HYPERSENSITIVITÄTSREAKTIONEN (HSR) auf ABACAVIR / LAMIVUDIN

Wichtiges Material zur Verringerung von Risiken für medizinisches Fachpersonal

Einleitung

- Abacavir ist ein Bestandteil von Abacavir / Lamivudin
- Dieses Informationsmaterial ist verpflichtender Teil der Zulassung von Abacavir / Lamivudin und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt, um das Risiko des Auftretens von Hypersensitivitätsreaktionen auf Abacavir zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Abacavir / Lamivudin zu erhöhen.
- Mit diesem Informationsmaterial soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Abacavir / Lamivudin verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.
- Bei diesem Kombipräparat basieren die Hypersensitivitätsreaktionen auf Abacavir. Aus diesem Grund wird auf den folgenden Folien häufig der Begriff „Abacavir - Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)“ verwendet
- Die Informationen in diesem Schulungsmaterial stehen im Einklang mit der Fachinformation (FI) von Abacavir / Lamivudin, des als Referenz gelisteten Arzneimittels (Kivexa) und der FI von Abacavir
- Bitte beachten Sie die FI bevor Sie Abacavir / Lamivudin verschreiben

Zielsetzung dieses wichtigen Materials zur Risikominimierung

- Medizinisches Fachpersonal auf das Risiko von HSR im Zusammenhang mit Abacavir aufmerksam zu machen
- Identifizierung von Patienten, bei denen ein höheres Risiko für HSR mit Abacavir besteht
- Frühe Identifikation und Behandlung von beobachteter HSR bei Patienten die Abacavir erhalten
- Vermeidung und Verringerung von Abacavir HSR
- Wichtigkeit der Aufklärung der Patienten über die Abacavir HSR
- Inhalt des Patientenpasses der in allen Packungen Abacavir / Lamivudin bereitgestellt wird

Inhaltsverzeichnis

- Abschnitt – 1: Schlüsselaktivitäten zur Risikominimierung Hypersensitivitätsreaktionen auf Abacavir (HSR)..... 6
- Abschnitt – 2: Wichtige Punkte die in Erinnerung bleiben sollen..... 9
  - Zeit bis zum Auftreten der Abacavir HSR..... 11
  - Pharmakogenetische Risikofaktoren für Abacavir 12
  - Empfehlungen für das HLA-B*5701 Screening 14
- Abschnitt – 3: Diagnose und Behandlung von Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) 16
  - Symptome der Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) 18
  - Abweichungen bei körperlichen Untersuchungen bei Abacavir HSR..... 21
  - Klinische Behandlung von Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)..... 23
  - Abschnitt – 4: NIEMALS eine *Rechallenge* mit Abacavir durchführen 25
- Abschnitt – 5: Patientenberatung 29
  - Abacavir/ Lamivudin Patientenpass mit Warnhinweisen.....33
  - Abschnitt – 6: HLA-B*5701 TESTUNG 37

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Inhaltsverzeichnis

- Abschnitt – 7: Klinische Studien zur Abacavir Überempfindlichkeit 43
  - PREDICT-1 Studie 45
  - SHAPE Studie 48
  - Grenzen des Epikutantests 52
  - ARIES Studie 53
- Zusammenfassung der klinischen Studien 54
- Abschnitt – 8: Fallstudien zur Überempfindlichkeit 55
- Fallstudie 1: Unterschiedliche klinische Darstellung der Abacavir HSR 57
- Fallstudie 2: NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen 59
- Fallstudie 3: HSR kann bei Patienten auftreten die negativ auf HLA-B*5701 getestet wurden 61

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 1:
Schlüsselaktivitäten zur Risikominimierung Hypersensitivitätsreaktionen auf Abacavir (HSR)

Schlüsselaktivitäten zur Risikominimierung: Abacavir HSR

- Abacavir HSR sind durch Fieber und / oder Hautausschläge in Verbindung mit anderen Symptomen die auf eine Multi-Organbeteiligung hinweisen charakterisiert (z. B. gastrointestinale Symptome, generelles Unwohlsein, Müdigkeit, Kopfschmerzen).
- Die Symptome treten normalerweise innerhalb der ersten 6 Wochen auf (mittlerer Zeitraum bis zum Auftreten ist 11 Tage) obwohl HSR während der Behandlung zu jedem Zeitpunkt auftreten können.
- Das Risiko für Abacavir HSR ist bei Patienten die positiv auf das HLA-B*5701 Allel getestet wurden höher. Es wurde aber auch über Abacavir HSR mit einer geringeren Häufigkeit bei Patienten berichtet die dieses Allel nicht tragen.
- Der HLA-B*5701 Status des Patienten muss vor Beginn der Behandlung mit Abacavir immer dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Abacavir darf unter keinen Umständen bei den folgenden Patientengruppen begonnen werden:
  - Alle Patienten mit einem positiven HLA-B*5701 Status
  - Patienten mit einem negativen HLA-B*5701 Status bei denen der Verdacht auf eine Abacavir HSR bei einer vorangegangenen Behandlung die Abacavir beinhaltete bestand.

Schlüsselaktivitäten zur Risikominimierung: Abacavir HSR

- Bei Verdacht auf HSR; muss Abacavir sofort abgesetzt werden, selbst bei Abwesenheit des HLA-B*5701 Allels. Das ist wichtig, da eine Verzögerung des Absetzens der Behandlung mit Abacavir nach dem Eintreten einer Überempfindlichkeit zu seiner sofortigen und lebensbedrohlichen Reaktion führen kann.
- Abacavir oder Abacavir enthaltende Arzneimittel niemals re-initiieren, nachdem die Behandlung aufgrund einer vermuteten Abacavir HSR gestoppt wurde.
- Wiederaufnahme der Abacavir Behandlung nach einer HSR kann innerhalb von Stunden zu einer Rückkehr der Symptome führen. Diese Symptome sind normalerweise schwerwiegender als beim ersten Auftreten und können eine lebensbedrohliche Hypotension beinhalten oder in seltenen Fällen tödlich sein.
- Patienten bei denen eine vermutete HSR aufgetreten ist, müssen angewiesen werden die verbleibenden Abacavir enthaltenden Tabletten zu entsorgen oder zurückzugeben, um eine versehentliche Einnahme oder das selbstständige Wiederaufnehmen der Behandlung mit Abacavir zu verhindern.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 2:
Wichtige Punkte die in Erinnerung bleiben sollen

Wichtige Punkte die in Erinnerung bleiben sollen

Die Zielsetzung dieses Abschnitts ist es medizinisches Fachpersonal mit den folgenden wichtigen Punkten vertraut zu machen:

- Häufigkeit der Abacavir HSR
- Zeit bis zum Auftreten der HSR nach dem Beginn der Abacavir Behandlung
- Risikofaktoren in Zusammenhang mit den Abacavir HSR
- Empfehlungen für das Screening von Patienten auf HSR:
  - Wann sollte untersucht werden
  - Wer sollte untersucht werden

Zeit bis zum Auftreten der Abacavir HSR

- Vor der Einführung der prospektiven Screenings auf Überempfindlichkeit gegen Abacavir wurde die Zeit bis zum Auftreten von HSR in mehreren Studien untersucht.
- Die mittlere Zeit bis zum Auftreten lag in diesen Studien bei 6 bis 11 Tagen.
- > 90 % der berichteten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Abacavir Behandlung auf. [1,2,3]
- Verzögertes Auftreten, z. B. Reaktionen die nach 12 Wochen auftraten waren (< 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.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Pharmakogenetische Risikofaktoren für Abacavir HSR

- Bei Patienten die HLA-B*5701 Allel positiv sind besteht ein Risiko für Abacavir HSR.[1,2]
- Vor Beginn der Abacavir-Behandlung wird ein prospektives pharmakogenetisches Screening auf HLA-B*5701 verwendet um Patienten mit einem hohen Risiko für Abacavir HSR zu ermitteln.
- Es wurden keine anderen pharmakogenetischen Marker bei ethnischen Gruppen festgestellt, welche die Anfälligkeit für Abacavir HSR bei Patienten erhöhen.[3]
- Das Risiko einer vermuteten Hypersensitivitätsreaktion ist vermindert bei
  - Patienten afrikanischer Abstammung
  - Vorbehandelten Patienten oder Patienten der CDC Kategorie C
  - Männlichen Patienten
- Häufigkeit und klinisches Auftreten sind bei Kindern und Erwachsenen ähnlich[4,5]

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 Sei USA 2004:101;4180-4185.
4) CDC, Centers for Disease Control and Prevention.
5) Cutrell et al. Ann Pharmacother. 2004;38:2171-2172

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Wichtigkeit der klinischen Diagnose für die Früherkennung von Patienten mit Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

- Das HLA-B*5701 Allel ist nicht bei allen Patienten, bei denen Abacavir HSR auftreten vorhanden.
- Daher könnte das Screening der Patienten auf das Vorhandensein von HLA-B*5701 nicht vorhersagen wer Abacavir HSR haben wird.
- Somit ist eine klinische Diagnose bei vermuteten Abacavir HSR von äußerster Wichtigkeit für die klinische Entscheidung hinsichtlich der Beendigung einer Abacavir Behandlung.
- HLA-B*5701 Screening auf das Risiko einer Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir, sollte bei Patienten die Abacavir erhalten niemals die klinische Wachsamkeit und Patientenbetreuung ersetzen.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Empfehlungen für das HLA-B*5701 Screening

- Vor dem Beginn einer Behandlung mit Abacavir muss bei ALLEN Patienten ein Screening auf HLA-B*5701 durchgeführt werden.
- Ein Screening ist ebenfalls vor der Wiederaufnahme der Behandlung von Patienten mit unbekannten HLA-B*5701 Status empfohlen, die Abacavir vorher vertragen haben.
- Der HLA-B*5701 Status muss vor der Beginn der Abacavir Behandlung immer dokumentiert werden.
- Abacavir darf nicht bei Patienten angewendet werden, mit:
  - HLA-B*5701 Allel
  - Negativem HLA-B*5701 Status, die bei einer vorhergehenden Behandlung mit einem Abacavir enthaltenden Arzneimittel im Verdacht standen eine Abacavir HSR zu zeigen

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

HLA-B*5701 Screening:
Relevanz der klinischen Wachsamkeit und richtige Anwendung der HLA-B*5701 Screening-Tests

- Bei HLA-B*5701-negativen Patienten ist die klinische Wachsamkeit der Schlüssel zum Nachweis von Abacavir HSR.
- Wenn eine HSR aus klinischen Gründen nicht ausgeschlossen werden kann, ist es wichtig, Abacavir dauerhaft abzusetzen und keine Rechallenge mit Abacavir durchzuführen, selbst wenn kein HLA-B*5701 Allel vorhanden ist.
- Dieses Vorgehen basiert auf der Möglichkeit einer schweren oder sogar tödlichen Reaktion bei solchen Patienten.
- Nach einer vermuteten HSR sollten die Ergebnisse pharmakogenetischer Tests hinsichtlich der Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir niemals verwendet werden, um eine Entscheidung für eine Rechallenge Entscheidung zu unterstützen.
- HLA-B*5701 Screening darf nicht als diagnostischer Test angewendet werden nachdem der Patient mit der Abacavir Behandlung begonnen hat.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 3:
Diagnose und Behandlung von Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

Diagnose und Behandlung von Abacavir HSR

- Die Zielsetzung dieses Abschnitts ist es:
  - die Symptome der Abacavir HSR zu verstehen
  - zu verstehen wie HSR diagnostiziert werden kann, anhand von:
    - Körperliche Untersuchung
    - Laboruntersuchungen
- Behandlung der Abacavir HSR

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Symptome der Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

- Treten bei ungefähr 5 % bis 8 % der Patienten auf
- Symptome können während der Behandlung mit Abacavir jederzeit auftreten, die Häufigkeit ist jedoch während der ersten 6 Wochen der Behandlung höher .
- Mit fortgesetzter Abacavir Behandlung verschlimmern sich die Symptome in Ihrer Intensität.
- Abacavir HSR zeigen Multi-Organ Beteiligung mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), Unwohlsein, Myalgie, Arthralgie, und respiratorischen Symptomen (Husten, rauer Hals), es gibt allerdings keine Regel die besagt, dass jedes Symptom immer vorhanden sein wird.
- Die Symptome gehen normalerweise nach dem Absetzen (de-challenge) von Abacavir in ihrer Intensität zurück.
- Diagnose erschwert durch:
  - Variables Auftreten mit unspezifischen Symptomen
  - Gleichzeitige Anwendung von anderen antiretroviralen Medikamenten mit berlappendem Nebenwirkungsprofil

1) Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732. MallalS, PhillipsE, Carosi G, MolinaJM, Workman C, TomazicJ, et al; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
2) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Anzeichen und Symptome der HSR

- Bei fast alle Patienten bei denen Hypersensitivitätsreaktionen auftreten, werden als Teil des Syndroms Fieber und / oder Ausschläge (normalerweise makulopapulös oder urtikariell) zeigen. Es traten jedoch auch Reaktionen ohne Ausschläge und Fieber auf.
- Weitere Schlüsselsymptome umfassen gastrointestinale, die Atmung oder die Konstitution betreffende Symptome wie zum Beispiel Lethargie und Unwohlsein.
- Die Anzeichen und Symptome dieser HSR sind unten aufgeführt. Sie wurden entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet.

Betroffene Körperbereiche	Anzeichen und Symptome
Haut	**Ausschläge (normalerweise makulopapulös oder urtikariell)**
Gastrointestinaltrakt	**Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Mundulzerationen**
Atemwege	**Dyspnoe, Husten**, rauer Hals, respiratorisches Distress-Syndrom in Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
Verschiedene	**Fieber, Lethargie, Unwohlsein**, Ödem, Lymphadenopathie, Hypotension, Konjunktivitis, Anaphylaxie

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Anzeichen und Symptome der HSR

Betroffene Körperbereiche	Anzeichen und Symptome
Neurologisch / Psychiatrisch	**Kopfschmerz,** Parästhesie
Hämatologisch	Lymphopenie
Leber / Pankreas	**Leberfunktionstest erhöht**, Hepatitis, Leberversagen
Skelettmuskulatur und Bindegewebe	**Myalgie**, selten Rhabdomyolyse, Arthralgie, Kreatinphosphokinase erhöht
Urologie	Kreatinin erhöht, Nierenversagen

- Diejenigen über die bei mindestens 10 % der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurde sind in Fett gedruckt.
- Fast alle HSR durch Abacavir umfassen Fieber und / oder Ausschlag. Es ist wichtig sich daran zu erinnern, dass Abacavir HSR sich mit anderen Symptomen und Anzeichen zeigen können, darunter Symptome der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts.[1]

1) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016 SmPC Kivexa Filmtabletten. ViiV Healthcare UK Ltd. Letzte Aktualisierung 09 Feb 2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abweichungen bei körperlichen Untersuchungen bei Abacavir HSR

- HSR kann basierend auf Abweichungen bei körperlichen Untersuchungen wie in der folgenden Tabelle erklärt diagnostiziert werden[1]:

System	Abweichungen bei körperlichen Untersuchungen
Haut	Ausschlag (normalerweise makulopapulös oder urtikariell)
Gastrointestinales System	Abdominaler Druckschmerz, Mundulzeration, Pharyngitis
System der Atemwege	Dyspnoe, Atemnot
Verschiedene	Fieber, Ödem, Lymphadenopathie, Hypotension, Konjunktivitis
Neurologie / Psychiatrie	Kopfschmerz, Parästhesie

1) Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS. 2001 Dec 7;15(18):2464-5.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abweichungen bei Laboruntersuchungen bei Abacavir HSR

- Die korrekte Häufigkeit von Abweichungen bei Laboruntersuchungen bei Abacavir HSR ist unbekannt, es ist aber wahrscheinlich, dass bei schwereren Fällen Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.
- Abweichungen bei Laboruntersuchungen die in Fällen von Abacavir HSR aufgedeckt wurden sind unten aufgeführt[1]:

Mögliche Abweichungen bei Laboruntersuchungen
Hämatologie: Lymphopenie und Thrombozytopenie
Erhöhte Leberenzyme (Aspartat Aminotransferase / Alanin Aminotransferase)
Erhöhtes Kreatinin im Serum und Kreatinphosphokinase im Serum erhöht
Röntgen Thorax normal oder diffuse bilaterale oder lobuläre Infiltrate

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Klinische Behandlung von Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

- Unabhängig vom HLA-B*5701 Status MUSS Abacavir bei Patienten die eine HSR erleiden sofort abgesetzt werden.
- Eine Verzögerung des Absetzens von Abacavir nach Einsetzen der Überempfindlichkeit kann zu einer Verschlechterung der Symptome und zu sofortigen und lebensbedrohlichen Zuständen führen.
- Abacavir HSR sollten gemäß der Symptome und deren Schwere klinisch behandelt werden.
- Abacavir oder andere Arzneimittel die Abacavir enthalten DÜRFEN bei Patienten die eine Behandlung aufgrund einer HSR abgebrochen haben NIEMALS erneut verwendet werden.[1]

Abacavir ABBRECHEN, wenn nicht zwischen einer akute Erkrankung und HSR differenziert werden kann.

1) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016 SmPC Kivexa Filmtabletten. ViiV Healthcare UK Ltd. Letzte Aktualisierung 09 Feb 2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Klinische Behandlung von Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

- Fortsetzung der Abacavir Behandlung nach HSR führt zu sofortiger Rückkehr der Symptome (innerhalb von Stunden). Dieses Wiederauftreten ist normalerweise schwerwiegender als das erstmalige Auftreten und kann lebensbedrohliche Hypotension und Tod umfassen.
- Abacavir MUSS PERMANENT abgesetzt werden, selbst wenn eine Überempfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann.
- Patienten bei denen eine HSR aufgetreten ist sollten gebeten werden, verbleibendes Arzneimittel zurückzugeben um eine versehentliche Einnahme oder einen Neubeginn der Behandlung zu verhindern.

Eine *Rechallenge* kann zu einer schnellen und schwerwiegenden Reaktion führen, die mitunter tödlich enden kann.

Eine *Rechallenge* ist kontraindiziert

1) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016 SmPC Kivexa Filmtabletten. ViiV Healthcare UK Ltd. Letzte Aktualisierung 09 Feb 2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 4:
NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

Die Zielsetzungen dieses Abschnitts sind es zu:

- verstehen, dass Abacavir NIEMALS neu begonnen, oder versehentlich einem Patienten verabreicht werden darf, der eine Abacavir HSR Vorgeschichte hat, unabhängig vom HLA-B*5701 Status
- wissen, was bei Patienten mit einer HSR Vorgeschichte aber unbekanntem HLA-B*5701 Status getan werden muss.

NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

- Falls die Abacavir Behandlung aufgrund einer vermuteten oder bestätigten HSR gestoppt wird,
  - Darf sie NICHT neu begonnen werden, unabhängig vom HLA-B*5701 Status des Patienten
- Falls die Abacavir Behandlung aus anderen Gründen als einer vermuteten HSR gestoppt wird
  - Vor dem Neubeginn mit Abacavir wird bei Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701 Status die Abacavir vorher vertragen haben ein Screening auf das HLA B*5701 Allel empfohlen. Abacavir darf bei Patienten die positiv auf das HLA-B*5701 Allel getestet wurden niemals re-initiiert werden.
  - In seltenen Fällen traten bei Patienten, die Abacavir aus anderen Gründen als HSR Symptomen abgesetzt haben, innerhalb von Stunden nach der Re-initiierung der Abacavir Behandlung, ebenfalls lebensbedrohliche Reaktionen auf. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir bei solchen Patienten muss in einem Umfeld erfolgen, in dem medizinische Hilfe unmittelbar verfügbar ist.[1]

1) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016 SmPC Kivexa Filmtabletten. ViiV Healthcare UK Ltd. Letzte Aktualisierung 09 Feb 2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Vermeidung schwerer Morbidität und Mortalität - NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

- Fortgesetzte Dosierung im Falle einer HSR Verschlimmerung der Symptome.
- Neubeginn eines Dosierungsschemas, das Abacavir enthält nachdem der Patient eine HSR zeigte, kann zu schwerwiegenderen, möglicherweise lebensbedrohlichen Ereignissen inklusive Hypotension und Tod führen.

RECHALLENGE IST KONTRAINDIZIERT

1) SmPC Kivexa film-coated tablets. ViiV Healthcare UK Ltd. Last updated on 09Feb2016 SmPC Kivexa Filmtabletten. ViiV Healthcare UK Ltd. Letzte Aktualisierung 09 Feb 2016

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 5: Patientenberatung

Patientenberatung

Zielsetzungen dieses Abschnitts sind:

- Die Wichtigkeit der Beratung der Patienten dafür herauszustellen, die Inzidenz von HSR zu verringern und eine rechtzeitige Entdeckung der HSR zu gewährleisten, um dann richtig zu behandeln.
- Die einzelnen Bestandteile der Patientenberatung zu definieren, z. B.
  - Patienten über die Symptome und Gefährlichkeit der Abacavir HSR aufklären.
  - Patienten die Wichtigkeit einer schneller Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt erläutern, falls Sie während der Behandlung mit Abacavir / Lamivudin Symptome einer HSR zeigen.
- Patienten erklären, dass sie wenn der Verschreiber Abacavir aufgrund einer HSR abgesetzt hat die restlichen Abacavir / Lamivudin Tabletten zurückgeben sollen und NIEMALS erneut mit Abacavir beginnen sollen oder versehentlich Abacavir einnehmen dürfen.
- Patienten darüber informieren, dass in der Abacavir / Lamivudin Verpackung ein "Patientenpass mit Warnhinweisen" verfügbar ist, der herausgenommen werden kann und den sie die ganze Zeit mit sich führen sollten.

Patientenberatung

- Alle Patienten müssen über die Möglichkeit von HSR durch Abacavir, die lebensbedrohlich sein können, aufgeklärt werden und darüber, dass das Risiko für HSR erhöht ist, wenn sie HLA-B*5701 positiv sind.
- Alle Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie, wenn sie Anzeichen und Symptome die zu einer HSR auf Abacavir passen, zeigen SOFORT IHREN ARZT KONTAKTIEREN, da sogar ein HLA-B*5701 negativer Patient eine Abacavir HSR haben kann.
- Zur Information über die Symptome schauen sie auf die Folien 18-21.
- Patienten die überempfindlich gegen Abacavir sind sollten daran erinnert werden, dass sie unabhängig von ihrem HLA-B*5701 Status niemals wieder Abacavir / Lamivudin oder irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen die Abacavir enthalten (z. B. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

Patientenberatung

- Für den Fall einer Reaktion sollten die Patienten einen vorbereiteten Plan haben um mit Ihrem Arzt zu sprechen.
- Um zu verhindern, dass Abacavir ausversehen eingenommen wird oder neu begonnen wird, sollten Patienten die eine HSR hatten gebeten werden verbleibende Abacavir Tabletten oder Lösung zum Einnehmen in die Apotheke zurückzubringen.
- Patienten müssen angewiesen werden vor einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir ihren Arzt zu kontaktieren, falls sie es aus irgendwelchen Gründen abgesetzt haben, insbesondere wenn es aufgrund von Nebenwirkungen oder Krankheit erfolgte.
- Alle Patienten sollten an die Wichtigkeit der Herausnahme des Patientenpasses mit Warnhinweisen, der in der Verpackung ist, erinnert werden und daran ihn immer bei sich zu führen. Sie sollen daran erinnert werden, die Gebrauchsinformation zu lesen, die der Abacavir Packung beiliegt.

Abacavir/ Lamivudin Patientenpass mit Warnhinweisen

- Patienten wird ein Patientenpass mit Warnhinweisen zur Verfügung gestellt, der folgendes enthält:
- Patienten müssen SOFORT ihren Arzt kontaktieren wenn bei ihnen HSR gegen die Abacavir Behandlung auftreten, da sie lebensbedrohlich sein können
- Von HSR kann ausgegangen werden, wenn die Patienten:
  - Hautausschläge zeigen; ODER
  - eines oder mehrere Symptome aus mindestens zwei der folgenden Gruppen zeigen:
    - Fieber
    - Kurzatmigkeit, rauen Hals oder Husten
    - Übelkeit oder Erbrechen oder Diarrhoe oder Abdominalschmerz
    - Starke Müdigkeit oder Ermüdung, Körperschmerzen oder ein generelles Unwohlsein

Abacavir/ Lamivudin Patientenpass mit Warnhinweisen

- Wenn Patienten in der Vergangenheit Abacavir aufgrund einer HSR abgesetzt haben, DÜRFEN SIE NIEMALS Abacavir oder andere Arzneimittel die Abacavir enthalten EINNEHMEN, da innerhalb von Stunden ein lebensbedrohliches Absinken des Blutdrucks oder Tod auftreten können.
- Auf der Rückseite des Patientenpasses wird ein Platz zur Verfügung gestellt, auf dem der behandelnde Arzt seine Kontaktdaten eintragen/aktualisieren kann, damit der Arzt SOFORT verständigt werden kann, wenn sie eine HSR haben.
- Für den Fall, dass der Arzt nicht verfügbar ist, wurde eine Anleitung gegeben, schnellstmöglich medizinischen Rat in der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses zu suchen.
- Die Einzelheiten zum Zulassungsinhaber wurden bereitgestellt um im Falle von Nachfragen oder um weitere Informationen zu Abacavir zu erhalten, Kontakt aufzunehmen. Im Falle eines medizinischen Notfalls müssen die Patienten jedoch ihren verschreibenden Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus kontaktieren.

Abacavir/ Lamivudin Patientenpass mit Warnhinweisen

Seite 1

WICHTIG – PATIENTENPASS
Abacavir/Lamivudin Aristo 600 mg/300 mg Filmtabletten
(Abacavir/Lamivudin)
Tragen Sie diese Karte immer bei sich.

Da Abacavir/Lamivudin Aristo Abacavir enthät, können einige Patienten, die Abacavir/Lamivudin Aristo einnehmen, möglicherweise eine Überempfindlichkeitsreaktion (schwerwiegende allergische Reaktion) entwickeln. Diese **kann lebensbedrohlich sein**, wenn Abacavir/Lamivudin Aristo weiterhin eingenommen wird. **SETZEN SIE SICH SOFORT MIT IHREM ARZT IN VERBINDUNG, damit er entscheiden kann, ob Sie die Therapie mit Abacavir/Lamivudin Aristo absetzen müssen, wenn:**

1) **Sie einen Hautausschlag bekommen ODER**
2) **Sie aus mindestens ZWEI der folgenden Gruppen eines oder mehrere Symptome (Beschwerden) entwickeln:**

- Fieber
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
- Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
- starke Müdigkeit oder Schmerzen oder ein allgemeines Unwohlsein

Wenn Sie Abacavir/Lamivudin Aristo aufgrund einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt haben, **NEHMEN SIE NIE WIEDER** Abacavir/Lamivudin Aristo oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel **ein**, da es **innerhalb von Stunden** zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall oder zum Tod kommen kann.

(siehe Rückseite der Karte)

Abacavir / Lamivudin Karte mit Warnhinweisen

Seite 2

Wenn Sie den Eindruck haben, dass sich bei Ihnen eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir/Lamivudin Aristo entwickelt, setzen Sie sich bitte sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung. Notieren Sie sich hier den Namen und die Anschrift Ihres behandelnden Arztes:

Arzt: ..... Tel.: .....

Wenn Ihr Arzt nicht erreichbar ist, müssen Sie sofort nach einer anderen Möglichkeit suchen, ärztlichen Rat einzuholen (z. B. die Notfallambulanz des nächstgelegenen Krankenhauses).

Für allgemeine Anfragen zu Abacavir/Lamivudin Aristo wenden Sie sich bitte an Aristo Pharma GmbH, Tel.: +49 30 71094-4200

Abschnitt – 6:
HLA-B*5701 TESTUNG

HLA-B*5701 TESTUNG

- Was ist der HLA-B*5701 Test?
- HLA-B*5701: Wer sollte getestet werden?
- Screening Methoden für HLA-B*5701
- Was bedeuten die HLA-B*5701 Testergebnisse?
- HLA-B*5701 Screening auf das Risiko von Abacavir Überempfindlichkeit
- Prospektives Screening auf Abacavir Überempfindlichkeit

Was ist der HLA-B*5701 Test?

- HLA-B*5701 ist eine spezifische humangenetische Variation die in Zusammenhang mit der Anfälligkeit für eine Abacavir Überempfindlichkeit steht
- Der HLA-B*5701 Test ist eine prospektive Screening Methode um eine Abacavir Überempfindlichkeit vorherzusagen.
- Das HLA-B*5701 Allel kommt mit einer Häufigkeit von ca. 5 % in der europäischen Bevölkerung, bei 1 % der asiatischen Bevölkerung und mit weniger als 1 % in afrikanischen Bevölkerungen, vor.[1]
- Der HLA-B*5701 Test identifiziert Personen, für die ein Risiko für schwerwiegende allergische Reaktionen besteht, HSR können jedoch auch bei HLA-B*5701 negativen Personen auftreten.

1) Torkamani, A. Abacavir and HLA-B*5701. Verfügbar unter http://emedicine.medscape.com/article/ 1969668-overview. Zugriff am 31 März 2016.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

H LA-B*5701: Wer sollte getestet werden?

- Eine Behandlung mit Abacavir sollte nur von Patienten ohne das HLA-B*5701 Allel begonnen werden
- Diejenigen die getestet werden sollten umfassen:
- Alle Patienten die noch nicht mit einer HIV Behandlung begonnen haben und bei denen ein Abacavir Dosierungsschema begonnen wird.
- Alle Patienten die mit einer HIV Behandlung begonnen haben, die aber noch nie ein Abacavir Dosierungsschema erhalten haben, jetzt aber mit einem Abacavir Dosierungsschema beginnen.
- Alle Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701 Status die ein Abacavir beinhaltendes Dosierungsschema abgesetzt haben und die jetzt ein Abacavir Dosierungsschema beginnen.

Personen bei denen bereits eine Abacavir HSR diagnostiziert wurde dürfen Abacavir nicht erhalten. Ein HLA-B*5701 Test ist für diese Personen nicht notwendig.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Was bedeuten die HLA-B*5701 Testergebnisse?

Ergebnis	Bedeutung	Hinweis
Negativ	• Für den Patient besteht ein geringeres Risiko für das Auftreten einer allergischen Reaktion auf Abacavir als bei einem Träger von HLA-B*5701. • Für den Patient kann eine Behandlung die Abacavir beinhaltet erwogen werden.	Bei dem Patient kann trotzdem eine HSR auftreten und bei Verdacht sollte er den Arzt aufsuchen.
Positiv	• Für den Patient besteht ein erhöhtes Risiko für eine allergische Reaktion auf Abacavir als bei eine Person die negativ auf HLA-B*5701 getestet wurde. • Von einer Behandlung mit Abacavir ist abzuraten.	

Die Rate für das Absetzen aufgrund von Überempfindlichkeit gegen Abacavir konnte durch das genetische Screening von 8 % auf 3 % verringert werden (P=0.01)[1]

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

HLA-B*5701 Screening auf das Risiko von Abacavir Überempfindlichkeit (HSR)

- Hauptziel des HLA-B*5701 Screenings: Die Inzidenz von Abacavir HSR verringern.
- HLA-B*5701 Screening ist ein effektiver und sinnvoller Weg um die Inzidenz von Abacavir HSR zu verringern wie die Daten der westaustralischen Kohorte zeigen.[1]
- Das routinemäßige prospektive pharmakogenetische Testen führte zu einer deutlichen Verringerung des Auftretens der Abacavir Überempfindlichkeit
- Es liegen Berichte vor, die über eine Abnahme des frühzeitigen Absetzens von Abacavir nach der Einführung des prospektiven genetischen Screenings berichten[2]

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Abschnitt – 7:
Klinische Studien zur Abacavir Überempfindlichkeit

Klinische Studien zur Abacavir Überempfindlichkeit

- Nach der Auswertung der Daten der westaustralischen Kohortenstudie[1] führten einige Behandlungszentren das HLA-B*5701 Screening auf Abacavir Überempfindlichkeit ein.
- Um den Zusammenhang des Screenings mit HLA-B*5701 zu validieren, wurden die folgenden klinischen Studien durchgeführt:
  - PREDICT-1 Studie: Eine prospektive Studie belegte die Rolle des HLA- B*5701 Allels als Marker für die Vorhersage einer Abacavir Überempfindlichkeit
  - SHAPE Studie: Eine retrospektive Studie die in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde liefert unterstützende Daten
  - ARIES Studie: Eine prospektive Studie bei der HLA-B*5701 Screening eingesetzt wurde, die nach dem Einführen des HLA-B*5701 Screenings niedrigere Abacavir HSR, im Vergleich zu Studien in der Vergangenheit, die keine genetischen Screening Methoden verwendeten, zeigte.

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

PREDICT-1 Studie[1]

Zielsetzungen: Um Festzustellen, ob prospektives Screening auf HLA-B*5701, vor der Behandlung mit Abacavir, zu folgendem führte

- Eine signifikant niedrigere Inzidenz von klinischem Verdacht auf Abacavir Überempfindlichkeit
- Eine signifikant niedrigere Inzidenz von immunologisch bestätigter Abacavir Überempfindlichkeit wie durch Epikutantests bestimmt

Methoden:

Gruppengröße: 1956 Abacavir-Naive Patienten, infiziert mit HIV-1

Gruppen: 2 Gruppen; prospektive Screening Gruppe d. h. Patienten bei denen ein HLA-B*5701-Screening durchgeführt wurde d. h. Abacavir wurde nur denjenigen Patienten gegeben die HLA-B*5701 negativ waren und die Kontrollgruppe d.h. Patienten bei denen kein HLA-B*5701-Screening durchgeführt wurde, d. h. den Patienten wurde Abacavir gegeben ohne Patienten aufgrund des HLA-B*5701 Screenings auszuschließen.

Dauer: 6 Wochen

1) Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

PREDICT-1 Studie[1]

Methoden (Fortsetzung): *Endpunkte:* Zur immunologischen Bestätigung und zur Erhöhung der Spezifität der klinischen Diagnose von HSR gegen Abacavir wurden Epikutantests unter Verwendung von Abacavir durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Prävalenz von HLA-B*5701 lag bei 5,6 % (höher bei Weißen [6 %] als bei Schwarzen [< 1 %]). HSR wurde in der prospektiven Screening Gruppe mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz klinisch diagnostiziert (3,4 %) als in der Kontrollgruppe (7,8 %) (P < 0,001).

Zusammenhang zwischen HLA-B*5701 Status und den Ergebnissen der Epikutantests:
In der Kontrollgruppe wurden von den 30 Patienten die einen klinischen Verdacht auf Abacavir HSR hatten im Epikutantest 23 Patienten positiv getestet und 6 waren negativ.

1) Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

PREDICT-1 Studie[1]

Schlussfolgerung: Prospektives HLA-B*5701 Screening und die Vermeidung einer Abacavir Behandlung bei Patienten mit positivem Testergebnis:

- Verringert signifikant die Inzidenz für klinischen Verdacht auf Abacavir HSR
- Hat vollständig die Inzidenz für durch Epikutantest bestätigte Abacavir HSR eliminiert

Diese Daten verdeutlichen, dass der Epikutantest nicht als klinisches Werkzeug zur Diagnose oder zur Rechtfertigung einer Abacavir Rechallenge verwendet werden sollte.

1) Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732.

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

SHAPE Studie[1]

(Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation)

Begründung für die Durchführung der Studie:

- Frühere Studien haben darauf hingewiesen, dass HLA-B*5701 in hohem Zusammenhang mit Abacavir Überempfindlichkeit bei der weißen Bevölkerung steht. Jedoch kann die niedrige Sensitivität dieses Markers bei schwarzen Patienten mit der Verwendung von klinischen Daten zur alleinigen Definition der Abacavir Überempfindlichkeit zusammenhängen[2]
- SHAPE war eine retrospektive Fallkontroll-Studie um die Sensitivität von HLA-B*5701 bei weißen und schwarzen Patienten abzuschätzen, bei der Epikutantests zur Unterstützung der klinischen Diagnose der Abacavir Überempfindlichkeit verwendet wurden

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

SHAPE Studie[1]

Methoden:

Patienten mit weißer und schwarzer Hautfarbe mit der Diagnose einer Abacavir HSR die ausschließlich auf klinischen Erkenntnissen basierte (eine klinisch vermutete Abacavir Überempfindlichkeit) oder auf klinischen Erkenntnissen und einem positiven Epikutantestergebnis basierte (immunologisch bestätigte Abacavir Überempfindlichkeit) wurden retrospektiv mit berücksichtigt.

Gruppen: Patienten mit Abacavir HSR (HSR innerhalb von 6 Wochen, 2 oder mehr Kategorien von Symptomen) und Kontrollpatienten (Die für > 12 Wochen keine Abacavir HSR hatten) wurden auf das Vorhandensein von HLA-B*5701 getestet.

Statistische Methodik: Sensitivität, Spezifität und Wahrscheinlichkeitsverhältnisse (odds ratios) für die Entdeckung von HLA-B*5701 als Marker für eine Abacavir HSR wurden berechnet.

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

SHAPE Studie[1]

Ergebnisse

- Insgesamt wurden 130 Patienten mit weißer und 69 Patienten mit schwarzer Hautfarbe identifiziert.
- Immunologisch bestätige HSR wurde bei 32,3 % der Patienten mit weißer Hautfarbe und bei 7,2 % der Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die die Kriterien für eine klinisch vermutete HSR erfüllt haben, festgestellt.
- 100 % der Patienten mit weißer Hautfarbe (n=42) und Patienten mit schwarzer Hautfarbe (n=5) mit immunologisch bestätigter HSR waren HLA-B*5701 positiv (Sensitivität, 100 %).
- Unter allen Patienten mit weißer Hautfarbe mit klinisch vermuteter HSR lag die Sensitivität bei 44 % (57 von 130 Patienten wurden positiv auf HLA-B*5701 getestet); die Spezifität bei den Kontrollpatienten mit weißer Hautfarbe lag bei 96 %.
- Unter den Patienten mit schwarzer Hautfarbe mit klinisch vermuteter HSR lag die Sensitivität bei 14 % (10 von 69 Patienten wurden positiv auf HLA-B*5701 getestet); die Spezifität bei den Kontrollpatienten mit schwarzer Hautfarbe lag bei 99 %.

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

SHAPE Studie[1]

Schlussfolgerungen

- Die Sensitivität für HLA-B*5701 bei Patienten mit weißer und mit schwarzer Hautfarbe mit durch einen Epikutantest bestätigter Abacavir Überempfindlichkeit lag bei 100 %.
- Eine niedrigere Sensitivität des HLA-B*5701 Screenings wurde beobachtet, wenn die Abacavir Überempfindlichkeit einzig über eine klinische Diagnose bestimmt wurde.
- Nicht bei allen HLA-B*5701-positiven Patienten lag ein positives Epikutantestergebnis vor.
- Prospektive HLA-B*5701 Screenings können die Häufigkeit für Abacavir Überempfindlichkeit bei Patienten mit weißer und mit schwarzer Hautfarbe.
- Das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allels steht unabhängig von der ethnischen Herkunft in Zusammenhang mit einem gesteigerten Risiko für eine Abacavir Überempfindlichkeit.

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Grenzen des Epikutantests

- Ein Epikutantest kann nicht als Screening für Patienten die vorher noch kein Abacavir erhalten haben.
- Unabhängig vom Ergebnis eines Epikutantests müssen Patienten bei klinischem Verdacht auf Überempfindlichkeit die Behandlung mit Abacavir beenden.
- Ein Epikutantest darf NIEMALS verwendet werden um eine Entscheidung für eine Rechallenge mit Abacavir im routinemäßigen klinischen Umfeld zu unterstützen.
- Ein Epikutantest darf NIEMALS die klinische Diagnose einer Abacavir Überempfindlichkeit abändern.

EIN EPIKUTANTEST IST KEIN ERSATZ FÜR EIN HLA-B*5701 SCREENING!

ARIES Studie

Eine große unverblindete prospektive Studie unter Verwendung von HLA-B*5701 Screening

- Diese Studie von Patienten die mit einer Abacavir Behandlung begonnen haben schloss HLA- B*5701-positive Personen von der Teilnahme aus.
- Die Häufigkeit von Abacavir HSR bei den HLA-B*5701-negativen Teilnehmern (N=517) wurde erfasst.
- Nach 30 Wochen wurde bei 4 Teilnehmern (0,8 %) die Diagnose einer klinisch vermuteten Abacavir HSR gestellt.
- **In dieser Studie war die Häufigkeit für Abacavir HSR nach der Einführung von HLA-B*5701 Screening dramatisch geringer im Vergleich mit früheren Studien ohne das prospektive Screening in dieser diversifizierten Patientenpopulation.[1]**

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

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Zusammenfassung der klinischen Studien

- Das erhöhte Risiko einer Abacavir Überempfindlichkeit steht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein des HLA- B*5701 Allels, unabhängig von ethnischer Herkunft.
- Die Durchführung eines prospektiven Screenings auf HLA-B*5701 vor dem Beginn der Behandlung hilft dabei, Patienten zu identifizieren, bei denen ein höheres Risiko (HLA-B*5701-positive Fälle) für die Entstehung einer Abacavir HSR besteht.
- Wenn der HLA-B*5701 Status unbekannt ist, sollte der Patient ein Screening durchlaufen.
- Die Vermeidung der Behandlung mit Abacavir bei Patienten mit dem HLA-B*5701 Allel verringert signifikant die Inzidenz von Fällen klinisch diagnostizierter Überempfindlichkeit :
- Bei HLA-B*5701-negativen Patienten ist das Auftreten einer Abacavir HSR unwahrscheinlich.
- Bei HLA-B*5701-positiven Patienten ist das Auftreten einer Abacavir HSR wahrscheinlich.
- Das HLA-B*5701 Screening auf das Risiko einer Abacavir HSR sollte, bei Patienten die Abacavir erhalten, niemals die erforderliche klinische Wachsamkeit und Patientenbetreuung ersetzen. Die klinische Diagnose bei vermuteter Abacavir HSR bleibt die Grundlage der klinischen Entscheidungsfindung.

Abschnitt – 8:
Fallstudien zur Überempfindlichkeit

Fallstudien zur Überempfindlichkeit

Es werden 3 Fallberichte vorgestellt um die Abacavir HSR zu veranschaulichen:

- Fall 1 zeigt die typischen Begleiterscheinungen einer Abacavir HSR
- Fall 2 veranschaulicht dass Patienten bei denen eine Abacavir HSR aufgetreten ist NIEMALS einer *Rechallenge* mit Abacavir ausgesetzt werden dürfen.
- Fall 3 zeigt, dass HSR auch bei Patienten auftreten kann, die negativ auf HLA B*5701 getestet wurden.

Fallstudie 1[1] : Unterschiedliche klinische Darstellung der Abacavir HSR

- Ein 33 Jahre alter männlicher Patient, behandelt mit Didanosid 400 mg/Tag, Lamivudin 150 mg zweimal täglich, Abacavir 300 mg zweimal täglich, Indinavir 800 mg zweimal täglich, Ritonavir 100 mg zweimal täglich und Nevirapine 200 mg zweimal täglich (nach einer zweiwöchigen Einleitungsphase mit 200 mg / Tag) zeigte nach eineinhalb Wochen einen leichten Ausschlag an seinen Armen
- Dies wurde auf Nevirapine zurückgeführt; das Arzneimittel wurde abgesetzt und der Ausschlag verschwand nach ein paar Tagen. Während der darauffolgenden Wochen beschwerte sich der Patient über leichte Übelkeit.
- Nach 7,5 Wochen entwickelte er plötzlich die folgenden Symptome:
  - Temperatur (40 °C)
  - Diarrhoe
  - Rauer Hals
  - Abdominalschmerzen
  - Ulzera an der Ober- und Unterlippe

1) Sankatsing, Sanjay UC, Prins, Jan M. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS Dec 2011; 15(18): 2464-65

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Fallstudie 1 :
Unterschiedliche klinische Darstellung der Abacavir HSR

- Die körperliche Untersuchung ergab:
  - Vergrößerte Lymphknoten am Hals
  - Zwei Ulzera an den Lippen
  - Mundhöhle und Hals waren ohne Befund
  - Milz war vergrößert und schmerzte
  - Kein Hautausschlag
- Untersuchungen zeigten eine Anzahl von weißen Blutkörperchen von 1,1 X 109/l mit < 10 % Granulozyten

Vorgehensweise:

- Es wurde eine allergische Reaktion vermutet und Abacavir wurde abgesetzt.
- Nach 2 Tagen hatte sich die Temperatur normalisiert, die Abdominalschmerzen und andere Symptome sind abgeklungen aber er zeigte ein generalisiertes Eyrthem das ebenfalls innerhalb von 2 Tagen ohne spezielle Behandlung abgeklungen ist.
- Die Neutrophilenanzahl begann 2 Tage nach dem Absetzen von Abacavir zu steigen und normalisierte sich nach 9 Tagen.
- Damit veranschaulicht dieser Fall die Wichtigkeit einer klinischen Wachsamkeit bei der Diagnose einer Abacavir HSR, da in diesem Fall der Patient ohne Ausschlag vorstellig wurde, was bei 3 % der Patienten die mit Abacavir behandelt werden auftreten kann und da die Symptome erst spät, nach 7,5 Wochen, auftraten; normalerweise treten die Symptome innerhalb von 6 Wochen nach dem Behandlungsbeginn mit Abacavir auf.

Fallstudie 2[1] :
NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

- Eine Woche nach Beginn der Behandlung mit Abacavir 300 mg zweimal täglich mit Nelfinavir, zeigte ein 46 Jahre alter Patient:
  - Plötzliches Fieber
  - Übelkeit
  - Schüttelfrost
  - Gastrointestinales Unwohlsein
  - Myalgie
  - Kurzatmigkeit
- 24 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome wurde er ins Krankenhaus eingewiesen.
- Körperliche Untersuchung und Labortests waren normal mit den folgenden Erkenntnissen:
  - Temperatur 40 °C
  - Sauerstoffsättigung – 90 %
  - Blutdruck 100/60 mmHg
  - Brust-CT normal
  - Kein Hautausschlag
  - Blut, Urin, Sputum - normal

1) Leila E, Lioter, Yves J et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. AIDS Jul 1999; 13(11): 1419

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Fallstudie 2 :
NIEMALS eine Rechallenge mit Abacavir durchführen

- Abacavir wurde bei Einlieferung abgesetzt und seine Temperatur sank 24 Stunden später
- Der Patient wurde angewiesen Abacavir nicht erneut anzuwenden.
- 12 Tage nach dem Absetzen von Abacavir entschied der Patient selbstständig erneut mit der Einnahme zu beginnen.
- Ein paar Stunden später wurde er zuhause bewusstlos aufgefunden.
- Bei Einweisung stand er unter Schock mit:
  - Atemnot
  - Zentraler Venendruck 10 cm
  - Fieber 40 °C
  - Verwirrung
  - Generalisierter Ausschlag
  - Myalgie
  - Alle Untersuchungen waren normal, ohne Beleg für eine Infektion.
- Es wurde ein anaphylaktischer Schock diagnostiziert und der Patient wurde mit Kochsalzlösung IV, Dobutamin, Adrenalin, Furosemid und Steroiden behandelt.
- Blutdruck normalisierte sich, Ausschlag verschwand mit Desquamation der Extremitäten
- Das akute Atemnotsyndrom und die Niereninsuffizienz verschlechterten sich später, was 22 Tage später zum Tode führte.

Fallstudie 3[1] :
HSR kann bei Patienten auftreten die negativ auf HLA-B*5701 getestet wurden

- Ein 31 Jahre alter taiwanesischer, männlicher Patient begann mit einer HAART mit einem Dosierungsschema aus Efavirenz, Lopinavir / Ritonavir, Stavudin und Abacavir
- 1 Woche nach Beginn dieser Behandlung zeigte er plötzlich:
  - Fieber 38 °C
  - Schüttelfrost
  - Generealisierten makulopapulöser Hautausschlag
  - Kopfschmerzen
- Bluttests zeigten Anzahl der weißen Blutkörperchen von 0,7 X 109/l und absolute Neutrophilenzahl (ANZ) von 0,2 X 109/l
- Alle Untersuchungen zur Ergründung der Fieberursache verliefen negativ.
- Abacavir HSR wurde vermutet und es wurde abgesetzt.
- Alle Symptome klangen innerhalb von 2 Tagen ab und die ANZ stieg über die folgenden Tage.
- Genotypisierung zeigte, dass der Patient HLA-B*5701-negativ war.

1) Truchis P, Mathez D, Abe E, et al. Abacavir induced agranulocytosis in two Taiwanese patientstested HLA-B*5701 negative. AIDS 2011; 24(8)

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Vielen Dank!