

Introductie

De risico minimalisatie materialen voor Abacavir/Lamivudine/Zidovudine 300 mg/150 mg/300 mg 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.

Samenvatting

- Bij het gebruik van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine bestaat een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie door abacavir.
- Voorafgaand aan het starten met een van deze geneesmiddelen moet elke patiënt gescreend worden op het drager zijn van het HLA-B*5701-allel; HLA-B*5701 is de enige geïdentificeerde farmacogenetische marker die consequent in verband wordt gebracht met de klinische diagnose van een overgevoeligheidsreactie (HSR) op abacavir (ABC).
- Alleen patiënten bij wie het HLA-B*5701 allel ontbreekt mogen beginnen met de behandeling met het geneesmiddel.
- Een patiënt die tijdens het gebruik van een behandel- schema met abacavir huiduitslag krijgt OF een of meer symptomen uit tenminste TWEE van de onderstaande groepen krijgt, dient onmiddellijk een arts te raadplegen.
 - Groep 1: koorts
 - Groep 2: misselijkheid, braken, diarree, of buikpijn (maagstreek)
 - Groep 3: algeheel gevoel van ziek zijn, extreme vermoeidheid, of pijnklachten
 - Groep 4: kortademigheid, hoesten of keelpijn.
- De arts kan dan bepalen of het gebruik van dit geneesmiddel gestaakt moet worden.

**ABACAVIR
OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE
(HSR)**

DIAGNOSE VAN ABACAVIR OVERGEVOELIGHEID

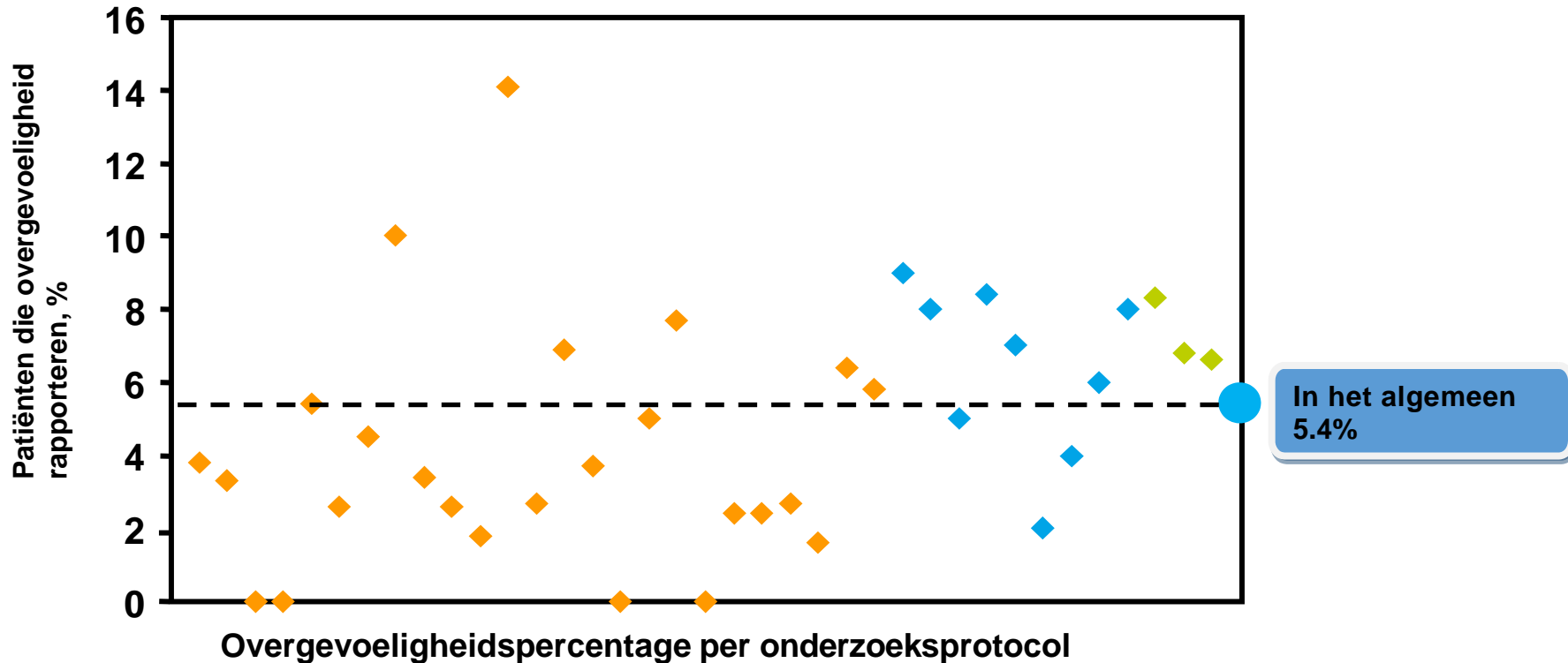
Abacavir is een component van Abacavir/Lamivudine/Zidovudine

Abacavir overgevoelighedsreactie (ABC HSR)

- Idiosyncratische reactie
- Waargenomen bij ongeveer 5% van patiënten in alle klinische onderzoeken samen
- Klinisch goed gekarakteriseerd
- Behandelbaar door abacavir te staken
- Diagnose wordt bemoeilijkt door
 - Variabele presentatie met niet-specifieke symptomen
 - Gelijktijdig gebruik van andere antiretrovirale geneesmiddelen waarvan de bijwerkingenprofielen overlap vertonen

Frequentie van overgevoeligheid voor abacavir per studieprotocol

- Trad op in 5.4% van de patiënten in alle klinische onderzoeken (n=9329)



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

Frequentie van verdenking op overgevoeligheidsreacties (HSR) voor abacavir in geselecteerde geblindeerde klinische studies met niet abacavir-bevattende regimes

Studie	Abacavir		Zidovudine of indinavir	
	Total no.	HSR, n (%)	Total no.	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, hypersensitivity reaction (overgevoeligheidsreactie).

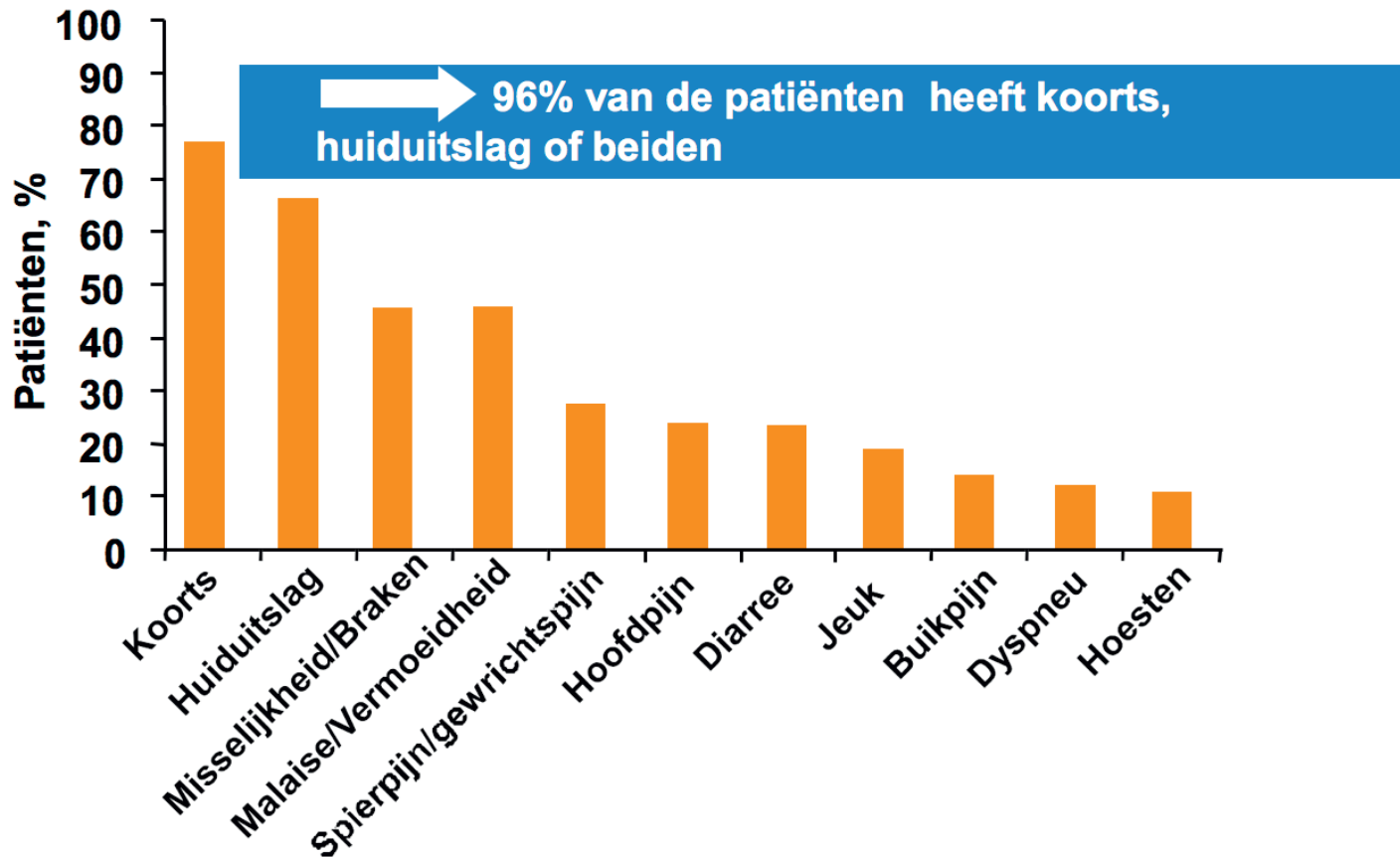
1. Brothers et al. Poster gepresenteerd op: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.
2. Hernandez et al. Abstract gepresenteerd op: 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; July 8-11, 2003; Paris, France.
3.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

Tijd tot het optreden van overgevoeligheid voor abacavir

- De tijd tot het optreden werd geëvalueerd in onderzoeken die waren uitgevoerd vóór het tijdperk van prospectieve screening op overgevoeligheid voor abacavir.
- Mediane tijdsduur tot optreden was ~8 dagen¹⁻³
- Het merendeel van de gemelde gevallen ($\geq 90\%$) trad op binnen de eerste 6 weken na het starten met abacavir^{1,3}
 - Een vertraagd optreden (bijv. >12 wk) kwam weinig voor ($\leq 6\%$).

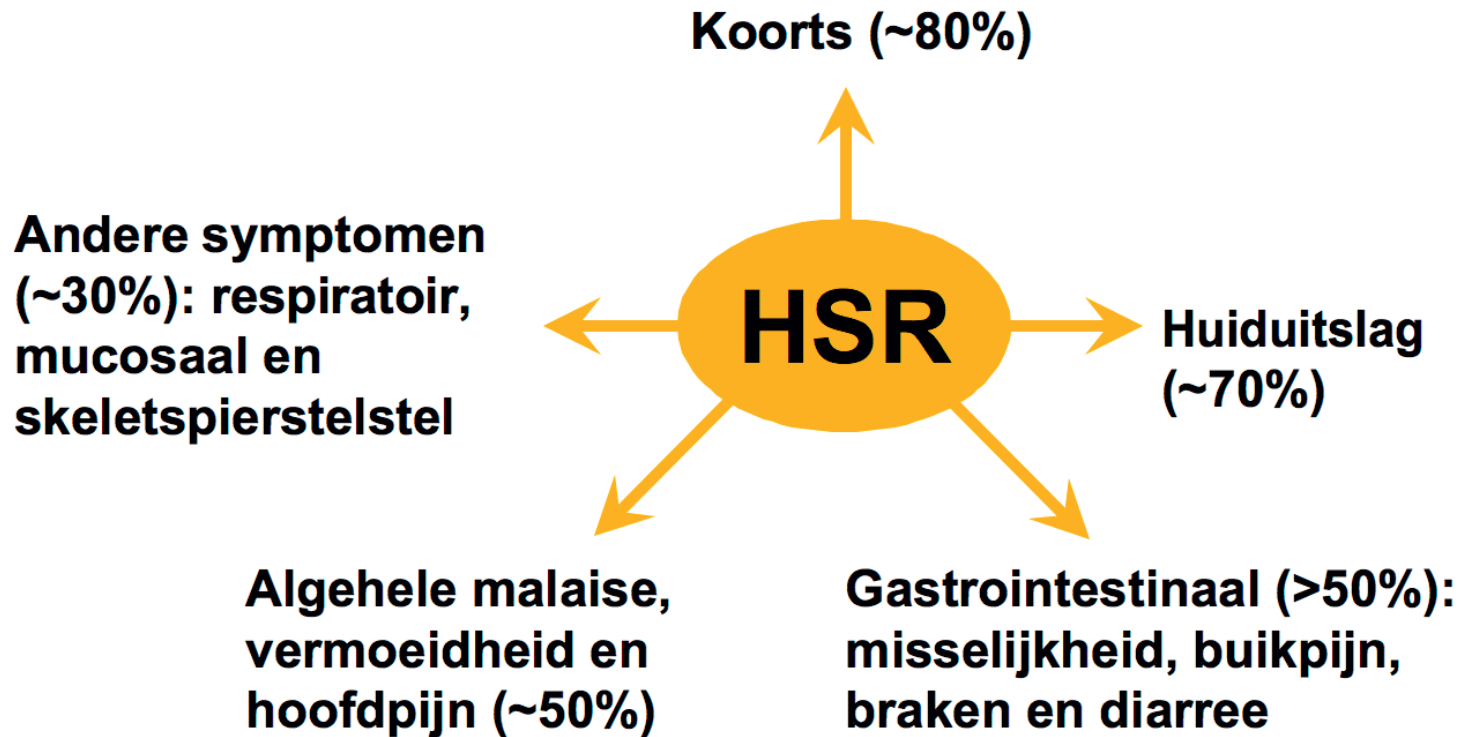
1. Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.
2. Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.
3. Saag et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1111-1118.

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



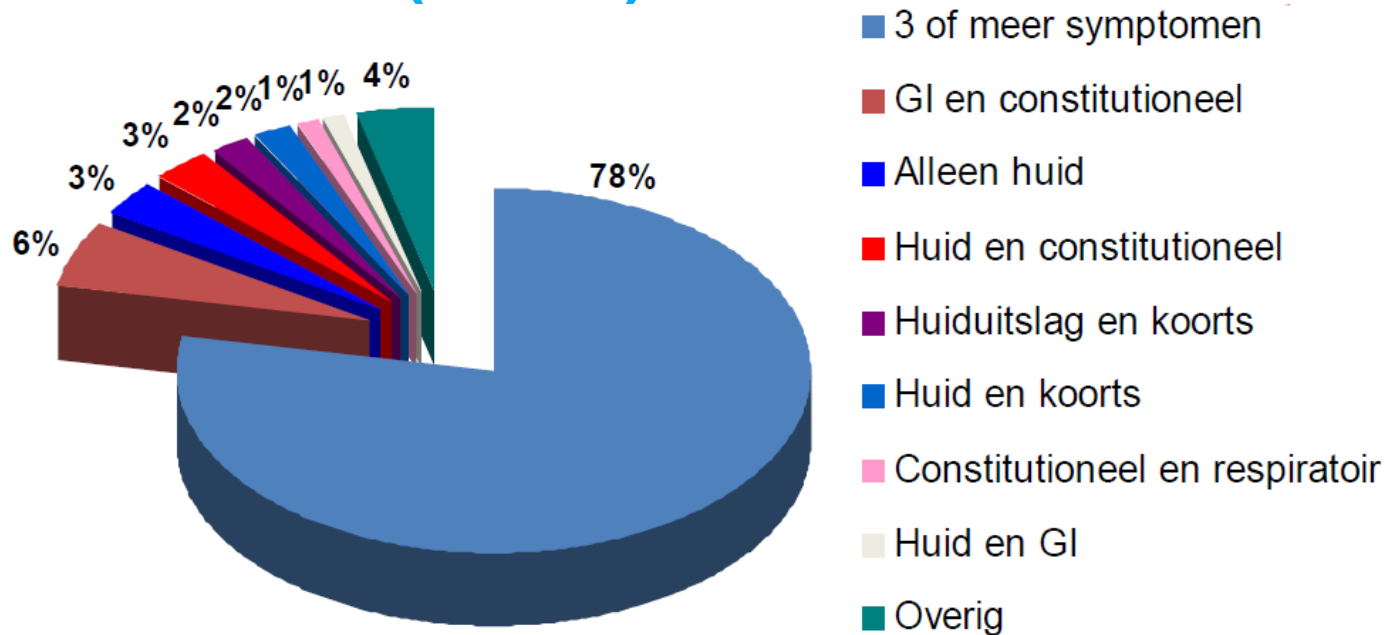
Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Belangrijkste symptomen die verband houden met overgevoeligheid (HSR)



HSR, hypersensitivity reaction (overgevoeligheidsreactie).
Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Frequentie van combinaties van symptomen van overgevoeligheid voor abacavir in klinische onderzoeken (n=206)



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

GI, gastrointestinaal

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

Waarschuwingskaart overgevoeligheidsreacties

- Een patiënt die tijdens het gebruik van een behandel-schema met abacavir **huiduitslag** **OF** één of meer symptomen uit tenminste **TWEE** van de onderstaande groepen krijgt, dient onmiddellijk een arts te raadplegen. De arts kan dan bepalen of het gebruik van dit geneesmiddel gestaakt moet worden.
 - Groep 1: koorts
 - Groep 2: misselijkheid, braken, diarree, of buikpijn (maagstreek)
 - Groep 3: algeheel gevoel van ziek zijn, extreme vermoeidheid, of pijnklachten
 - Groep 4: kortademigheid, hoesten of een keelpijn

Lichamelijke verschijnselen en afwijkende laboratoriumwaarden

Lichamelijke verschijnselen

Mogelijke afwijkende laboratorium waarden

Koorts

Hematologisch: lymfocytopenie en trombocytopenie

Huiduitslag: urticarieel, maculopapulair

Verhoogde lever enzymwaarden (ASAT/ALAT)

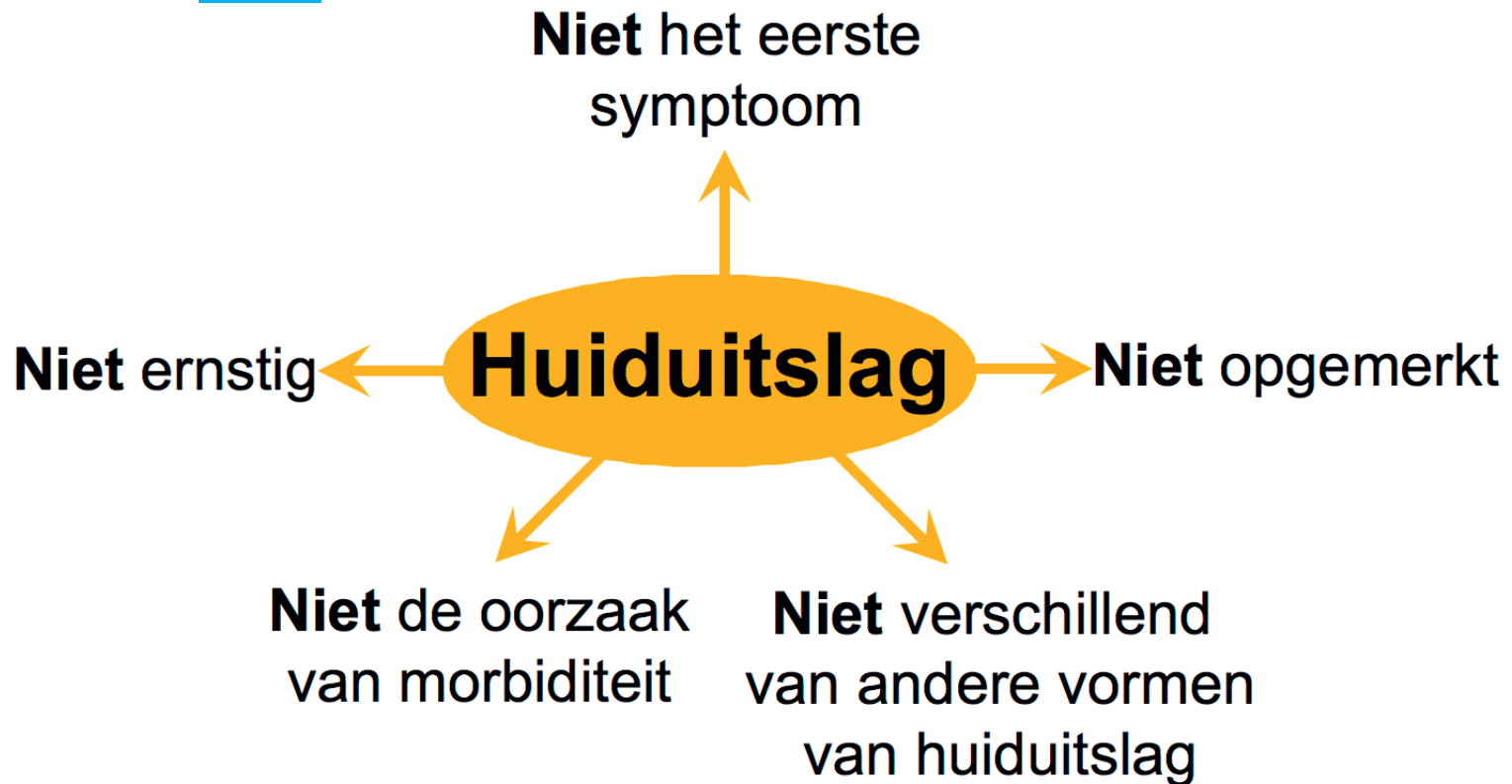
Beschadigd slijmvlies (faryngitis, conjunctivitis)

Verhoogd serumcreatinine en creatininefosfokinase

Lymfadenopathie

Thorax röntgenfoto normaal of diffuse bilaterale of lobulaire infiltraten

Indien aanwezig is huiduitslag meer kenmerkend voor wat het niet is



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

RISICOFACTOREN VOOR ABACAVIR OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES

Klinische risicofactoren voor overgevoeligheid voor abacavir

- Niet gerelateerd aan aantal CD4+ cellen, viral load of dosering
- Er is consequent vastgesteld dat er geen verhoogd risico is met een proteaseremmer of een NNRTI
- Risico op een verdenking op overgevoeligheidsreactie is verminderd bij
 - Patiënten van Afrikaanse afkomst
 - Eerder behandelde of patiënten uit CDC-categorie C
 - Mannelijke patiënten
- Frequentie en klinische presentatie zijn vergelijkbaar bij kinderen en volwassenen

Onderbrekingen in abacavirdosering houden geen verband met een verhoogd risico op overgevoeligheid

- In zeer zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die opnieuw met behandeling waren gestart en die niet eerder symptomen van een overgevoeligheidsreactie¹ hadden ontwikkeld.
- Een onderzoek door Thompson e.a. toonde echter geen bewijs dat onderbrekingen in de behandeling verband houden met een verhoogd risico op overgevoeligheid²
 - Onderbrekingen van ≥ 2 dagen traden op bij 74% (119/161) van de patiënten
 - Onderbrekingen van ≥ 5 dagen traden op bij 40% (64/161) van de patiënten
 - De incidentie van overgevoeligheid (2,5%, 4/161) stemde overeen met eerdere rapportages
 - Overgevoeligheid voor abacavir ging niet gepaard met een verhoogde mate van ernst of hogere sterftekans

1. Frissen et al. *AIDS*. 2001;15:289.

2. Thompson et al. Abstract gepresenteerd op: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Canada.

Vergelijkbare percentages verdenking op overgevoeligheid bij een- of twee-maaldagse dosering van abacavir

Studie	Behandelarm ^a	Overgevoeligheids - percentage, %
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	ABC OD/3TC OD	4
(ALOHA) ³	ABC BID + 3TC BID	7
ESS100732 (KLEAN) ⁴	ABC OD/3TC OD	6

3TC, lamivudine; EFV, efavirenz.

^a'ABC 2 DD' betreft tweemaal daagse toediening van 300 mg abacavir. 'ABC 1 DD' betreft eenmaal daagse toediening van 600 mg abacavir.

1. Moyle et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:417-425. 2. Bowonwatanuwong et al. Abstract gepresenteerd op: 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.

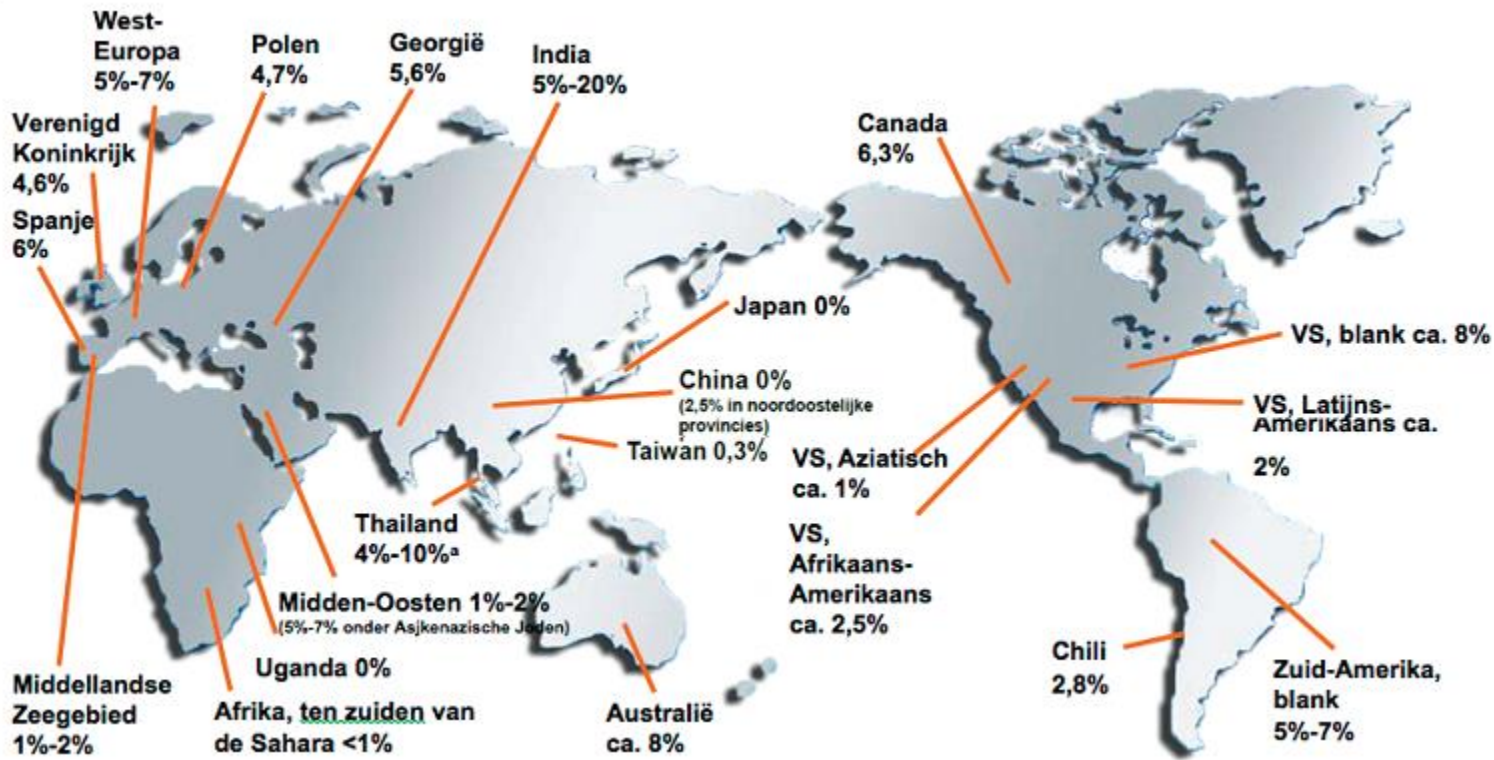
Farmacogenetische risicofactoren voor de overgevoeligheid voor abacavir

- HLA-B*5701 komt vaker voor bij patiënten die een verdenking op overgevoeligheidsreactie op abacavir hebben in vergelijking met degenen die dat niet hebben, ongeacht hun etnische afkomst¹⁻²
- Er zijn bij alle etnische groepen en bij beide seksen³ geen andere farmacogenetische markers gevonden die patiënten met een risico op een overgevoeligheidsreactie voor abacavir kunnen 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 HLA-B*5701-dragers¹⁻⁹



^a Thailand B*57 carriage: Thai Dai Lue (NE Thai), ~11%; Urban Bangkok, 3.6%; Southern Thai Muslim, 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 aandeel mensen met een vermoede overgevoeligheidsreactie op abacavir is onder zwarte patiënten lager

Studie	N	Zwart %	HSR gevallen, zwarte patiënten n (%)	HSR gevallen, alle andere patiënten n (%)	Overall HSR percentage 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)

- Kan gerelateerd zijn aan het lage percentage HLA-B*5701-dragers in de zwarte populatie

HSR, hypersensitivity reaction (overgevoeligheidsreactie)

^a 48-week interim gegevens.

^b patiënten alleen gerandomiseerd voor abacavir.

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

HLA-B*5701 allel en abacavir overgevoeligheid

- HLA-B*5701–positieve patiënten krijgen waarschijnlijk een overgevoeligheidsreactie op abacavir
- Prospectieve farmacogenetische screening op HLA-B*5701 wordt gebruikt om patiënten met een hoog risico op overgevoeligheid voor abacavir te identificeren
- **Niet alle** mensen met een vermoede overgevoeligheidsreactie op abacavir zijn echter drager van het HLA-B*5701-allel
 - Mogelijk zal screening op de aanwezigheid van HLA-B*5701 dus **niet alle** mensen aanwijzen die een overgevoeligheidsreactie op abacavir zullen ontwikkelen

Risicofactoren voor overgevoeligheid voor abacavir: Samenvatting

- HLA-B*5701 is de enige geïdentificeerde farmaco-genetische marker die consequent in verband wordt gebracht met de klinische diagnose van een overgevoeligheidsreactie (HSR) op abacavir (ABC).
 - Echter, mogelijk hebben sommige patiënten met een verdenking op overgevoeligheidsreactie op abacavir het HLA-B*5701-allel niet.

Aanbevelingen voor HLA-B*5701-screening

- Klinische diagnose van verdenking op overgevoeligheid voor abacavir blijft het uitgangspunt voor het klinisch beleid
- HLA-B*5701-screening op het risico van overgevoeligheid voor abacavir mag nooit in de plaats komen van passende klinische vigilantie en patiëntmanagement bij individuen die abacavir krijgen.
- Indien overgevoeligheid voor abacavir niet kan worden uitgesloten, moet abacavir permanent worden gestaakt, ongeacht de resultaten van HLA-B*5701-screening.
- 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
- In situaties waarin er een gevalideerde screeningsmethode beschikbaar is, dient de arts HLA-B*5701-screening te overwegen bij alle patiënten met een HIV-infectie die nog nooit zijn blootgesteld aan abacavir
 - Alleen patiënten bij wie het HLA-B*5701 allel ontbreekt mogen beginnen met de behandeling met het geneesmiddel
- Waar screening niet beschikbaar is, is het redelijk om behandeling met abacavir te starten onder passende klinische vigilantie

- Bij HLA-B*5701–negatieve patiënten en in situaties waar HLA-B*5701 screening niet beschikbaar is, blijft klinische vigilantie van vitaal belang om elke abacavir overgevoeligheidsreactie in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen

HET BELEID BIJ OVERGEVOELIGHEIDSREACTIES OP ABACAVIR

Klinisch beleid bij overgevoeligheid voor abacavir

- Ongeacht de HLA-B*5701 status van een patiënt
 - Staak in geval van twijfel het gebruik van abacavir
 - Staak abacavir definitief na een vermoedelijke diagnose van overgevoeligheid
 - Acute reactie: staak abacavir, bepaal de ernst en stel ondersteunende behandeling in, zoals toediening van vloeistof, antihypotensiva, steroïden en antihistaminica
 - Laat de patiënt zijn/haar abacavir inleveren
 - Behandel de patiënt na een overgevoeligheidsreactie op abacavir NIET met andere abacavir bevattende behandelregimes of middelen (bijv. abacavir/lamivudine/zidovudine)

Klinisch beleid bij overgevoeligheid voor abacavir: opnieuw starten met abacavir

- Indien behandeling met abacavir wordt stopgezet vanwege een verdenking op of een bevestigde overgevoeligheidsreactie
 - mag de behandeling niet worden hervat, ongeacht de HLA-B*5701-status van de patiënt
- Indien behandeling met abacavir wordt stopgezet om andere redenen dan een verdenking op overgevoeligheidsreactie
 - moet de HLA-B*5701 status van alle patiënten worden geverifieerd (door beoordeling van historische gegevens of door testen)
 - Indien een patiënt HLA-B*5701-positief is, mag met abacavir niet opnieuw worden gestart, ook al had de patiënt abacavir voorheen verdragen
 - Als een patiënt HLA-B*5701-negatief blijkt te zijn, mag abacavir gebruik alleen worden hervat als medische hulp direct toegankelijk is voor de patiënt of anderen

Klinisch beleid bij overgevoeligheid voor abacavir: patiëntenvoorlichting

- Maak patiënten (of ouders en verzorgers van kinderen) bewust van
 - De klachten en symptomen van overgevoeligheid voor abacavir
 - Gebruik de waarschuwingskaart als uitgangspunt voor het gesprek
 - Verwijs naar de bijsluiter
 - Verhoogd risico op een overgevoelighedsreactie bij personen die HLA-B*5701-positief zijn
 - HLA-B*5701-negatieve personen kunnen echter ook een overgevoelighedsreactie op abacavir krijgen
- Zorg voor een communicatieplan in het geval van een overgevoelighedsreactie
 - Adviseer patiënten om onmiddellijk hun arts te bellen indien zij overgevoeligheid vermoeden of indien ze symptomen ontwikkelen die consistent zijn met overgevoeligheid, ongeacht hun HLA-B*5701 status

Het voorkomen van ernstige morbiditeit en mortaliteit

- Stoppen met abacavir → symptomen verdwijnen snel
- Voortgezet gebruik bij overgevoeligheidsreactie → verergering van de symptomen
- Hervatten van een behandelregime met abacavir nadat de patiënt een overgevoeligheidsreactie heeft gehad → ernstiger, mogelijk levensbedreigende voorvallen, zoals hypotensie en overlijden

Hervatting van het gebruik is gecontra-indiceerd

Diagnose en beleid bij overgevoeligheid voor abacavir: Samenvatting

- Treedt op bij ongeveer 5% van de patiënten
- Symptomen kunnen op ieder moment tijdens behandeling met abacavir optreden, maar ontstaan meestal in de eerste zes weken van behandeling
- Symptomen zijn in eerste instantie mild en ontwikkelen zich gedurende enkele dagen; ze worden ernstiger bij voortgezette abacavir therapie
- Meerdere orgaansystemen zijn betrokken: Veel voorkomende symptomen zijn koorts, huiduitslag, gastrointestinaal, malaise, en respiratoire symptomen, maar...
 - Geen enkel individueel symptoom zal altijd aanwezig zijn
- Symptomen verbeteren na het staken van abacavir

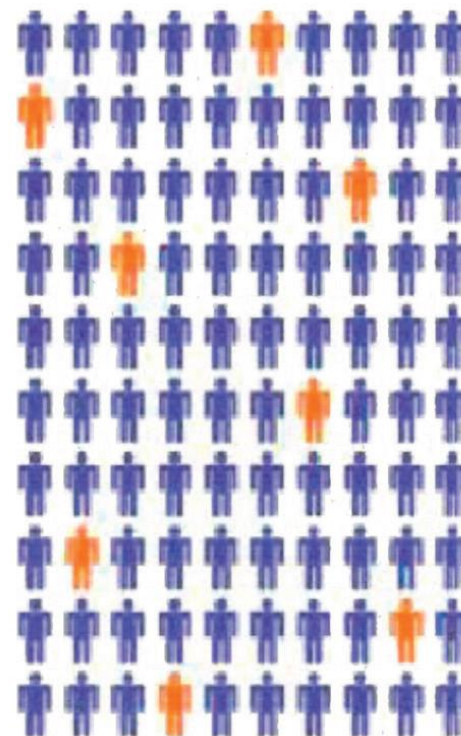
Hervatting van het gebruik kan leiden tot een snellere en ernstiger reactie, die dodelijk kan zijn. Hervatting van het gebruik is gecontra-indiceerd

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

HLA-B*5701 TESTEN

Wat is de HLA-B*5701 test?

- Personen die drager zijn van het HLA-B*5701 allel lopen een groter risico op het krijgen van een overgevoelighedsreactie dan personen die deze farmacogenetische marker niet hebben
- De eenmalige HLA-B*5701-test identificeert mensen met een hoog risico op deze ernstige allergische reactie



Screeningsmethoden voor HLA-B*5701

- De gouden standaard voor het screenen op HLA-B*5701 zijn sequence-based genotypering en (PCR) polymerase-kettingreactie-sequencing van specifieke oligonucleotide-probes.
- Bloed- of speekselmonsters worden verzameld en getest op genetische sequenties die coderen voor het HLA-B*5701-allel.



Alternatieve methoden voor het screenen op HLA-B*5701

Screening methode	Potentiële voordelen
Capillaire elektroforese met fluorescentie detectie die gebruik maakt van nieuwe sequentie-specifieke PCR primers ¹	Kan gebruik maken van niet-besmettelijke DNA-bronnen (bijv. speeksel); maakt automatisering van de testprocedure mogelijk
Genotypering van HCP5 single-nucleotide polymorfisme rs2395029 ^{2,3}	Goedkoper, sneller, en makkelijk uit te voeren
Alleel-specifieke PCR melting assay ⁴	Beperkt het aantal monsterverwerkingsstappen na PCR
Analyse van sequentie variatie in HIV reverse transcriptase condon 245 ⁵	Eenvoudige, goedkope screeningsmethode
Flowcytometrische dubbelkleuring van B17/CD45 ⁶	Gevoelige, snelle, en kosteneffectieve screening

- Sequence-based genotypering en PCR-sequencing van specifieke oligonucleotide sondes blijft de gouden standaard voor het screenen op HLA-B*5701

PCR, polymerase chain reaction (polymerasekettingreactie).

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 HLA-B*5701 testresultaten?

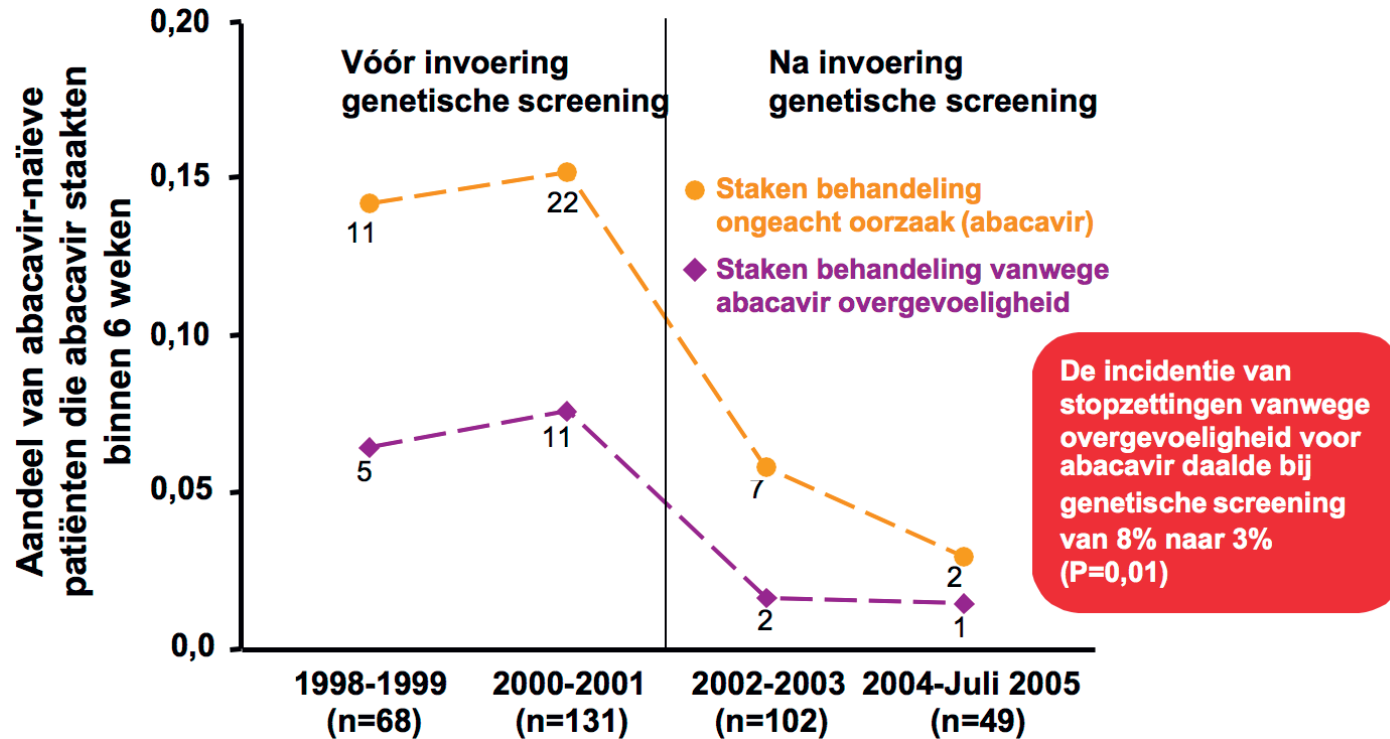
Test resultaat	Betekenis	Opmerking
Negatief	<ul style="list-style-type: none">• Patiënt loopt kleiner risico op het ontwikkelen van een allergische reactie voor abacavir dan iemand die positief is getest op HLA-B*5701• Patiënt kan een geschikte kandidaat zijn voor een regime met abacavir	Patiënt kan nog steeds een overgevoeligheidsreactie ontwikkelen en moet contact opnemen met zijn of haar gezondheidszorgverlener als de patiënt een dergelijke reactie vermoedt.
Positief	<ul style="list-style-type: none">• Patiënt loopt groter risico op het ontwikkelen van een allergische reactie voor abacavir dan iemand die negatief is getest op HLA-B*5701• Behandeling met abacavir wordt niet aanbevolen	

HLA-B*5701 screening van het risico op overgevoeligheid voor abacavir

- Het belangrijkste doel van HLA-B*5701 screening is het reduceren van de incidentie van het abacavir overgevoeligheidssyndroom
- Gegevens van het West-Australische Cohort suggereren dat HLA-B*5701 screening een effectieve en haalbare manier is om de incidentie van de overgevoeligheidsreacties voor abacavir te verkleinen¹.
- Het standaard verrichten van een farmacogenetische test voorafgaand aan de behandeling, resulteerde in een duidelijke afname van overgevoeligheid voor abacavir²
 - Overdiagnostiek van overgevoeligheid voor abacavir, veroorzaakt door gebruik van andere geneesmiddelen of een comorbiditeit, nam na verloop van tijd af

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

Afname van vroegtijdig staken van abacavir na introductie van prospectieve genetische screening



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

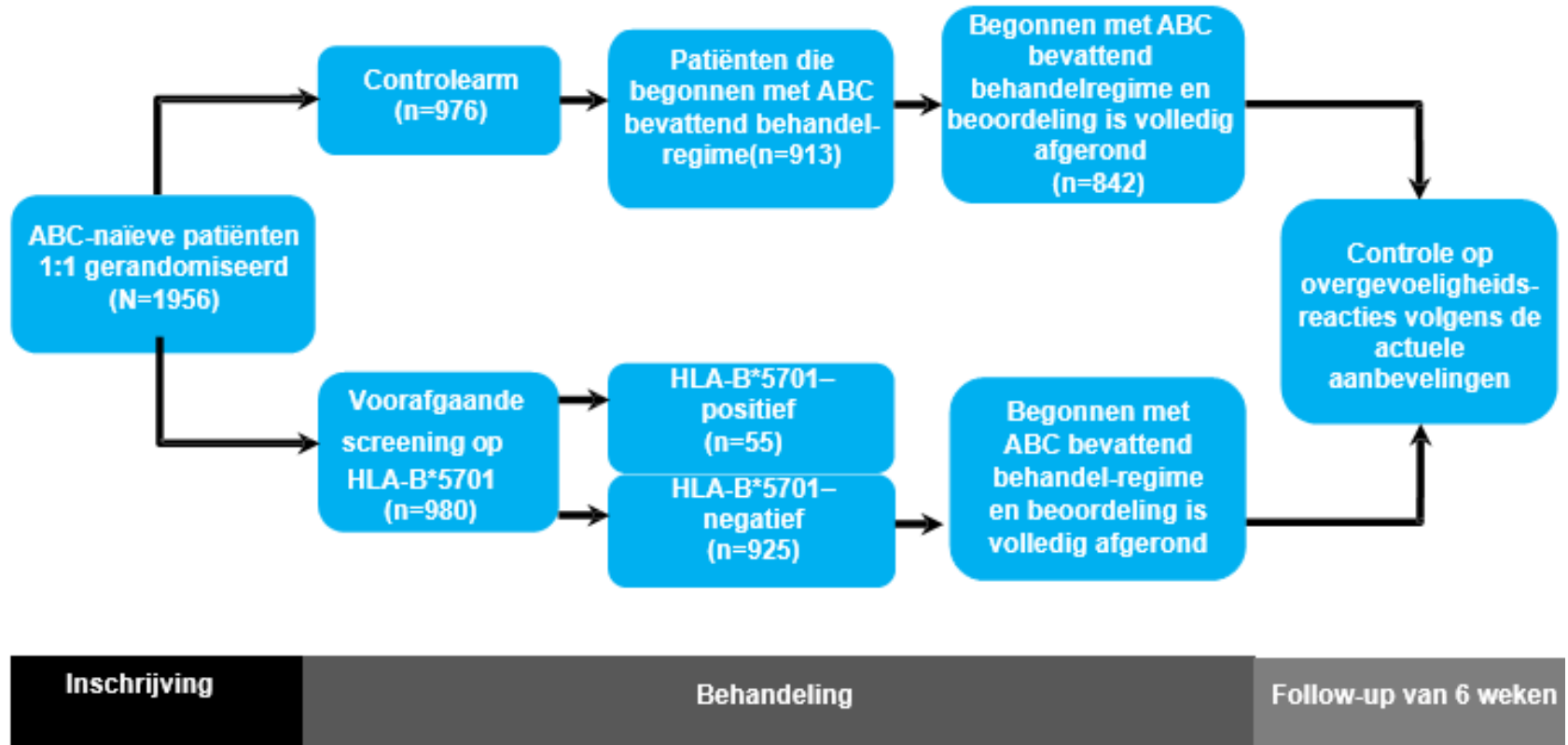
Prospectieve screening op overgevoeligheid voor abacavir

- Na het bekend worden van de gegevens uit West-Australië, begonnen verschillende behandelcentra met HLA-B*5701-screening ter controle op overgevoeligheid voor abacavir
- Het was echter nog steeds een vereiste om de HLA-B*5701 screening in een statistisch onderbouwd, prospectief klinisch onderzoek te valideren.
- De rol van het HLA-B*5701 allel als een voorspellende marker voor overgevoeligheid op abacavir werd daarom beoordeeld in de PREDICT-1 studie.
- Daarnaast werden ondersteunende data verkregen uit een retrospectieve studie (SHAPE) uitgevoerd in de Verenigde Staten

PREDICT-1: Studie doelstellingen

- Om vast te stellen of prospectieve screening op HLA-B*5701, voorafgaand aan de behandeling met abacavir, resulteert in
 - Een significant lagere incidentie van klinische verdenking op overgevoeligheid voor abacavir
 - Een significant lagere incidentie van immunologisch bevestigde overgevoeligheid voor abacavir, bepaald door epicutane (huid) pleistertesten

PREDICT-1: de onderzoeksopzet



ABC = abacavir
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, jaar (spreiding)	42 (18-77)	42 (18-76)
Zelf-gerapporteerd ras, n (%) ^b		
Blank: Blank/Kaukasisch/Europese afkomst	665 (83)	702 (83)
Afrikaans-Amerikaans/Afrikaanse afkomst	96 (12)	96 (11)
Blank: Arabische/Noord-Afrikaanse afkomst	12 (2)	13 (2)
Amerikaans/Indiaas of behorend tot de inheemse bevolking van Alaska	8 (1)	10 (1)
Gemengd ras	7 (1)	11 (1)
Overig ^c	14 (2)	15 (2)
Niet eerder antiretroviraal behandeld, n (%)	147 (18)	149 (18)
Eerder antiretroviraal behandeld, n (%)	656 (82)	698 (82)

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

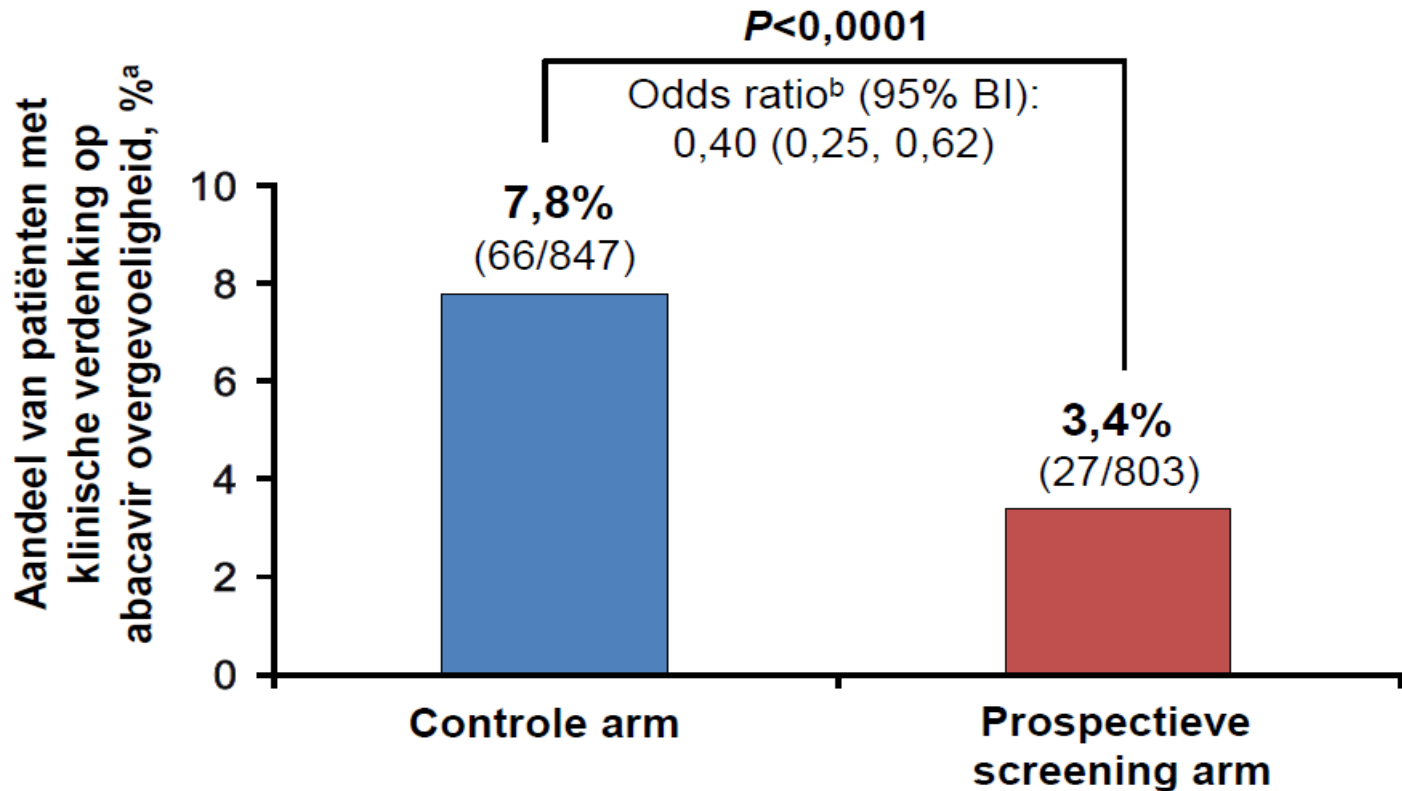
^a HLA-B*5701–negatief. ^b Van een patiënt in de prospectieve farmacogenetische screening arm kon geen informatie over het ras worden verstrekt. ^c Overig omvat alle raciale categorieën waarvoor er <1% van de patiënten in elke studie-arm waren. (bijv., Zuidoost-Aziatische afkomst, Oost-Aziatische afkomst, Centraal/Zuid-Aziatische afkomst, bewoners van oorsprong afkomstig van Hawaï of van een van de andere eilanden in de Stille Oceaan en blank gemengd ras.

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

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

- De incidentie van een HLA-B*5701-positieve screeningsuitslag was 106/1650 (6%) voor de blanke populatie, en 1/232 (<1%) voor de groep 'Afrikaans-Amerikaans/Afrikaanse afkomst'
- Geen van de andere rasgerelateerde categorieën werd door meer dan 1% van de HLA-B*5701-positieve of de HLA-B*5701-negatieve patiënten vermeld, dus kon over die categorieën geen conclusie worden getrokken

PREDICT-1: Incidentie van klinische verdenking op overgevoeligheid voor abacavir

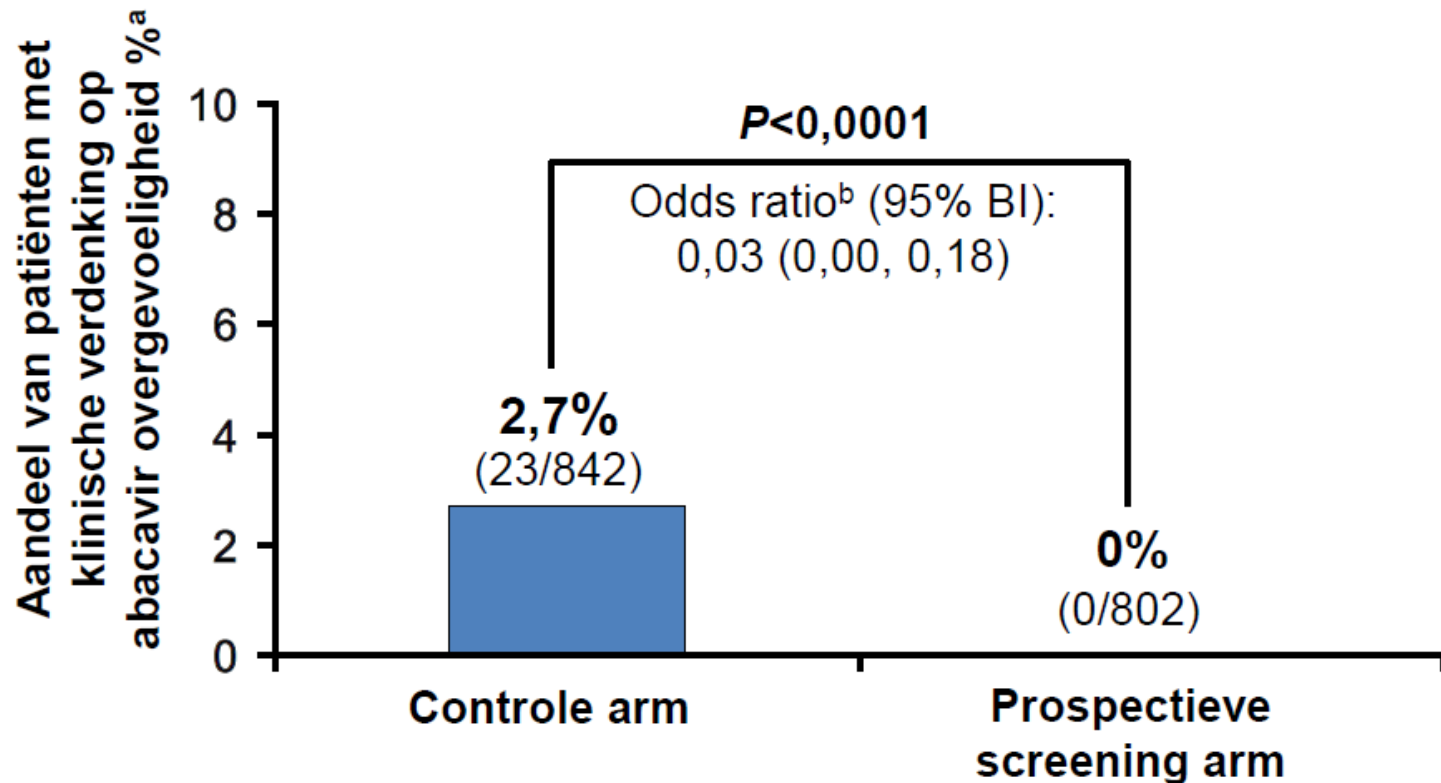


HSR, hypersensitivity reaction (overgevoeligheidsreactie).

^a Intention-to-treat evalueerbare populatie. ^b Prospectieve screening versus controle gecorrigeerd voor ras, ART (antiretrovirale therapie) status, introductie van NNRTI, en gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer.

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

PREDICT-1: Incidentie van immunologisch bevestigde overgevoeligheid voor abacavir



^a Evalueerbare 'intention-to-treat'-populatie. ^b Screeningsarm t.o.v. controlearm, gecorrigeerd voor ras, ART-status, introductie van een NNRTI, en gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer. Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358;568-579.

PREDICT-1: Verband tussen HLA-B*5701 status en resultaten van huidpleistertesten

- In de controle arm van het onderzoek waren 30 patiënten die een klinische verdenking op ABC-overgevoeligheidsreactie hadden ook bij de daarna verrichte test HLA-B*5701 positief
- Van deze patiënten hadden er 23 een positieve huidpleistertest, maar 6 patiënten hadden een negatief resultaat op de huidpleistertest (de overgebleven patiënt heeft geen huidpleistertest ondergaan).

Deze gegevens benadrukken dat huidpleistertesten niet moeten worden gebruikt als een klinisch hulpmiddel voor diagnose of om het opnieuw starten met abacavir te rechtvaardigen

PREDICT-1: Conclusies

- Voorafgaande HLA-B*5701-screening en het vermijden van abacavir bij patiënten met een positieve screeningsuitslag in PREDICT-1:
 - verminderde de incidentie van klinische verdenking op overgevoelighedsreacties op abacavir dramatisch en significant
 - elimineerde de incidentie van een met de huidpleistertest bevestigde overgevoeligheid voor abacavir volledig
- Bij HLA-B*5701-positieve patiënten was de diagnose van klinische verdenking op overgevoeligheid voor abacavir waarschijnlijk
- Bij HLA-B*5701-negatieve patiënten was de diagnose van klinische verdenking op overgevoeligheid voor abacavir niet waarschijnlijk

SHAPE: de aanleiding voor het onderzoek

- Verscheidene studies suggereren dat er een zeer sterk verband bestaat tussen HLA-B*5701 en abacavir overgevoeligheid bij het blanke ras
- De lage gevoeligheid van deze marker onder zwarte patiënten kan verband houden met het gebruik van uitsluitend klinische data om overgevoeligheid voor abacavir te definiëren¹
- SHAPE was een retrospectieve case-control studie om de gevoeligheid van HLA-B*5701 bij zowel blanke als zwarte patiënten te bepalen, waarbij ter aanvulling van de klinische diagnose van ABC-overgevoeligheid² gebruik gemaakt werd van huidpleistertesten

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

SHAPE: Inclusiecriteria

- Patiënten (cases) hadden retrospectief geïdentificeerde, klinische verdenking op overgevoeligheid voor abacavir
 - Gedocumenteerd gebruik van abacavir en een gedocumenteerde opgetreden overgevoelighedsreactie die:
 - optrad binnen 6 weken na aanvang van de behandeling
 - gepaard ging met symptomen uit ≥ 2 categorieën (huiduitslag, koorts, GI symptomen, constitutionele symptomen)
 - afnam of verdween na stopzetting van het gebruik van abacavir
 - HLA-B*5701 bepaling en huidpleistertesten op abacavir
- Controles
 - Retrospectief vastgestelde afwezigheid van tekenen van overgevoeligheid voor abacavir na ≥ 12 weken abacavir gebruik
 - Beschikbaarheid van een farmacogenetisch bloedmonster en een toestemmingsverklaring in het kader van een eerder onderzoek
 - Ondergingen geen huidpleistertesten

SHAPE: Demografische kenmerken

	Huidpleistertest – positieve overgevoeligheidsreactie		Klinische verdenking op overgevoeligheidsreactie		Controles	
	Blank (n=42)	Zwart (n=5)	Blank (n=130)	Zwart (n=69)	Blank (n=202)	Zwart (n=206)
Gemiddelde leeftijd jaar (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: de resultaten

Blanke patiënten

	HP-positieve HSR (n=42)	HP-negatieve HSR (n=85) ^a	Alle gevallen van 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 Patiënten

	HP-positieve HSR (n=5)	HP-negatieve HSR (n=63)	Alle gevallen van 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)

- Oddsratio voor immunologisch bevestigde (HP-positieve) gevallen van HSR = 1945 [110-34.352; blank]; 900 [38-21.045; zwart]
- Oddsratio voor alle gevallen van klinische verdenking op HSR = 19 [8-48; blank]; 17 [3-164; zwart]

HP = huidpleisterproef, HSR = hypersensitivity reaction (overgevoelighedsreactie)

^a Van 1 patiënt was geen HLA-B*5701-testuitslag beschikbaar; van 3 patiënten was geen bruikbare plakproefuitslag beschikbaar. ^b Van 1 patiënt was geen bruikbare plakproefuitslag beschikbaar.

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

SHAPE: Conclusies

- In deze studie was de gevoeligheid van HLA-B*5701 bij blanke en zwarte patiënten met door huidpleistertesten bevestigde overgevoeligheid voor abacavir 100%.
- Lagere sensitiviteit van een HLA-B*5701 screening werd geobserveerd wanneer overgevoeligheid voor abacavir uitsluitend door klinische diagnose werd gedefinieerd.
- Niet alle HLA-B*5701–positieve patiënten vertoonden een positief resultaat op de huidpleistertest
- Gegevens uit deze retrospectieve studie suggereren dat prospectieve HLA-B*5701 screening het abacavir overgevoeligheidspercentage bij blanke en zwarte patiënten kan verlagen
- De aanwezigheid van het HLA-B*5701 allel wordt geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht de etnische afkomst van de patiënt

Overzicht van resultaten van de PREDICT-1 en SHAPE studies

- De aanwezigheid van het HLA-B*5701 allel wordt geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoeligheid voor abacavir, ongeacht de etnische afkomst van de patiënt
- Screenen op HLA-B*5701 voor start van behandeling met abacavir kan patiënten identificeren met een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie
- Het vermijden van behandeling met abacavir bij patiënten met het HLA-B*5701 allel bleek de incidentie van klinisch vastgestelde overgevoeligheid significant te verlagen
 - Voor HLA-B*5701–negatieve patiënten is het niet waarschijnlijk dat zij een overgevoeligheidsreactie voor abacavir zullen krijgen
 - Voor HLA-B*5701–positieve patiënten is het waarschijnlijk dat zij een overgevoeligheidsreactie voor abacavir zullen krijgen

ARIES: het eerste grootschalige prospectieve open-labelonderzoek met HLA-B*5701-screening

- In deze studie van met ABC therapie startende patiënten werden HLA-B*5701–positieve personen van deelname uitgesloten
- Het percentage overgevoelighedsreacties voor abacavir onder HLA-B*5701–negatieve patiënten (N=517) werd bepaald
- Na 30 weken werden 4 personen (0,8%) gediagnosticeerd met een klinische verdenking op abacavir overgevoeligheds-reactie
 - Huidpleistertesten waren voor alle 4 patiënten negatief
 - Het ontbreken van HLA-B*5701 en de negatieve resultaten van de huidpleistertest suggereren dat de symptomen mogelijk geen verband hielden met het gebruik van ABC

ABC, abacavir.

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

HLA-B*5701: Wie moet worden getest?

- Deze eenmalige screeningtest wordt als één van hun routine laboratoriumonderzoeken aanbevolen voor de meeste HIV-patiënten
- Degenen die moeten worden getest zijn o.a.
 - Personen die nog niet gestart zijn met HIV behandeling
 - Personen die gestart zijn met HIV behandeling maar die nooit een abacavir regime hebben gebruikt
 - Personen met een onbekende HLA-B*5701 status die gestopt zijn met een abacavir bevattend regime en geen overgevoeligheidsreactie kregen en opnieuw gaan starten met een abacavir regime

Personen die zijn gediagnosticeerd met een overgevoeligheids-reactie op abacavir mogen geen abacavir gebruiken. Het testen op HLA-B*5701 is voor deze personen niet nodig

Aanbevelingen voor HLA-B*5701 screening

- Klinische diagnostiek van verdenking op overgevoeligheid voor abacavir blijft uitgangspunt voor klinisch beleid
- De HLA-B*5701-screening voor bepaling van het risico van overgevoeligheid voor abacavir mag nooit in de plaats komen van passende klinische vigilantie en patiëntmanagement bij personen die behandeld worden met abacavir
- Indien overgevoeligheid voor ABC niet kan worden uitgesloten, moet ABC permanent worden gestaakt, ongeacht de resultaten van een HLA-B*5701-screening.
- De uitslag van een farmacogenetische test ter bepaling van de kans op overgevoeligheid voor abacavir mag nooit aanleiding zijn voor het hervatten van de behandeling na een vermoede overgevoelighedsreactie
- Nadat een patiënt begonnen is met een behandeling met abacavir, mag de HLA-B*5701-test niet worden ingezet als diagnostische test
- In situaties waarin er een gevalideerde screeningsmethode beschikbaar is, dient de arts HLA-B*5701-screening te overwegen bij alle patiënten met een HIV-infectie die nog nooit zijn blootgesteld aan abacavir
 - Behandeling met abacavir mag dan alleen plaatsvinden bij patiënten bij wie de afwezigheid van het HLA-B*5701-allel is aangetoond
- Als er geen screeningsmethode beschikbaar is, wordt het redelijk geacht om met gepaste klinische vigilantie te beginnen met de behandeling met abacavir

- Bij HLA-B*5701-negatieve patiënten en in situaties waarin HLA-B*5701-screening niet mogelijk is, blijft klinische vigilantie cruciaal om eventuele overgevoeligheid voor abacavir in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken

Samenvatting

- De eenmalige HLA-B*5701 test
 - helpt bij het vaststellen welke patiënten een vergrote kans hebben op een ernstige allergische reactie op abacavir
 - kan zowel patiënt als arts helpen om beter onderbouwde behandelkeuzes te maken
 - maakt het mogelijk om de behandeling tegen HIV beter af te stemmen op individuele patiënten
- Bespreek bij twijfel over de HLA-B*5701-status van een patiënt de mogelijkheid om te screenen
 - De simpele bloedtest kan verduidelijken of een behandelingschema met abacavir geschikt is voor de betreffende patiënt
- HLA-B*5701-screening voor bepaling van de kans op overgevoeligheid voor ABC mag nooit in de plaats komen van gepaste klinische vigilantie en patiëntmanagement bij personen die behandeld worden met ABC
 - Een klinisch vastgestelde vermoedelijke overgevoeligheid voor ABC blijft het uitgangspunt voor het klinisch beleid

HUIDPLEISTERTESTEN

Huidpleistertesten kunnen een screening op HLA-B*5701 niet vervangen

- Een huidpleistertest kan in een onderzoekssetting als aanvulling op de diagnostiek van de overgevoeligheid voor abacavir een gevoelige en specifieke procedure zijn.
- In de PREDICT-1¹ en SHAPE² studies was het verminderen van de misdiagnose van overgevoeligheid cruciaal voor de primaire resultaten en werden de resultaten van de huidpleistertesten geïnterpreteerd door deskundige huidartsen.
- Zoals aangetoond in PREDICT-1 en SHAPE is een negatieve huidpleistertest geen bewijs dat het veilig is om een patiënt met abacavir te behandelen^{1,2}
 - Bij diverse patiënten (6/847, 0,7%) was de klinische diagnose abacavir overgevoeligheid, was HLA-B*5701 screening positief, **maar was de huidpleistertest negatief**¹
 - Het ná een negatieve huidpleistertest vervolgens opnieuw starten met abacavir kan resulteren in een ernstige levensbedreigende reactie en mogelijk overlijden.

Gebruik van de huidpleistertest in de dagelijkse klinische praktijk wordt door de bovenstaande gegevens niet onderbouwd

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 huidpleistertesten

- Huidpleistertesten kunnen niet worden gebruikt als een screening voor patiënten die niet eerder abacavir hebben gebruikt
- Ongeacht de uitslag van een huidpleistertest moeten patiënten stoppen met de behandeling met abacavir als er een klinisch vermoeden van overgevoeligheid bestaat
- De uitslag van de huidpleistertest mag **nooit** aanleiding zijn om in de dagelijkse klinische praktijk het gebruik van abacavir te hervatten
- Een huidpleistertest mag **nooit** gebruikt worden om een klinisch diagnose van overgevoeligheid voor abacavir te veranderen

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
 - Ook is er 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
 - immuunreconstitutiesyndroom
- 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 kortdurende 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 zou de patiënte last kunnen krijgen van een sneller optredende en ernstigere overgevoeligheidsreactie
 - Om hervatting van het gebruik te voorkomen, dient de patiënte al haar abacavir in te leveren
- Neem een zorgvuldige anamnese af, en controleer op andere symptomen
- Blijf de patiënte nauwlettend in de gaten houden
- Vermijd corticosteroïden 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/mm³) 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
- **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

- **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 allergie

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. Ook heeft de patiënt last van 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; gastrointestinale symptomen houden aan maar worden niet ernstiger. Bij grondige controle wordt geen huiduitslag gevonden
- **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 overgevoeligheidsreactie 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 last van overgevoeligheid voor abacavir

Presentatie casus 3: Samenvatting

- Huiduitslag komt zeer vaak voor bij overgevoeligheid voor abacavir. 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/zidovudine is beschikbaar in de samenvatting van productkenmerken en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

MELDEN VAN BIJWERKINGEN DOOR ABACAVIR/LAMIVUDINE/ZIDOVUDINE MYLAN 300 MG/150 MG/300 MG

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

Aanvullende informatie betreffende abacavir/lamivudine/zidovudine is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op <http://www.mylan.nl/nl-nl/producten/voorlichtingsmateriaal>.