

**BELANGRIJK – PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART**

**Abacavir-bevattende producten (bijvoorbeeld Abacavir/ Lamivudine  
600 mg/300 mg filmomhulde tabletten)**

**Draag deze kaart altijd bij u**

Sommige patiënten die ***abacavir-bevattende producten*** gebruiken, kunnen een overgevoeligheidsreactie (ernstige allergische reactie) ontwikkelen, die **levensbedreigend kan zijn** als de behandeling met ***abacavir-bevattende producten*** wordt voortgezet. **NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET UW ARTS** voor advies over het al dan niet stoppen met ***abacavir-bevattende producten*** als:

1. **U huiduitslag krijgt OF**
2. **U één of meer verschijnselen krijgt uit ten minste TWEE van de volgende groepen:**
  - Koorts
  - Kortademigheid, zere keel of hoesten
  - Misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
  - Ernstige moeheid of pijn in het hele lichaam of een algeheel gevoel van ziek zijn

Als u met het gebruik van ***abacavir-bevattende producten*** gestopt bent als gevolg van deze reactie, mag u **NOOIT MEER *abacavir-bevattende producten* (bijvoorbeeld Abacavir/ Lamivudine 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten) GEBRUIKEN**: u kunt dan namelijk **binnen enkele uren** een levensbedreigende verlaging van uw bloeddruk krijgen of overlijden.

# **ABACAVIR OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE**

**Educatie programma betreffende minimalisatie van het risico op overgevoeligheidsreacties tegen abacavir voor hiv-behandelaren.**

**Abacavir is een component van Abacavir/Lamivudine 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten**

# Introductie

Deze risico minimalisatie materialen voor abacavir/lamivudine 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

# Inhoudsopgave

Inhoud	Nummer slide
Doel van het abacavir overgevoelighedsreactie educatie programma	4
Belangrijkste risico minimalisatie punten	5-7
Diagnose van abacavir overgevoelighedsreactie	8-14
Farmacogenetisch testen	15-25
Behandeling van abacavir overgevoelighedsreactie	26-31
Andere bronnen	32
Case studies overgevoeligheid	33-46
Aanvullende informatie	47
Melden van bijwerkingen	48

# Doel

- Het Abacavir Overgevoeligheidsreactie (Hypersensitivity Reaction, ABC HSR) educatie programma, is een wereldwijde risico minimalisatie maatregel met het volgende doel:
  - Handhaven van lage morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van ABC HSR in het algemeen en minimaliseren van het risico op ABC 'rechallenge' (opnieuw blootstellen) van patiënten met een klinisch verdachte HSR, ongeacht hun HLA-B\*5701 status.
  - Het verbeteren van het begrip en het bewustzijn van ABC HSR door gezondheidswerkers en het uitbreiden van de informatie zoals die reeds in de productinformatie is opgenomen

# Belangrijkste risico minimalisatie punten: abacavir overgevoeligheidsreactie (HSR)

- Abacavir is geassocieerd met een risico op een overgevoeligheidsreactie (HSR) gekarakteriseerd door koorts en/of huiduitslag met andere symptomen die duiden op de betrokkenheid van meerdere organen.
  - Symptomen treden gewoonlijk op in de eerste 6 weken, hoewel de reactie op kan treden op ieder moment van de behandeling.
- Het risico op abacavir HSR is groter voor patiënten die positief testen op het HLA-B\*5701 allel. Echter, abacavir HSR is gerapporteerd in een lagere frequentie bij patiënten die geen drager zijn van dit allel.

# Belangrijkste risico minimalisatie punten: abacavir overgevoeligheidsreactie (HSR) vervolg

- Abacavir mag nooit gestart worden bij patiënten die HLA-B\*5701 positief zijn noch bij patiënten met een negatieve HLA-B\*5701 status die een verdenking hadden op HSR tijdens een eerder abacavir bevattend regime.
- Abacavir moet onmiddellijk gestaakt worden, zelfs in afwezigheid van het HLA-B\*5701 allel, als er een verdenking is op HSR. Vertraging van het stoppen van de behandeling met abacavir na het optreden van overgevoeligheid kan resulteren in een onmiddellijke en levensbedreigende reactie.

# Belangrijkste risico minimalisatie punten: abacavir overgevoeligheidsreactie (HSR) vervolg

- Na het stoppen van abacavir ten gevolge van een verdenking op HSR, mag er nooit meer opnieuw gestart worden met een product dat abacavir bevat.
- Het opnieuw starten met abacavir na een verdenking op HSR kan binnen uren resulteren in het terugkeren van de symptomen, hetgeen ernstiger is dan na de initiële presentatie en kan leiden tot levensbedreigende hypotensie en overlijden.

**Het opnieuw blootstellen kan leiden tot een snellere en ernstigere reactie die fataal kan zijn. Hernieuwde blootstelling is gecontra-indiceerd.**



# DIAGNOSE VAN ABACAVIR OVERGEVOELIGHEID

# Abacavir overgevoeligheidsreactie (ABC HSR)

- Idiosyncratische reactie
- Schatting van het aantal meldingen in klinische studies
  - 1% in studies die patiënten excludeerden die positief testten op het HLA-B\*5701 allel<sup>1</sup>
  - 5% in studies waarin niet gescreend werd op HLA-B\*5701<sup>2</sup>
- Klinisch goed gekarakteriseerd<sup>3</sup>
  - Meeste HSR omvat koorts en/of huiduitslag
  - Andere symptomen omvatten respiratoire, gastro-intestinale en constitutionele symptomen zoals lethargie en malaise

<sup>1</sup>Berekend uit gepubliceerde gegevens van vier Marketing Authorisation Holder clinical trials: Post F et al. *JAIDS*. 2010;55 (1):9-57, Young B et al. *AIDS*. 2008;22(13):1673-1675, Wohl DA et al. *PLoS One*. 2014;9(5):e96187, Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1807-18

<sup>2</sup>Cutrell et al. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2171-217

<sup>3</sup>Hernandez et al. Abstract gepresenteerd op: 15<sup>e</sup> International AIDS Conference; 11-16 juli , 2004; Bangkok, Thailand. Noot: Symptomatologie was geëvalueerd van clinical trials waarin geen HLA B\*5701 screening was uitgevoerd.

# Abacavir overgevoeligheidsreactie (ABC HSR) vervolg

- Klinisch goed gekarakteriseerd <sup>1</sup> (vervolg)
  - Meerdere symptomen zijn typerend voor de meeste gevallen van overgevoeligheid.
- Symptomen treden gewoonlijk op in de eerste 6 weken na het starten met abacavir <sup>2</sup>
  - Mediane tijd tot eerste symptomen is 11 dagen
  - Echter, reacties kunnen op ieder moment van de behandeling optreden

<sup>1</sup> Hernandez et al. Abstract gepresenteerd op: 15<sup>e</sup> International AIDS Conference; 11-16 juli , 2004; Bangkok, Thailand. Noot: Symptomatologie was geëvalueerd in clinical trials waarin geen HLA B\*5701 screening was uitgevoerd.

<sup>2</sup> Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

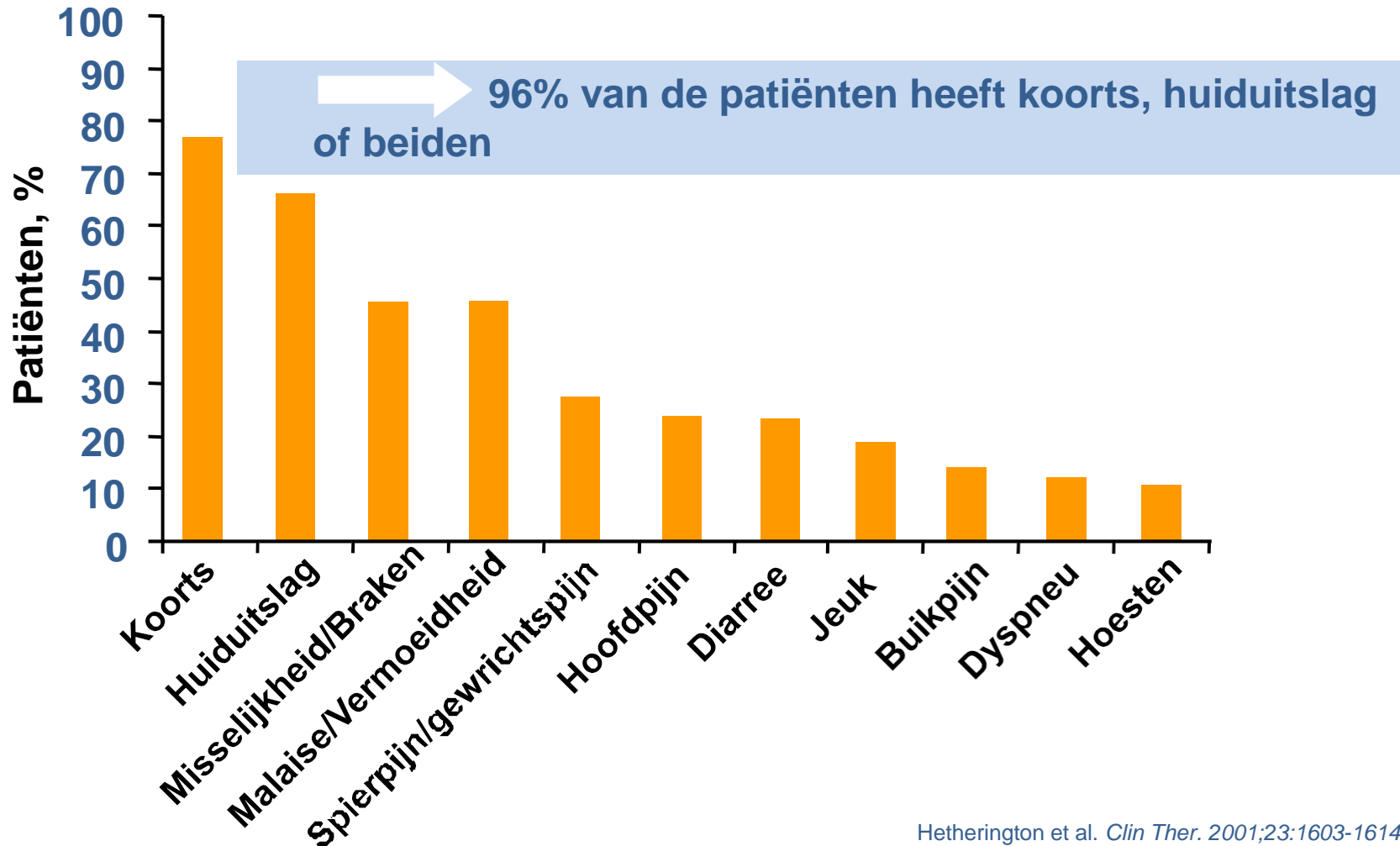
Noot: Gegevens over tijd tot optreden symptomen was geëvalueerd in clinical trials waarin geen HLA B\*5701 screening was uitgevoerd

# Abacavir overgevoeligheidsreactie (ABC HSR)

vervolg

- Diagnose wordt gecompliceerd door
  - Variabele presentatie met non-specifieke symptomen
  - Gelijktijdig gebruik van andere antivirale medicatie met overlappend bijwerkingen profiel
- Symptomen verbeteren na stopzetten van abacavir

# Overgevoeligheidssymptomen die met een frequentie $\geq 10\%$ werden gemeld



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

Noot: Gegevens over tijd tot optreden symptomen was geëvalueerd in clinical trials waarin geen HLA B\*5701 screening was uitgevoerd

# Aanvullend fysiek en laboratorium onderzoek

Fysieke bevindingen	Mogelijke lab afwijkingen
lymfadenopathie	Hematologisch: lymfocytopenie en trombocytopenie
Slijmvlies laesies (faryngitis, conjunctivitis)	Thoraxfoto normaal of diffuse bilaterale of lobulaire infiltraten
	Verhoogde lever enzymen (AST/ALT)
	Verhoogd serum creatinine en creatinefosfokinase

# Overgevoeligheidsreactie Waarschuwingskaart GDS/EU SmPC

- Patiënten moeten onmiddellijk hun arts raadplegen om advies te krijgen of zij moeten stoppen met het nemen van abacavir wanneer:
  1. Zij huiduitslag ontwikkelen; OF
  2. Zij één of meer symptomen ontwikkelen uit tenminste twee van de volgende groepen
    - Koorts
    - Kortademigheid, zere keel of hoesten
    - Misselijkheid of braken of diarree of buikpijn
    - Extreme vermoeidheid of ervaren van pijn of algemeen ziektegevoel

# FARMACOGENETISCH TESTEN



# Farmacogenetische risicofactoren voor de overgevoeligheid voor abacavir

- HLA-B\*5701 komt vaker voor bij patiënten die een verdenking hebben van een overgevoeligheidsreactie op abacavir in vergelijking met degenen die dat niet hebben<sup>1-2</sup>
- Er zijn geen andere farmacogenetische markers gevonden die patiënten identificeren die risico lopen op abacavir HSR<sup>3</sup>.
- Prospectieve farmacogenetische screening op HLA-B\*5701 kan gebruikt worden om patiënten te identificeren die een hoog risico lopen op abacavir HSR.

# Farmacogenetische risicofactoren voor de overgevoeligheid voor abacavir

vervolg

- HLA-B\*5701 is niet altijd aanwezig bij mensen die een verdenking hebben op HSR.
  - Daarom blijft de klinische diagnose van een verdenking van HSR op abacavir de basis voor de klinische besluitvorming
  - HLA-B\*5701-screening op het risico van abacavir HSR mag nooit een vervanging zijn voor de passende klinische waakzaamheid en zorg voor de patiënt bij personen die abacavir krijgen

# Aanbevelingen voor HLA-B\*5701-screening

- Voor het starten van de behandeling met abacavir moet screening op HLA-B\*5701 worden uitgevoerd.
- Screening wordt ook aanbevolen voorafgaand aan het opnieuw starten van abacavir bij patiënten waarvan de HLA-B\*5701 status niet bekend is en die eerder abacavir goed verdragen hebben.
- De HLA-B\*5701 status moet altijd vóór het starten van de therapie worden gedocumenteerd en uitgelegd aan de patiënt.

# Aanbevelingen voor HLA-B\*5701-screening

vervolg

- Resultaten uit farmacogenetische testen op het risico van abacavir overgevoeligheidsreacties mogen nooit worden gebruikt om de beslissing voor het hervatten van de behandeling met het geneesmiddel na een verdenking op overgevoeligheidsreactie te ondersteunen.
- Nadat een patiënt begonnen is met een behandeling met abacavir, mag de HLA-B\*5701-test niet worden ingezet als diagnostische test

# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

1/6

- PREDICT-1 (CNA106030):** cruciale, dubbel blinde, gerandomiseerde klinische studie om de effectiviteit vast te stellen van HLA-B\*5701 allel als voorspellende marker voor abacavir (ABC) overgevoeligheidsreactie (HSR) <sup>1</sup>
- 1.956 ABC naïeve patiënten waren in een dubbel blinde opzet 1:1 gerandomiseerd naar:
    - Arm (A) retrospectieve HLA-B\*5701 test na starten van ABC therapie (controle groep)
    - Arm (B) prospectieve HLA-B\*5701 test ; positieve patiënten werden geëxcludeerd voor ABC therapie

# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

2/6

- Retrospectieve epicutane patch test (EPT) in alle gevallen van klinische verdenking op ABC HSR

ABC HSR <sup>1</sup>	Arm A	Arm B	p waarde	OP (95% CI) <sup>2</sup>
Klinische verdenking	7,8% (66/847)	3,4% (27/803)	<0,0001	0,40 (0,25-0,62)
Immunologisch (EPT) bevestigd	2,7% (23/842)	0,0 %/802)	<0,0001	0,03 (0,00-0,18)

- Geschat wordt dat 48% - 61% van de patiënten met HLA-B\*5701 een HSR op ABC bevattende therapie zal ontwikkelen vs. 0% - 4% van de patiënten die dit allel niet hebben

1. Intention-to-treat evaluabele population. 2. Odds ratio (OR); Confidence interval (CI); Prospective screen versus control adjusted for actual strata of race, ART status, introduction of NNRTI, and concurrent PI use.

# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

3/6

**SHAPE (ABC107442):** een retrospectieve case-control studie om de sensitiviteit en specificiteit van het HLA-B\*5701 allel vast te stellen in zelf-gerapporteerde blanke en zwarte patiënten met en zonder verdenking op ABC HSR, gebruikmakend van EPT als aanvulling op de klinische diagnose van abacavir overgevoeligheid<sup>1</sup>

- **Conclusies**

- 100% sensitiviteit van HLA-B\*5701 in blanke en zwarte patiënten met EPT – bevestigde HSR
- Lagere sensitiviteit van HLA-B\*5701 screening werd waargenomen als ABC HSR alleen door klinische diagnose werd vastgesteld

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

# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

4/6

- Conclusies (vervolg)
  - Niet alle HLA-B\*5701 positieve patiënten hadden een positief EPT test resultaat
  - Prospectieve HLA-B\*5701 screening kan de mate van optreden van ABC HSR reduceren bij blanke en zwarte patiënten
  - De aanwezigheid van het HLA-B\*5701 allel wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ABC HSR, ongeacht het ras.

**Data van de PREDICT-1 en SHAPE ondersteunen het gebruik van skin patch testen als routine in de klinische praktijk niet**



# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

5/6

- Een beperking van de PREDICT-1: onderzoekers waren geblindeerd voor de HLA-B\*5701 status van de patiënten gedurende de studie, hetgeen niet het geval zal zijn in de klinische praktijk
- Recente studies uitgevoerd door de registratiehouder, waarin prospectief getest werd op het HLA-B\*5701 allel en waarbij patiënten met een positieve uitslag werden geëxcludeerd, geven een accurater beeld van de ervaring en de mate van optreden van ABC HSR in de klinische praktijk (zie tabel in volgende slide)

# Ondersteunende studiegegevens voor HLA-B\*5701-screening

6/6

Door registratiehouder gesponsorde klinische studies met prospectieve HLA-B*5701 screening	ABC bevattend regime	Aantal gerapporteerde HSR % (n/N)
ASSERT (CNA109586) <sup>1</sup>	ABC/3TC + EFV	3,1 (6/192)
ARIES (EPZ108859) <sup>2</sup>	ABC/3TC + ATV + RTV	1 (4/491)
ASSURE (EPZ113734) <sup>3</sup>	ABC/3TC +ATV	<1 (1/199)
SINGLE (ING114467)	ABC/3TC + DTG	<1 (1/414)
<b>Totaal</b>		<b>1 (12/1320)</b>

ABC/3TC = KIVEXA; ATV = atazanavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; RTV = ritonavir.

1. Post F et al. JAIDS. 2010;55 (1):9-57 2. Young B et al. AIDS. 2008;22(13):1673-1675. 3. Wohl DA et al. *PLoS One*. 2014;9(5):e96187

4. Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1807-18



# Begeleiding van patiënten

- Patiënten moeten bewust zijn van de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie op abacavir die kan resulteren in een levensbedreigende reactie of overlijden en dat het risico op een overgevoeligheidsreactie groter is als zij HLA-B\*5701 positief zijn.
- Elke patiënt moet eraan worden herinnerd de bijsluiter in de verpakking abacavir te lezen. Ze moeten worden herinnerd aan het belang van het verwijderen van de Waarschuwingskaart uit de verpakking en deze te allen tijde bij zich te houden.
- Om te voorkomen dat patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben gehad opnieuw starten met abacavir, moeten zij gevraagd worden om de resterende abacavir tabletten of drank terug te brengen naar de apotheek

# Klinisch beleid bij overgevoeligheid voor abacavir

- Ongeacht de HLA-B\*5701 status moeten patiënten die gediagnosticeerd zijn met een overgevoeligheidsreactie onmiddellijk stoppen met abacavir.
  - abacavir moet definitief gestaakt worden als een overgevoeligheid niet uitgesloten kan worden
- Vertraging in het stoppen van de behandeling met abacavir na het begin van overgevoeligheid kan leiden tot een onmiddellijke en levensbedreigende reactie.

# Klinisch beleid bij overgevoeligheid voor abacavir

vervolg

- Ongeacht de HLA-B\*5701-status, abacavir of enig abacavir bevattend geneesmiddel, MAG NOOIT opnieuw worden gestart bij patiënten die de therapie gestopt zijn vanwege een overgevoeligheidsreactie.
- Na het staken van abacavir, moeten de symptomen van de reactie worden behandeld volgens de lokale zorgstandaard

# Klinisch beleid bij abacavir HSR – opnieuw starten met abacavir

- Abacavir of enig abacavir bevattend geneesmiddel, MAG NOOIT opnieuw worden gestart bij patiënten die de therapie gestopt zijn vanwege een HSR.
  - Opnieuw starten van abacavir na een HSR resulteert binnen enkele uren in een onmiddellijk opnieuw optreden van de symptomen en deze zijn gewoonlijk ernstiger dan de initiële presentatie en kunnen levensbedreigende hypotensie en overlijden inhouden.

# Klinisch beleid bij abacavir HSR – opnieuw starten met abacavir

vervolg

- Als abacavir is gestaakt om andere redenen dan een verdenking op HSR
  - Screening op het dragerschap van het HLA-B\*5701 allel wordt aangeraden voor het opnieuw initiëren van abacavir bij patiënten met een onbekende HLA-B\*5701 status, die eerder abacavir hebben verdragen. **Als de test op het HLA-B\*5701 allel positief is, is het opnieuw starten van abacavir gecontra-indiceerd.**
  - In zeldzame gevallen hebben patiënten die met abacavir zijn gestopt om andere redenen dan symptomen van HSR, ook levensbedreigende reacties ervaren binnen enkele uren na het opnieuw initiëren van abacavir therapie. Het opnieuw starten van abacavir bij dergelijke patiënten moet worden gedaan in een omgeving waar medische hulp onmiddellijk voorhanden is.



# Andere bronnen

- Raadpleeg vóór het voorschrijven van abacavir bevattende medicijnen de geregistreerde product informatie.
- Zorgverleners wordt verzocht iedere verdenking op bijwerkingen te rapporteren aan de betreffende autoriteiten

# CASE STUDIES OVER OVERGEVOELIGHEID

# Presentatie casus 1

- Een 46-jarige vrouw met een pas gediagnosticeerde HIV infectie, startte een therapie met abacavir, lamivudine en efavirenz
  - HLA-B\*5701 status onbekend
- Op dag 8 van haar behandeling ontdekt de arts een lichte vorm van jeukende huiduitslag op haar hals en romp
  - De patiënte heeft geen koorts en geen gastro-intestinale symptomen en voelt zich goed
  - Er is geen sprake van spier- of gewrichtspijn, respiratoire symptomen, of gevoelige of gezwollen lymfeklieren
  - Ze heeft geen andere geneesmiddelen gebruikt
- Tot de mogelijke diagnoses behoren:
  - een reactie op efavirenz
  - overgevoeligheid voor abacavir
  - Immunreconstitutiesyndroom

- **Beleid**

- Patiënt heeft een enkelvoudig mild symptoom. Kies daarom voor een afwachtend beleid alvorens een beslissing te nemen, waarbij nauwlettend in de gaten wordt gehouden of het symptoom verdwijnt of verergert
  - Neem de symptomen van overgevoeligheid door
  - Vertel de patiënte dat ze al haar geneesmiddelen gewoon moet blijven gebruiken, en onmiddellijk haar arts moet inschakelen als ze andere symptomen krijgt
  - Beoordeel de patiënte na 24 uur opnieuw

- **Follow-up**

- De patiënte gebruikt nog steeds al haar geneesmiddelen
- Gedurende de volgende 4 dagen neemt de huiduitslag af en treden er geen andere symptomen op

- **Conclusie**

- De patiënte had een voorbijgaande huiduitslag die verband hield met het gebruik van efavirenz (ze had dus geen overgevoeligheidsreactie)

# Presentatie casus 1: alternatief scenario

- Drie dagen na het constateren van de huiduitslag stopt de patiënte met het gebruik van al haar geneesmiddelen; daarna verdwijnt de huiduitslag
- **Beleid**
  - Definitieve stopzetting van het gebruik van abacavir: De huiduitslag kan het gevolg zijn geweest van gebruik van efavirenz, maar door het staken van alle geneesmiddelen is differentiële diagnostiek van een overgevoeligheidsreactie op abacavir niet meer mogelijk zonder de patiënte bloot te stellen aan de risico's van hervatting van het abacavir gebruik

# Presentatie casus 1: Samenvatting

- Een enkel symptoom is niet voldoende voor het stellen van de diagnose overgevoeligheid
  - **Onderbreken van het geneesmiddel na een enkelvoudig symptoom moet worden vermeden**
    - Als het symptoom verdwijnt terwijl er geen geneesmiddelen meer worden gebruikt, is differentiële diagnostiek niet mogelijk
  - Indien echter het gebruik van abacavir **is** onderbroken, **dan mag er niet opnieuw mee worden gestart**
    - Het verdwijnen van het symptoom zou het gevolg kunnen zijn van afgebroken ontwikkeling van een overgevoeligheidsreactie met meerdere symptomen
    - Bij hervatting van het gebruik wordt de patiënte blootgesteld aan het risico op een sneller optredende en ernstigere overgevoeligheidsreactie
    - Om hervatting van het gebruik te voorkomen, dient de patiënte al haar abacavir in te leveren

# Presentatie casus 1: Samenvatting vervolg

- Neem een zorgvuldige anamnese af, en controleer op andere symptomen
- Blijf de patiënte nauwlettend in de gaten houden
- Vermijd corticosteroiden indien zij het ontstaan van additionele symptomen maskeren
- Gebruik indien nodig antihistaminica om de patiënt te ondersteunen

# Presentatie casus 2

- Een man van 29 jaar met een HSV-infectie en syfilis in de anamnese
- Onlangs gediagnosticeerd met een HIV-infectie, laag aantal CD4-cellen ( $<200$  cellen/mm<sup>3</sup>) en hoge viral load
- Negatieve HLA-B\*5701-screeningsuitslag
- Begonnen met het gebruik van abacavir, lamivudine en lopinavir/r
- Comedicatie
  - Valaciclovir (voor chronisch gebruik), waarmee begonnen was voor aanvang van de antiretrovirale therapie
  - Co-trimoxazol, waarmee begonnen werd tegelijk met de antiretrovirale middelen



# Presentatie casus 2

vervolg

- **Dag 8:** de patiënt krijgt last van spierpijn en verhoging tot 37,8°C
- **Dag 9:** de patiënt krijgt ongeveer 9 uur na de ochtenddosering last van een lichte huiduitslag in combinatie met koorts tot 39°C
- **Dag 10:** de patiënt krijgt weer ongeveer 9 uur na de ochtenddosering dezelfde symptomen, maar nu blijft de koorts beperkt tot 38°C en heeft hij minder last van spierpijn
- **Dag 11:** de patiënt wordt onderzocht in de kliniek
  - Temperatuur van 37°C
  - Gegeneraliseerde lichte urticariële huiduitslag
  - Asymptomatisch

# Presentatie casus 2

vervolg

- **Beleid**
  - De symptomen lijken elke dag verder af te nemen, ondanks voortgezet gebruik van abacavir gedurende meerdere dagen
  - Het afnemen van de symptomen en de negatieve HLA-B\*5701-status van de patiënt doen een andere etiologie vermoeden
  - Zet het gebruik van abacavir voort onder nauwlettende controle en staak het gebruik van co-trimoxazol
- **Follow-up**
  - Het gebruik van co-trimoxazol wordt gestaakt op dag 11, en de patiënt komt op dag 12 en 13 naar de kliniek voor controle. De symptomen nemen nog steeds af in ernst
  - Tegen de huiduitslag krijgt de patiënt steroïden voor lokaal gebruik en antihistaminica
  - Op dag 15 zijn de huiduitslag en de spierpijn verdwenen en is de patiënt nog steeds koortsvrij bij voortgezet gebruik van abacavir, lamivudine en lopinavir/r
- **Conclusie**
  - Co-trimoxazol overgevoeligheid

# Presentatie casus 2: Alternatief scenario

- De patiënt komt op dag 12 en 13 naar de kliniek voor controle. De symptomen blijven bestaan, en de ernst ervan verandert niet
- Tegen de huiduitslag krijgt de patiënt steroïden voor lokaal gebruik en antihistaminica
- Op dag 15 is de huiduitslag aan het verdwijnen, maar heeft de patiënt nog steeds last van spierpijn. De patiënt klaagt over malaise
- **Beleid**
  - Definitieve stopzetting van het gebruik van abacavir indien er geen andere oorzaak van de symptomen wordt gevonden. In deze situatie kan overgevoeligheid voor abacavir niet met zekerheid worden uitgesloten

# Presentatie casus 2: Samenvatting

- Overweeg andere oorzaken van huiduitslag en koorts wanneer een patiënt gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze in verband zijn gebracht met deze symptomen of met allergieën, in het bijzonder als screening lijkt te wijzen op een laag risico van overgevoeligheid voor abacavir.
- Een negatieve HLA-B\*5701 screening sluit de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie **niet** definitief uit
  - Indien overgevoeligheid voor abacavir niet kan worden uitgesloten, moet het gebruik van abacavir definitief gestaakt worden, ongeacht de uitslag van eventueel verrichte testen

# Presentatie casus 3

- 45 jaar oude man startte behandeling met abacavir, lamivudine en gebooste fosamprenavir
  - HLA-B\*5701 status onbekend
- **Dag 5:** Begin van braken
- **Dag 6:** Begin van diarree; misselijkheid verergert met frequenter braken
- **Dag 7:** Ontwikkelt koorts tot 39°C en algehele zwakte; gastro-intestinale symptomen houden aan maar worden niet ernstiger. Bij grondige controle wordt geen huiduitslag gevonden

# Presentatie casus 3 (vervolg)

- **Beleid**

- Definitieve stopzetting van het gebruik van abacavir
  - Gezien het ontstaan van steeds meer symptomen en de betrokkenheid van verschillende organen, is de kans groot dat het de ontwikkeling van een overgevoelighedsreactie op abacavir betreft

- **Follow-up**

- In de 24 uur na het staken van het abacavir gebruik wordt de patiënt koortsvrij en beginnen de gastro-intestinale symptomen te verdwijnen

- **Conclusie**

- De patiënt had overgevoeligheid voor abacavir

# Presentatie casus 3: Samenvatting

- Huiduitslag komt zeer vaak voor bij overgevoeligheid voor abacavir. Niettemin, huiduitslag op zich is niet voldoende om een overgevoeligheidsreactie te kunnen vaststellen, en de afwezigheid van huiduitslag is geen reden om overgevoeligheid uit te sluiten als een patiënt wel andere symptomen heeft die op overgevoeligheid kunnen duiden. Het is mogelijk dat huiduitslag pas in een laat stadium, mogelijk zelfs pas na stopzetting van abacavir, optreedt
- Bij deze patiënt wezen andere verschijnselen in de richting van een overgevoeligheidssyndroom
- Bij de symptomen van de patiënt waren meerdere organen betrokken, zo was er sprake van constitutionele en gastro-intestinale symptomen
  - Ook al had de patiënt geen huiduitslag, zijn andere symptomen wezen erop dat er sprake kon zijn van overgevoeligheid voor abacavir
- De symptomen openbaarden zich niet allemaal tegelijk, maar stapsgewijs

# ABACAVIR OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE

Aanvullende informatie betreffende Abacavir/Lamivudine 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken en bijsluiter op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)



# MELDEN VAN BIJWERKINGEN DOOR Abacavir/ Lamivudine 600 mg/300 mg filmomhulde tabletten

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) of in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.