

GENETICA VAN GENEESMIDDELEN-ALLERGIE

Auteur W.M.C. Mulder

Trefwoorden 'fixed drug eruption', geneesmiddelenallergie, genetisch polymorfisme, hepatitis, HLA, stevens-johnson-syndroom

Samenvatting

Het risico van een individuele patiënt op het ontwikkelen van een (ernstige) allergische reactie op een geneesmiddel is in het algemeen slecht te voorspellen. De imperfectie van de diagnostische mogelijkheden voor geneesmiddelenallergische reacties is hier mede debet aan. Verschillende associaties tussen

bepaalde HLA klasse I- en II-genen enerzijds en specifieke allergische reacties op specifieke geneesmiddelen anderzijds worden in dit artikel besproken. Een genetische test om hoogrisicopatiënten uit te kunnen sluiten van behandeling met het betreffende geneesmiddel is alleen voor abacavir beschikbaar.

(*Ned Tijdschr Allergie 2009;9:187-91*)

Inleiding

Naar schatting is 5-10% van de bijwerkingen van geneesmiddelen van allergische aard. Hoewel een aantal risicofactoren voor het optreden van geneesmiddelenallergie bekend zijn, zoals frequente blootstelling aan het betreffende geneesmiddel, vrouwelijk geslacht en het hebben van een (chronische) virale infectie zoals cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus en HIV, hebben deze geen goede voorspellende waarde. De beschikbaarheid van goede voorspellende tests voor ernstige allergische geneesmiddelenreacties zou de patiëntveiligheid vergroten, de kosten van de gezondheidszorg terugdringen en mogelijk ook de ontwikkeling van veilige geneesmiddelen stimuleren. Kennis van de genetische opmaak die geassocieerd is met een verhoogd risico op een allergische geneesmiddelenreactie zou hieraan bijdragen, maar dergelijk onderzoek is niet eenvoudig.

De kans om een klinisch relevante genetische associatie op te sporen is hoger naarmate er meer sprake is van een eenduidig ziektebeeld, beschikbare objectieve diagnostische criteria, een voldoende groot aantal cases en daarop afgestemde controles, en een lage incidentie van spontaan voorkomen van de aandoening.¹ Geneesmiddelenallergie is echter zeer heterogeen in presentatie met als uitersten de simpele huiduitslag enerzijds en de anafylaxie en toxisch epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS) anderzijds. Bovendien kan

een bepaald type reactie door verschillende soorten geneesmiddelen veroorzaakt worden. Voor veel geneesmiddelen zijn geen klinisch diagnostische of laboratoriumdiagnostische methoden beschikbaar en de beschikbare methoden hebben een beperkte sensitiviteit. Dit bemoeilijkt het samenstellen van een homogene patiëntengroep met één specifieke geneesmiddelenovergevoeligheid. Ondanks deze beperkingen zijn er de laatste jaren een aantal genen en haplotypes geïdentificeerd die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een allergische geneesmiddelenreactie.

Een geneesmiddelenallergie is de uiting van de reactie van het immuunsysteem op een geneesmiddel waarmee het in aanraking komt en/of zijn metaboliëten. Dit impliceert dat genen waarvan de eiwitproducten op enigerlei wijze betrokken zijn bij de hele keten van geneesmiddelmetabolisme tot activatie van effectorcellen geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op het ontstaan van een geneesmiddelenallergie. Tot nog toe betreffen de meeste genpolymorfismen die als risicofactoren geïdentificeerd zijn genen uit het immuunsysteem (zie *Tabel 1* op pagina 188 voor een selectie). Voor SJS, TEN, 'fixed drug eruption', hepatitis en de reacties op abacavir en nevirapine worden de relaties met genpolymorfismen in het onderstaande besproken. Aspirine-geïnduceerd astma en urticaria zijn in dit overzicht niet opgenomen omdat het strikt genomen geen

Tabel 1. Voorbeelden van allergische reacties op geneesmiddelen die geassocieerd zijn met specifieke genen.

Geneesmiddel	Allergische reactie	Geassocieerd gen/haplotype	Populatie	Referentie
abacavir	overgevoelighedsyndroom	HLA-B*5701, HLA-DR7, HLA-DQ3	Australiërs	2
abacavir	overgevoelighedsyndroom	HLA-B*5701	(Afro)-amerikanen	3
abacavir	overgevoelighedsyndroom	HSP70 genvarianten	Engelsen	4
carbamazepine	SJS/TEN	HLA-B*1502	Han-chinezen	5,6
carbamazepine	huidreactie met koorts, hepatitis, DHS, SJS/TEN	TNF2-allel	niet gespecificeerd	7
allopurinol	SCAR	HLA-B*5801	Han-chinezen	8
nevirapine	systemische overgevoelighed +/- hepatitis	HLA-DRB1*0101 i.c.m. hoog % CD4 ⁺ -cellen	Australiërs	9
nevirapine	systemische overgevoelighed +/- hepatitis	HLA-Cw8 en HLA-B14(65)	Bewoners Sardinië	10
nevirapine	uitgebreide huidreactie met koorts	HLA-Cw8	Japanners	11
nevirapine, efavirenz	huidreactie	HLA-DRB1*01	Fransen	12
Co-Trimoxazol	'fixed drug eruption'	HLA-A30	Turken	13
feprazone	'fixed drug eruption'	HLA-B22	Italianen	14
amoxicilline/clavulaanzuur	hepatitis	HLA-DRB1*1501	Schotten	15
nitrofurantoïne	hepatitis	HLA-DR2	Nederlanders	16

immunologische overgevoelighedsreacties zijn, hoewel er associaties zijn aangetoond met onder andere HLA klasse II-antigenen.¹⁷

Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse

SJS en TEN zijn ernstige overgevoelighedsreacties die zich voornamelijk in de huid en slijmvliezen manifesteren. Voor 2 geneesmiddelen, carbamazepine en allopurinol, is in specifieke bevolkingsgroepen een associatie met specifieke HLA-haplotypes gelegd.

Carbamazepine leidt relatief frequent tot het ontstaan van allergische reacties in de vorm van een maculopapuleus exantheem (MPE), een drug hypersensitivity syndroom (DHS) waarbij naast huiduitslag ook koorts, lymfadenopathie en lever- en/of nierfunctiestoornissen optreden, SJS of TEN. Carbamazepine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, waarbij ook (kortdurend) reactieve metabolieten ontstaan en lang is gezocht naar

polymorfismen in de geneesmiddelmetaboliserende enzymen om het optreden van allergische reacties te kunnen verklaren, echter zonder resultaat. Chinese patiënten die een SJS/TEN doormaakten tijdens gebruik van carbamazepine bleken allemaal HLA-B*1502 tot expressie te brengen terwijl patiënten die carbamazepine goed verdroegen slechts in 3% HLA-B*1502-positief waren.⁵ Herhaling van dit onderzoek in een uitgebreidere groep van carbamazepine-overgevoelige Chinezen, naast SJS/TEN ook patiënten die een DHS of een MPE doormaakten, bevestigde de associatie tussen HLA-B*1502 en carbamazepine-geïnduceerd SJS/TEN. Tussen MPE of DHS door carbamazepine en HLA-B*1502 was geen associatie.⁶ In Europa werd deze associatie alleen aangetoond bij patiënten van Aziatische afkomst.¹⁸ Een eerder Europees onderzoek, waarin de etniciteit van de onderzochte patiënten niet is aangegeven, toonde een associatie tussen de ernstig verloopende carbamazepine-overgevoelighed en het

TNF2-DR3-DQ2.⁷ Het TNF2-allel is geassocieerd met een hogere TNF α -productie, terwijl HLA-DR3 zelf de TNF α -productie zou verhogen.^{19,20}

Net als bij carbamazepine zijn de ernstige cutane huidreacties (SCAR) op allopurinol in de Chinese populatie geassocieerd met een HLA-klasse-I-gen, HLA-B*5801, en niet met polymorfismen in geneesmiddelmetaboliserende enzymen.⁸ Alle patiënten met een ernstige allergische reactie op allopurinol in de vorm van DHS, SJS, TEN of mengbeelden, waren positief voor HLA-B*5801, in tegenstelling tot 15% van de patiënten die allopurinol goed verdroegen. De auteurs suggereren dat deze associatie ook voor andere etniciteiten zou kunnen gelden, aangezien daar de expressie van HLA-B*5801 rond de 7% is.⁸

Fixed drug eruption

'Fixed drug eruption' (FDE) is een geïsoleerde vorm van een vertraagd type overgevoeligheid op een geneesmiddel waarbij de patiënt bij blootstelling aan een bepaald geneesmiddel ovaalronde, rode, licht verheven plekken krijgt waarop vesikels of blaren aanwezig kunnen zijn. Na stoppen met het gebruik van het betreffende geneesmiddel genezen de plekken met hyperpigmentatie om bij een volgende blootstelling op (bijna) exact dezelfde plek weer te verschijnen.²¹ NSAID en antibiotica zijn relatief frequente oorzaken van FDE. Een tweetal publicaties toonden een associatie tussen het optreden van FDE op een bepaald geneesmiddel en een HLA-gen of -haplotype. Van 28 patiënten met een FDE ten gevolge van het NSAID feprazone, een pyrazolonderivaat dat in Nederland niet verkrijgbaar is, bleken 26 (93%) positief voor HLA-B22 terwijl geen van de 12 patiënten die een FDE ontwikkelden op andere geneesmiddelen HLA-B22 positief was.¹⁴ In een Turkse patiëntengroep bleek het haplotype HLA-A30 B13 Cw6 geassocieerd met het optreden van FDE na co-trimoxazolgebruik.¹³

Hepatitis

Van leverschade die ontstaat tijdens het gebruik van geneesmiddelen is niet duidelijk of dit een allergische reactie betreft of zuiver toxiciteit van het geneesmiddel en/of zijn metabolieten. De statistisch significante associaties tussen specifieke genpolymorfismen en een verhoogd risico op geneesmiddelgeïnduceerde leverschade zijn in 2 categorieën te verdelen: de polymorfismen in genen die betrokken zijn bij geneesmiddelenmetabolisme en de polymorfismen in de genen van het HLA-complex.²² Enkele uit de laatste groep worden in *Tabel 1* genoemd.

Antiretrovirale middelen

Het antiretrovirale geneesmiddel abacavir veroorzaakt een ernstige overgevoeligheidsreactie bij 5-8% van de HIV-geïnfecteerden die het geneesmiddel voor het eerst slikken. Binnen 6 weken na de start van de behandeling ontstaan onder andere koorts, huiduitslag, hoofdpijn en maag-darmklachten. Aanvankelijk werd opgemerkt dat deze overgevoeligheidsreactie vooral voorkwam bij mensen met een Kaukasische achtergrond.²³ Na zorgvuldig afbakenen van de diagnosecriteria voor abacavir-overgevoeligheid is een prospectief cohort gevormd van 200 opeenvolgende patiënten die abacavir gingen gebruiken. Patiënten die binnen 6 weken een duidelijke overgevoeligheidsreactie vertoonden zijn als cases gedefinieerd (n=18). Alle patiënten die na 6 weken abacavir nog goed verdroegen dienden als controle (n=168). Bij alle patiënten is HLA-typering uitgevoerd. Bij 14/16 (78%) patiënten met een overgevoeligheidsreactie op abacavir en bij 4/168 (2%) van de controles werd HLA-B*5701 aangetoond. De prevalentie van HLA-B*5701 bij HIV-negatieve beenmergdonoren en HIV-positieven die niet aan abacavir waren blootgesteld was 8,4%. Het haplotype HLA-B*5701, HLA-DR7 en HLA-DQ3 bleek bij 72% van de cases aanwezig en had een positieve en negatieve voorspellende waarde van respectievelijk 100% en 97%.² Dit haplotype is later nog verwijnd tot HLA-B*5701, -C4A6, HLA-DR1*0701 en HLA-DQ3, waarbinnen een polymorfisme in het Hsp70-Hom-gen sterk geassocieerd bleek met abacavir-overgevoeligheid.⁴ Heat shock-eiwitten zijn ondermeer betrokken bij het proces van antigeenpresentatie en kunnen ook co-stimulatoire signalen vormen.²⁴ Abacavir wordt intracellulair gemetaboliseerd tot meerdere (deels actieve) metabolieten.²⁵ Enkele hiervan zijn mogelijk reactief en kunnen door aan endogene eiwitten te binden via klassieke klasse I-processing als antigeen gepresenteerd worden in de context van HLA klasse I. Het moleculaire bewijs van deze theorie is nog niet geleverd, maar preventief testen op de aanwezigheid van HLA-B*5701, en het onthouden van abacavir aan dragers van HLA-B*5701, kan het optreden van abacavir-overgevoeligheid tot 0% terugbrengen.²⁶ Inmiddels is vastgesteld dat HLA-B*5701 ook in patiënten van negroïde afkomst sterk geassocieerd is met het optreden van een abacavir-overgevoeligheid.³ De HIV-remmer nevirapine veroorzaakt bij ongeveer 5% van de gebruikers een overgevoeligheidsreactie, welke bestaat uit een uitgebreide huidreactie met koorts, al dan niet in combinatie met hepatitis.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De voorspellende waarde van de huidig bekende risicofactoren voor geneesmiddelenallergie is gering.
2. Voor ernstige allergische reacties op abacavir, allopurinol en carbamazepine zijn, in bepaalde etnische populaties, sterke associaties met specifieke HLA-antigenen.
3. Alleen voor abacavir bestaat een genetische test om hoogrisicopatiënten uit te kunnen sluiten van behandeling.

De onderzoeksgroep van Mallal stelde in het Australische HIV-cohort vast dat patiënten met HLA-DRB1*0101 vaker een allergische reactie op nevirapine ontwikkelden dan degenen die negatief waren voor HLA-DRB1*0101, maar vooral in patiënten met een hoger percentage CD4⁺-cellen (>25%). De hoogte van het percentage CD4⁺-cellen was sterker geassocieerd met het ontstaan van een allergische reactie.⁹ Blijkbaar zijn CD4⁺-T-helpercellen cruciaal bij het ontstaan van een allergische reactie op nevirapine, waarbij de aanwezigheid van HLA-DRB1*0101 dit proces mogelijk versterkt. Het verband tussen HLA-DRB1*0101 en overgevoeligheid is niet aanwezig bij mensen die alleen een huiduitslag op nevirapine ontwikkelden.⁹ In een kleiner Frans cohort is wel een associatie tussen HLA-DRB1*0101 en huiduitslag op nevirapine of efavirenz vastgesteld, onafhankelijk van CD4⁺-celaantallen.¹² Onderzoeken in andere populaties toonden associaties met de HLA klasse I-antigenen HLA-Cw8 en HLA-B14, maar niet met HLA-DR1.^{10,11} Dergelijke verschillen zouden verklaard kunnen worden door verschillen in de achtergrondfrequentie van de betrokken HLA-haplotypen en andere mogelijk betrokken genen in de diverse populaties.

Conclusie

Ondanks het feit dat het humane genoom inmiddels bekend is, neemt de kennis over de genetische achtergrond van geneesmiddelenallergie maar langzaam toe. Dit is mede te wijten aan de imperfectie van de diagnostische mogelijkheden waardoor het moeilijk is een cohort met evident allergische patiënten voor een bepaald geneesmiddel te verzamelen. Mogelijk is hier een rol weggelegd voor de farmaceutische industrie die in toenemende mate in preklinisch onderzoek ook

genetisch materiaal verzamelt om onderzoek te kunnen doen naar mogelijk relevante associaties tussen genen en de (bij)effecten van geneesmiddelen. Dergelijk materiaal leent zich ook uitstekend om onderzoek te kunnen doen naar een genetische predispositie voor allergische reacties op geneesmiddelen, mochten die zich in een dergelijk preklinisch onderzoek voordoen. Het feit dat in bovengenoemde onderzoeken vooral associaties gevonden zijn met zowel HLA klasse I-, als HLA klasse II-genen, ook in die onderzoeken waarin vele genen voor geneesmiddelenmetaboliserende enzymen zijn bestudeerd, wijst in de richting van antigeenprocessing, antigeenpresentatie en mogelijk co-stimulatie als belangrijke stappen in het ontstaan van geneesmiddelenallergie. Het is opmerkelijk dat bepaalde associaties specifiek voor een bepaald soort allergische reactie lijken te gelden, maar dit is in lijn met het toenemende inzicht dat in de pathogenese van de verschillende soorten geneesmiddelenallergische reacties andere immunologische (effector) cellen betrokken zijn.²⁷

Referenties

1. Molokhia M, McKeigue P. EURDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics* 2005;7:633-8.
2. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
3. Saag M, Balu R, Philips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of Human Leukocyte Antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *CID* 2008;46:1111-8.

4. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5710 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4180-5.
5. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
6. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
7. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF α promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56:890-6.
8. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
9. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by loss CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005;19:97-8.
10. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS* 2006;20:1621-6.
11. Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS* 2007;21:264-5.
12. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, Borot N, Ledger TN, Lefebvre A, et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS* 2008;22:540-1.
13. Özkaya-Bayazit E, Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:712-7.
14. Pellicano R, Lormuto M, Ciavarella G, Di Giorgio G, Gasparini P. Fixed drug eruptions with feprazone are linked to HLA-B22. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:782-4.
15. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut* 2000;47:717-20.
16. Stricker BH, Blok AP, Class FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988;8:599-606.
17. Palikhe NS, Kim SH, Park HS. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *J Clin Pharm Ther* 2008;33:465-72.
18. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, De Toma C, LeLouet H, et al. A Marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-8.
19. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3195-9.
20. Jacob CO, Fronck Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1233-7.
21. Özkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:181-8.
22. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007;6:904-16.
23. Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med* 2003;4:321-4.
24. Pockley AG, Muthana M, Calderwood SK. The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends Biochem Sci* 2008;33:71-9.
25. Faletto MB, Miller WH, Garvey EP, StClair MH, Daluge SM, Good SS. Unique intracellular activation of the potent anti-human immunodeficiency virus agent 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1099-107.
26. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Eng J Med* 2008;358:568-79.
27. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med* 2003;139:683-93.

Ontvangen 25 februari 2009, geaccepteerd 20 mei 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. W.M.C. Mulder, arts-klinisch farmacoloog

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Afdeling Farmacologie en Farmacotherapie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mailadres: w.m.mulder@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.