

# Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)

## Informationsbroschüre für die ärztliche Verschreibung

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

In diesen Informationsunterlagen befinden sich wichtige Elemente zum besseren Verständnis und zur Aufklärung über eine Hypersensitivitätsreaktion (HSR) bei Behandlung mit Abacavir (ABC) als zusätzliche Information zur derzeit zugelassenen Fachinformation:

### 1. Die wichtigsten - mit einer ABC-HSR assoziierten - Symptome:

- Fieber** (~80 %)
- Hautausschlag** (~70 %)
- Magen-Darm-Symptome** (>50 %) wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
- allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit und Kopfweg** (~50 %)
- sowie **andere Symptome** (~30 %) wie Atemwegs-, Schleimhaut- und Muskel-Skelett-Symptome

**Daher sind Patienten angewiesen, sofort Ihren Arzt zu kontaktieren und zu fragen, ob sie Abacavir absetzen sollen, wenn sie:**

- einen Hautausschlag bekommen ODER
- 1 oder mehr Symptome aus mindestens 2 der folgenden Gruppen bekommen:
  - Fieber
  - Kurzatmigkeit, Halsweh oder Husten
  - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
  - große Müdigkeit oder Schmerzen oder allgemeines Krankheitsgefühl

## 2. Risikofaktoren einer ABC-HSR

HLA-B\*5701 ist der einzige bekannte pharmokogenetische Marker, der konsistent mit der klinischen Diagnose einer ABC-Hypersensitivitätsreaktion assoziiert wird. Möglicherweise haben jedoch manche Patienten mit Verdacht auf ABC-HSR kein HLA-B\*5701-Allel.

## 3. Empfehlungen für das HLA-B\*5701-Screening

Vor Beginn der Abacavir-Therapie ist ein ärztliches HLA-B\*5701-Screening durchzuführen (in einem Umfeld, in dem validierte Screening-Methoden verfügbar sind). Die klinische Diagnose eines Verdachts auf Hypersensitivität auf ABC dient als Basis für die klinische Entscheidungsfindung. Das HLA-B\*5701-Screening auf das Risiko einer ABC-Hypersensitivität kann keinesfalls angemessene klinische Vigilanz und Patienten-Management im individuellen Fall eines Patienten, der ABC erhält, ersetzen. Wenn eine ABC-Hypersensitivität aus klinischen Gründen nicht ausgeschlossen werden kann, ist die ABC-Therapie – unabhängig vom Ergebnis des HLA-B\*5701-Screenings – dauerhaft abzusetzen und nicht erneut zu beginnen. Ein Screening wird auch vor Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie bei Patienten mit unbekanntem HLA-B\*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir gut vertragen hatten.

## 4. Informationen zum HLA-B\*5701-Test

Der einmalige HLA-B\*5701-Test stellt fest, ob die Person ein hohes Risiko für diese schwerwiegende allergische Reaktion hat. Goldstandards für das HLA-B\*5701-Screening sind sequenzbasierte Genotypisierung und Polymerase-Kettenreaktion mit Sequenzierung von spezifischen Oligonukleotid-Untersuchungen. Blut- oder Speichelproben werden entnommen und auf genetische Sequenzkodierung für das HLA-B\*5701-Allel getestet. Die Ergebnisse der PREDICT-1- und SHAPE-Studien zeigen, dass das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels unabhängig von Rasse mit einem erhöhten ABC-Hypersensitivitätsrisiko assoziiert wird. Ein HLA-B\*5701-Screening vor Behandlungsbeginn mit ABC kann ein erhöhtes HSR-Risiko für eine Person feststellen, und die Vermeidung einer ABC-Behandlung bei Patienten mit HLA-B\*5701-Allel zeigte eine wesentliche Reduktion der Inzidenzrate von klinisch diagnostizierten Hypersensitivitätsfällen. Die Daten aus diesen Studien unterstützen die Anwendung eines Patch-Hauttests in der routinemäßigen klinischen Praxis nicht. Nur Patienten, die kein HLA-B\*5701-Allel aufweisen, sollten mit einer ABC-Therapie beginnen.

## 5. Management einer ABC-Hypersensitivitätsreaktion

Symptome können während der Behandlung jederzeit auftreten, zeigen sich jedoch normalerweise in den ersten 6 Wochen der Therapie. Die Symptome sind zuerst leicht und werden im Laufe von Tagen schwerwiegender, wenn die ABC-Therapie fortgesetzt wird. Die Symptome bessern sich nach dem Absetzen von ABC. Ein erneuter Therapiebeginn kann eine schnellere und schwerwieendere Reaktion hervorrufen, die tödlich sein kann. Daher ist ein Neubeginn der Therapie kontraindiziert.

## 6. Hypersensitivitätsfallstudien

In den Informationsunterlagen befinden sich 3 Fallstudien, um die verschiedenen klinischen Szenarien und deren Management darzustellen.

Hughes et al. The Pharmacogenomics J. 2008;8:365-374.  
Hetherington et al. Clin Ther. 2001;23:1603-1614.  
Mallal et al. N Engl J Med. 2008;358:568-579.  
Saag et al. Clin Infect Dis. 2008;46:1111-1118.  
HSR, Hypersensitivitätsreaktion. Hetherington et al. Clin Ther. 2001;23:1603-1614.  
CDC, Centers for Disease Control and Prevention.  
Cutrell et al. Ann Pharmacother. 2004;38:2171-2172  
Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732.  
Hetherington et al. Lancet. 2002;359:1121-1122.  
Martin et al. Proc Natl Acad Sci USA.2004;101:4180-4185.  
Esser et al., Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen (KIT) 2008, Poster 219



ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Donau-City-Straße 11, ARES Tower, Top 13  
1220 Wien  
Telefon: 0043 1 97007  
[www.ratiopharm.at](http://www.ratiopharm.at)  
[signal@ratiopharm.at](mailto:signal@ratiopharm.at)

## **KASUISTIK 1: HLA-B\*5701**

### **STATUS UNBEKANNT**

46-jährige Patientin

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

**8. Tag:** schwaches juckendes Exanthem an Hals und Oberkörper

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

#### **Differentialdiagnosen:**

- Reaktion auf Efavirenz
- Abacavir Hypersensitivität
- Immunrekonstitutionssyndrom

#### **Verlauf:**

- Ein einziges mildes Symptom → Verlaufskontrolle
  - ▶ Besprechung der Symptome einer Hypersensitivität
  - ▶ Anweisung sämtliche Medikamente weiter einzunehmen und bei weiteren Symptomen umgehend ärztliche Hilfe aufzusuchen
  - ▶ Neuvorstellung nach 24 Stunden
- **Follow-up:**
  - ▶ Patientin führt die Medikation weiter
  - ▶ Exanthem bessert sich innerhalb von 4 Tagen ohne weitere Symptome
- ➔ **Schlussfolgerung: Transientes Efavirenz-assoziiertes Exanthem**  
(d.h. keine Hypersensitivitätsreaktion)
- **Alternativszenario:**
  - 3 Tage nach Bemerkten des Exanthems: Absetzen sämtlicher Medikamente
  - ▶ Vollständiges Verschwinden des Exanthems

**Weiteres Vorgehen: Dauerhaftes Absetzen von Abacavir!**

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

### **Zusammenfassung:**

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

## KASUISTIK 2: HLA-B\*5701

### STATUS NEGATIV

29-jähriger Patient

Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

- Neu diagnostizierte HIV-Infektion, Niedrige CD4 (< 200 Zellen/mm<sup>3</sup>), hohe Viruslast
- Herpes Simplex und Syphilis in der Anamnese
- Begleitmedikation
  - Valacyclovir (Dauermedikation), Beginn vor antiretroviraler Therapie
  - Cotrimoxazol, Einnahmebeginn gemeinsam mit antiretroviralen Medikamenten

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

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

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

**Tag 11:** Untersuchung in der Klinik: Körpertemperatur 37 °C, Generelle schwache Urtikaria, Asymptomatisch

#### Verlauf:

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

#### ➤ Follow-up:

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

➔ **Schlussfolgerung: Cotrimoxazol Allergie**

➤ **Alternativszenario:**

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

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

### Zusammenfassung:

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

## **KASUISTIK 3: HLA-B\*5701**

### **STATUS UNBEKANNT**

**45-jähriger Patient Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und geboostetem Fosamprenavir**

**Tag 5:** Beginn von Erbrechen

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

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

#### **Verlauf**

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

#### **Follow-up**

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

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

### **Zusammenfassung:**

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