (n = 517)
- Na 30 weken werd een klinische vermoedelijkheidsdiagnose van een overgevoeligheidsreactie op abacavir gesteld bij 4 patiënten (0,8%)
  - Bij alle 4 de patiënten was de test met huidpatches negatief
  - De afwezigheid van het HLA-B*5701-allel en de negatieve resultaten bij de test met huidpatches laten vermoeden dat de symptomen misschien niet te wijten waren aan abacavir

ABC, abacavir.

Young et al. *AIDS*. 2008;22:1673-1675.

HLA-B*5701: wie moet worden gescreend?

- Deze unieke screeningstest wordt aanbevolen in het kader van een systematisch bloedonderzoek bij de meeste hiv-positieve patiënten
- Screening is geïndiceerd bij:
  - patiënten die nog geen behandeling tegen hiv gestart zijn
  - patiënten die een behandeling tegen hiv zijn gestart, maar nog geen behandeling met abacavir hebben gekregen
  - patiënten van wie de HLA-B*5701-status niet bekend is, die een behandeling met abacavir hebben gestaakt, geen overgevoeligheidsreactie hebben vertoond **en** opnieuw een behandeling met abacavir gaan krijgen

Patiënten bij wie een overgevoeligheids-reactie op abacavir werd gediagnosticeerd, mogen geen abacavir krijgen. Bij die patiënten hoef je het HLA-B*5701-allel niet op te sporen.

Aanbevelingen voor de screening op het HLA-B*5701-allel (1/2)

- **De klinische diagnose van een overgevoeligheidsreactie op abacavir vormt de basis van elke klinische beslissing**
- **De screening op het HLA-B*5701-allel om het risico op overgevoeligheid voor abacavir in te schatten mag nooit in de plaats komen van een klinische bewaking en een geschikte opvolging van patiënten die abacavir krijgen**
- **Als overgevoeligheid voor abacavir niet kan worden uitgesloten, moet de behandeling met abacavir definitief worden stopgezet, ongeacht de resultaten van de screening op het HLA-B*5701-allel**
- De resultaten van farmacogenetische tests van het risico op overgevoeligheid voor abacavir mogen nooit worden gebruikt om te beslissen om abacavir te hervatten na een vermoeden van een overgevoeligheidsreactie
- De screening op het HLA-B*5701-allel mag niet worden gebruikt als diagnostische test bij een patiënt bij wie een behandeling met abacavir wordt gestart

Aanbevelingen voor de screening op het HLA-B*5701-allel (2/2)

- Als er gevalideerde screeningsmethoden beschikbaar zijn, moeten clinici overwegen het HLA-B*5701-allel op te sporen bij elke hiv-patiënt die nog niet werd behandeld met abacavir
  - Enkel patiënten die geen drager zijn van het HLA-B*5701-allel mogen een behandeling met abacavir starten
- Een screening voorafgaand aan het opnieuw starten met abacavir wordt ook aanbevolen bij patiënten met een onbekende HLA-B*5701-status die voorheen abacavir hebben verdragen
- Als er geen screeningsmethoden beschibaar zijn, is het redelijk de behandeling met abacavir te starten onder de gepaste klinische waakzaamheid
- Bij patiënten die geen drager zijn van het HLA-B*5701-allel, blijft klinische bewaking essentieel om elke overgevoeligheidsreactie op abacavir in een zo vroeg mogelijk stadium te detecteren

Samenvatting

- Detectie van het HLA-B*5701-allel
  - is nuttig om de patiënten op te sporen die een hoger risico op een ernstige allergische reactie op abacavir lopen
  - geeft de patiënten en de artsen betere informatie over de therapeutische beslissingen
  - is nuttig voor een behandeling op maat
- Voer de screening uit als er geen zekerheid is over de HLA-B*5701-status van een patient
  - Dat eenvoudige bloedonderzoek leert of een behandeling met abacavir al dan niet geschikt is
- Zelfs als het resultaat negatief is, mag de screening op het HLA-B*5701-allel om het risico op overgevoeligheid voor abacavir in te schatten nooit in de plaats worden gesteld van een klinische bewaking en een geschikte aanpak van patiënten die worden behandeld met abacavir
  - Een klinische vermoedelijkheidsdiagnose van overgevoeligheidsreactie op abacavir moet de basis blijven bij het nemen van elke klinische beslissing

ABC, abacavir; HSR, overgevoeligheidsreactie.

TEST MET HUIDPATCHES

De test met huidpatches vervangt de screening op het HLA-B*5701-allel niet

- De test met huidpatches is een sensitieve en specifieke test bij een klinisch vermoeden van overgevoeligheid voor abacavir
- In de studies PREDICT-1[1] en SHAPE[2] was de vermindering van foutieve diagnose van overgevoeligheid essentieel voor de primaire eindpunten. De resultaten van de test met huidpatches werden geïnterpreteerd door expert-dermatologen
- De studies PREDICT-1 en SHAPE hebben aangetoond dat een negatieve epicutane test nog niet wil zeggen dat de behandeling met abacavir altijd veilig zal zijn[1,2]
  - Bij meerdere patiënten (6/847; 0,7%) bij wie klinisch een diagnose van overgevoeligheid voor abacavir werd gesteld en die HLA-B*5701-positief waren, **was de test met de huidpatch negatief**[1]
  - Een hernieuwde toediening van abacavir volgend op een negatieve test met huidpatches, zou een ernstige, levensbedreigende reactie kunnen veroorzaken die fataal kan zijn

Die gegevens pleiten niet voor het gebruik van de test met huidpatches in de routine klinische praktijk

1. Mallal et al. *N Engl J Med*. 2008:358;568-579. **2.** Saag et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118.

Beperkingen van de test met huidpatches

- De test met huidpatches kan niet worden gebruikt voor screeningdoeleinden bij patiënten die nog geen abacavir hebben gekregen
- Ongeacht het resultaat van de test met huidpatches moet, bij een klinisch vermoeden van een overgevoeligheidsreactie, de behandeling met abacavir worden gestaakt
- De resultaten van de test met huidpatches mogen **nooit** de hernieuwde toediening in de routine klinische praktijk verklaren
- De resultaten van de test met huidpatches mogen **nooit** een klinische diagnose van overgevoeligheid wijzigen

Gevallen van overgevoeligheid

Geval #1

- Een 46-jarige vrouw bij wie recent een diagnose van hiv-infectie werd gesteld, is een behandeling gestart met abacavir, lamivudine en efavirenz
  - HLA-B*5701- status niet gekend
- Na 8 dagen behandeling stelde de arts een lichte, jeukende uitslag vast ter hoogte van de hals en de romp
  - De patiënte had geen koorts, geen maag-darmverschijnselen en voelde zich goed
  - Ze vertoonde geen spier- of gewrichtspijn, geen ademhalingssymptomen en geen gevoelige of vergrote lymfeklieren
  - Ze had geen andere geneesmiddelen ingenomen
- Differentiële diagnose:
  - Een reactie op efavirenz
  - Overgevoeligheid voor abacavir
  - Een immuun reconstitutie syndroom

Geval #1 (vervolg)

- Beleid
  - De patiënte vertoont één enkel goedaardig symptoom; dus goed monitoren om na te gaan of de symptomen verminderen of toenemen vooraleer een beslissing wordt genomen
    - Zoeken naar symptomen van overgevoeligheid
    - De patiënte aanraden om alle geneesmiddelen voort te zetten en onmiddellijk contact op te nemen met de arts mochten er nieuwe symptomen verschijnen
    - De patiënte na 24 uur terugzien
- Follow-up
  - De patiënte heeft alle geneesmiddelen voortgezet
  - De uitslag is na 4 dagen verbeterd en er zijn geen nieuwe symptomen opgetreden
- Conclusie
  - De patiënte heeft een tijdelijke uitslag op efavirenz vertoond (en niet een overgevoeligheidsreactie)

Geval #1: ander scenario

- 3 dagen na het vaststellen van de uitslag heeft de patiënte alle geneesmiddelen stopgezet; de uitslag is verdwenen
- Beleid
  - Abacavir definitief stopzetten; hoewel de reactie misschien te wijten was aan efavirenz, is het - gezien de stopzetting van alle geneesmiddelen - niet meer mogelijk om de differentiële diagnose van een overgevoeligheidsreactie op abacavir te stellen zonder de patiënte bloot te stellen aan de risico's van een hernieuwde toediening

Geval #1: samenvatting

- Eén enkel symptoom volstaat niet om de diagnose van een overgevoeligheidsreactie te stellen
  - **De stopzetting van de geneesmiddelen moet vermeden worden indien er maar één symptoom is**
    - Het verdwijnen van het symptoom zonder behandeling laat geen differentiële diagnose meer toe
  - Maar als abacavir wordt stopgezet, **mag de behandeling niet worden hervat**
    - Het verdwijnen van het symptoom kan de evolutie van een multisymptomatische overgevoeligheidsreactie stopgezet hebben
    - Bij hernieuwde toediening loopt de patiënt het risico om een overgevoeligheidsreactie te ontwikkelen
    - De patiënt moet de resterende tabletten van abacavir terugbrengen om te voorkomen dat hij de behandeling op eigen houtje zou hervatten
- De patiënt grondig ondervragen en zoeken naar andere symptomen
- Blijf de patiënt nauwgezet monitoren
- Vermijd corticoïden. Corticosteroïden zouden de ontwikkeling van andere symptomen kunnen maskeren
- Geef zo nodig antihistaminica

Geval #2

- Man van 29 jaar met een voorgeschiedenis van HSV-infectie en syfilis
- Recente diagnose van hiv, laag aantal CD4-cellen (< 200 cellen/mm^3) en hoge virale belasting
- De screening op HLA-B*5701 is negatief
- De patiënt krijgt een behandeling met abacavir, lamivudine en lopinavir/r
- Andere geneesmiddelen:
  - valacyclovir (chronische behandeling) gestart voor de antiretrovirale behandeling
  - cotrimoxazol gestart samen met de antiretrovirale middelen

HSV, herpes simplex virus.

Geval #2 (vervolg)

- **Dag 8:** de patiënt krijgt spierpijn en lichte koorts (maximum 37,8°C)
- **Dag 9:** de patiënt vertoont een lichte huiduitslag met koorts tot 39°C ongeveer 9 uur na de ochtenddosis
- **Dag 10:** de patiënt vertoont opnieuw dezelfde symptomen op het zelfde uur, maar de koortspiek was 38°C met minder spierpijn
- **Dag 11:** bij klinisch onderzoek:
  - temperatuur 37°C
  - fijne, veralgemeende urticariële huiduitslag
  - asymptomatisch

Geval #2 (vervolg)

- Beleid

– De symptomen blijken van dag tot dag te verminderen hoewel de toediening van abacavir nog meerdere dagen werd voortgezet
– Het verdwijnen van de symptomen en de negatieve HLA-B*5701-status suggereren een andere oorzaak
– De toediening van abacavir voortzetten onder nauwgezet toezicht en cotrimoxazol stopzetten

- Follow-up

– Cotrimoxazol wordt stopgezet op dag 11. De patient wordt in het centrum teruggezien op dag 12 en dag 13 en de intensiteit van de symptomen blijven verminderen
– De patiënt krijgt lokale corticosteroïden en antihistaminica tegen de huiduitslag
– Op dag 15 zijn de uitslag en de spierpijnen verdwenen. De patiënt blijft koortsvrij tijdens behandeling met abacavir, lamivudine en lopinavir/r

- Conclusie

– Allergie voor cotrimoxazol

Geval #2: ander scenario

- De patiënt wordt teruggezien op dag 12 en dag 13. De symptomen houden aan, zonder verergering noch verbetering
- De patiënt krijgt lokale corticosteroïden en antihistaminica tegen huiduitslag
- Op dag 15 verdwijnt de uitslag, maar de spierpijnen houden aan en de patiënt voelt zich ziek
- Beleid
  - Zet abacavir definitief stop als er geen enkele andere verklaring voor de symptomen van de patiënt werd geïdentificeerd. In dat geval kan de mogelijkheid van overgevoeligheid voor abacavir niet definitief worden uitgesloten

Geval #2: samenvatting

- Zoek naar andere oorzaken van huiduitslag en koorts als de patiënt andere geneesmiddelen krijgt waarvan bekend is dat ze dergelijke symptomen of allergie kunnen veroorzaken, vooral als de screening wijst op een laag risico op overgevoeligheid voor abacavir
- Maar een negatieve HLA-B*5701-test sluit de hypothese van overgevoeligheidsreactie **niet** definitief uit
  - Als een diagnose van overgevoeligheid voor abacavir niet kan worden uitgesloten, moet het geneesmiddel definitief worden stopgezet, ongeacht de resultaten van de test

Geval #3

- Een 45-jarige man is een behandeling met abacavir, lamivudine en fosamprenavir (geboost) gestart
  - HLA-B*5701-status niet gekend
- **Dag 5:** braken
- **Dag 6:** diarree, verergering van de nausea met vaker braken
- **Dag 7:** koorts tot 39 °C en algemene zwakte. De maag-darmsymptomen houden aan, zonder verergering. Geen huiduitslag bij aandachtig klinisch onderzoek

Geval #3 (vervolg)

- Beleid
  - Zet abacavir definitief stop
    - Het symptomatische begin cumulatief met aantasting van meerdere organen wijst sterk op een overgevoeligheidsreactie op abacavir
- Follow-up
  - Binnen 24 uur na stopzetting van abacavir heeft de patiënt geen koorts meer en verminderen de maag-darmsymptomen
- Conclusie
  - De patiënt vertoonde een overgevoeligheidsreactie op abacavir

Geval #3: samenvatting

- Huiduitslag is zeer frequent bij overgevoeligheidsreacties op abacavir, maar volstaat op zichzelf niet om een overgevoeligheidsreactie te diagnosticeren. Omgekeerd volstaat het achterwege blijven van huiduitslag bij een patiënt die andere compatibele symptomen vertoont niet om een diagnose van een overgevoeligheidsreactie uit te sluiten. De huiduitslag kan ook laat opkomen, soms zelfs na stopzetting van abacavir
- Andere tekenen wijzen op een diagnose van overgevoeligheidssyndroom
- De patiënt vertoonde een aantasting van meerdere organen met algemene en gastro-intestinale symptomen
  - Hoewel hij geen uitslag vertoont, kunnen de symptomen van de patiënt wijzen op een overgevoeligheidsreactie op abacavir
- De symptomen zijn niet in één keer opgetreden, maar progressief

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Abacavir/Lamivudine Mylan te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via

de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

U kan eveneens de dienst Geneesmiddelenbewaking van Mylan hierover informeren ofwel op het nummer 02/658.61.00 (24u/24) ofwel via een e-mail op het adres qa@mylan.be.

V.U./E.R. Mylan bvba/sprl, Terhulpsesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart