

Abacavir/Lamivudin Mylan

Informationsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

ABAKAVIR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTIONER

Abacavir/Lamivudin Mylan hämmar HIV-virusets omvända transkriptas och är indicerat i antiretroviral kombinationsterapi för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV) hos vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg.

Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktion (HSR) vilket är ett av de allvarligaste problemen med abakavir karakteriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade.

Huvudsakliga symtom förknippade med överkänslighet mot abakavir:

- Feber (~80%)
- Förekomst av hudutslag (~70%)
- Gastrointestinala symtom (>50%) som illamående, buksmärta, kräkningar och diarré
- Allmän sjukdomskänsla, trötthet och huvudvärk (~50%)
- Övriga symtom (~30%) såsom respiratoriska symtom (inkluderar dyspné, faryngit eller hosta i initialskedet), slemhinne- och muskuloskeletala symtom.

Patienterna SKA OMEDELBART KONTAKTA SIN LÄKARE för råd om huruvida de ska sluta att ta abakavir vid:

- Uppkomst av hudutslag ELLER
- Utveckling av ett eller flera symtom från minst två av följande grupper:
 - Feber
 - Andnöd, halsont eller hosta
 - Illamående, kräkningar, diarré eller buksmärta
 - Extrem trötthet, diffus värk eller allmän sjukdomskänsla

Patienter med HLA-B*5701-allelen är mer benägna att utveckla överkänslighetsreaktioner. Även patienter som inte har HLA-B*5701-allelen kan utveckla en överkänslighetsreaktion.

- Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hiv-infekterad patient undersökas för att se om de bär på HLA-B*5701-allelen. HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart även hos patienter som tidigare tolererat akabavir.
- Abacavir/Lamivudin Mylan ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavir innehållande behandling.
- Abacavir/Lamivudin Mylan måste sättas ut omedelbart, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Abacavir/Lamivudin Mylan efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att Abacavir/Lamivudin Mylan har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Abacavir/Lamivudin Mylan eller något annat läkemedel som innehåller abakavir (t.ex. Ziagen, Trizivir, Triumeq) aldrig återinsättas.
- Återinsättning av ett abakavir innehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.

För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande Abacavir/Lamivudin Mylan tabletter. Screening för HLA-B*5701 innan behandling med abakavir påbörjas kan identifiera patienter med ökad risk för överkänslighet. Blod- eller salivprover samlas in och testas för genetiska sekvenser som kodar för HLA-B*5701-allelen. Resultatet av PREDICT-1 och SHAPE-studierna visar att förekomsten av HLA-B*5701-allelen är förknippad med ökad risk för överkänslighet mot abakavir, oavsett etniskt ursprung. Att avstå behandling med abakavir hos patienter med HLA-B*5701 allelen, visade sig signifikant minska förekomsten av fall med överkänslighetsreaktion. Data från dessa studier stödjer inte användningen av rutinmässigt epikutantest i klinisk praxis. Endast patienter som saknar HLA-B*5701 allelen kan påbörja behandling med abakavir.

Handhavande av överkänslighetsreaktion mot abakavir:

Symtom kan inträffa när som helst under behandlingen, men har vanligen uppträtt inom de första 6 veckorna från behandlingsstart med abakavir. Symtomen är initialt milda och utvecklas över dagar och blir svårare med fortsatt behandling med abakavir. Symtomen förbättras vanligtvis vid utsättning av abakavir. Återinsättning kan leda till en hastigare och svårare reaktion, som kan vara dödlig.

Några patienter med överkänslighetsreaktioner ansågs initialt ha gastroenterit, luftvägssjukdom (pneumoni, bronkit, faryngit) eller influensaliknande sjukdom.

En försening av diagnostiseringen av överkänslighet kan leda till att behandlingen med abakavir fortsätts eller återinföres, vilket kan leda till allvarigare överkänslighetsreaktioner eller till dödsfall. Därför bör diagnosen överkänslighetsreaktion noggrant övervägas för patienter som uppvisar symtom på detta.

Informationsmaterialet innehåller fallstudier för att visa olika kliniska scenarier och hanteringen av dessa.

Fallstudier på överkänslighet:

Presentation av Fall #1

- En 46-årig kvinna som nyligen diagnostiserats med hiv-infektion påbörjade behandling med abakavir, lamivudin och efavirenz.
 - HLA-B*5701 status är okänd.
- På dag 8 av behandlingen noterade hennes läkare ett mildt kliande utslag på halsen och bålen.
 - Patienten var afebril, hade inga gastrointestinala symtom och mådde bra.
 - Hon hade ingen muskel- eller ledvärk, inga andningssymtom, ömhet eller svullnad i lymfkörtlarna
 - Hon hade inte tagit några andra mediciner.
- Differentialdiagnos inkluderar:
 - En reaktion av efavirenz
 - Överkänslighet mot abakavir

- Immunrekonstitutionssyndrom.

- Handlingsplan:
 - Om patienten har ett enda mildt symptom: följ noga eventuell förbättring eller försämring av symptom innan beslut tas enligt nedan:
 - Undersök symptom på överkänslighet
 - Instruera patienten att fortsätta med alla läkemedel och omedelbart kontakta läkare om andra symptom uppstår
 - Gör ny bedömning av patienten efter 24 timmar.
- Uppföljning:
 - Patienten fortsatte med alla mediciner
 - Utslaget förbättrades under de kommande 4 dagarna utan ytterligare symptom
- Slutsats:
 - Patienten hade ett övergående efavirenz-relaterat utslag (och inte en överkänslighetsreaktion).

Fall #1 - alternativt scenario

- Efter att ha observerat patientens utslag i 3 dagar avbröt patienten all medicinering - utslaget har sedan försvunnit.
- Handlingsplan:
 - Avbryt behandlingen med abakavir permanent även om reaktionen kan ha varit ett utslag orsakat av efavirenz; det är inte längre möjligt att differentialdiagnostisera en överkänslighetsreaktion av abakavir utan att utsätta patienten för risken för ny provokation.

Fall #1 sammanfattning

- Ett enda symptom är inte tillräckligt för en diagnos av överkänslighetsreaktion
 - **Avbrott i medicineringen efter ett enda symptom bör undvikas**
 - Försvunna symptom vid avbruten medicinering gör en differentialdiagnos omöjlig
 - Om behandlingen med abakavir avbryts, ska den inte påbörjas igen.

- Försvunna symtom kan tyda på en avstannad utveckling av en multi-symtomatisk överkänslighetsreaktion
 - Återinförandet av läkemedlet utsätter patienten för risken för en ny provokation
 - Överblivna Abakavir-tabletter ska inhämtas från patienten för att undvika risken för återexponering.
- Inhämta utförlig historik och undersök förekomsten av andra symtom
 - Fortsätt att noggrant övervaka patienten
 - Undvik kortikosteroider, vilka kan dölja utvecklingen av ytterligare symtom
 - Använd antihistaminer, om nödvändigt.

Presentation av Fall #2

- En 29-årig man med en historia av HSV (herpes simplexvirus) och syfilis.
- Nyligen diagnostiserad med HIV, låg CD4 (<200 celler/mm³) och hög viral belastning.
- Negativt screeningsresultat för HLA-B*5701.
- Initierade läkemedel med abakavir, lamivudin och lopinavir/r.
- Samtidig medicinering:
 - Valaciklovir (kronisk medicinering) initierad före antiretroviral behandling
 - Kotrimoxazol initierat med antiretroviralt läkemedel.
- **Dag 8:** Patienten hade myalgi och låggradig feber med maxvärdet 37,8°C.
- **Dag 9:** Patienten noterade svagt utslag med låggradig feber, med maxvärdet 39°C ungefär 9 timmar efter morgondos.
- **Dag 10:** Patienten upplevde samma symtom vid samma tid efter morgondosen, men febern hade maxvärdet 38° C och en minskad myalgi.
- **Dag 11:** Patienten utvärderades på klinik:
 - Temperatur 37°C
 - Generell mild urtikaria

- Asymtomatisk.
- Handlingsplan:
 - Symtomen verkar förbättras varje dag trots fortsatt administrering av abakavir i flera dagar
 - Symtomupplösning och patientens negativa HLA-B*5701 screeningsstatus föreslår en annan etiologi
 - Fortsatt administrering av abakavir med noggrann övervakning och avbryt behandlingen med kotrimoxazol.
- Uppföljning:
 - Behandlingen med kotrimoxazol stoppas dag 11, patienten uppsöker kliniken dag 12 och 13 och symtomen fortsätter att minska i svårighetsgrad
 - Patienten ges steroider topikalt och antihistaminer mot utslagen
 - Vid dag 15 har utslag och myalgi försvunnit och patienten förblir afebril på abakavir, lamivudin och lopinavir/r.
- Slutsats:
 - Hypersensitivitet mot kotrimoxazol.

Fall #2 – alternativt scenario

- Patienten besöker kliniken dag 12 och 13, symtomen fortsätter men ökar eller minskar inte i svårighetsgrad.
- Patienten ges steroider topikalt och antihistaminer för utslagen.
- På dag 15 är utslagen minskande medan myalgin kvarstår, patienten klagar över sjukdomskänsla.
- Handlingsplan:
 - Avbryt behandlingen med abakavir permanent om ingen annan orsak till patientens symtom identifierats. I detta fall kan överkänslighet mot abakavir inte helt uteslutas.
- Överväg andra orsaker till utslag och feber när patienten tar simultana läkemedel som är kända för att vara associerade med dessa symtom eller allergier, särskilt om screening tyder på en låg risk för överkänslighetsreaktion mot abakavir.

- En negativ HLA-B*5701-bild utesluter dock **inte** definitivt möjligheten till en överkänslighetsreaktion.
 - Om diagnosen överkänslighet mot abakavir inte kan uteslutas, måste behandlingen med abakavir avbrytas permanent, oavsett resultatet av något test.

Presentation av Fall #3

- En 45-årig man påbörjar medicinering med abakavir, lamivudin och förstärkt fosamprenavir.
 - HLA-B*5701 status är okänt.
- **Dag 5:** Kräkningar uppkommer.
- **Dag 6:** Uppkomst av diarré, förvärrat illamående och fler kräkningar.
- **Dag 7:** Ökande feber till 39°C och allmän svaghet. Gastrointestinala symtom kvarstår utan att förvärras ytterligare. En noggrann undersökning påvisade inga utslag.
- Handlingplan:
 - Avbryt behandlingen med abakavir permanent
 - Kumulativ uppkomst av symtom i flera organ samtidigt indikerar en hög sannolikhet att utveckla överkänslighetsreaktion mot abakavir.
- Uppföljning:
 - Inom 24 timmar efter det att behandlingen med abakavir avbrutits är patienten afebril och de gastrointestinala symtomen är i avtagande.
- Slutsats:
 - Patienten drabbades av överkänslighetsreaktion mot abakavir.

Fall #3 slutsats

- Utslag är mycket vanligt förekommande vid överkänslighet mot abakavir, men enbart utslag är inte tillräckligt för en överkänslighetsdiagnos. Avsaknaden av utslag är inte heller ett skäl att utesluta en diagnos mot överkänslighet i närvaro av andra liknande symtom. Utslag kan uppkomma sent eller till och med efter avbruten abakavirbehandling.
- Andra kännetecken tyder på diagnosen överkänslighetssyndrom.

- Patienten utvecklade engagemang i flera organ, inklusive konstitutionella och gastrointestinala symtom
 - Även i frånvaro av utslag kan patientens symtom tyda på en överkänslighetsreaktion mot abakavir.
- Alla symtomen uppkom inte samtidigt utan successivt.