

Grażyna Cholewińska

ZESPÓŁ NADWRAŻLIWOŚCI - ZNACZENIE FARMAKOGENETYKI
W PRZEWIDYWANIU SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA TERAPII
ANTYRETROWIRUSOWEJ U PACJENTÓW
Z HIV/AIDS

SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Dyrektor: Andrzej Horban

*Badania kliniczne ostatnich lat dostarczają ważnych informacji na temat związku pomiędzy genami a odpowiedzią na leczenie antyretrowirusowe. Identyfikacja i określenie polimorfizmu w ludzkich genach pozwala na przewidywanie przebiegu infekcji HIV, transmisji zakażenia z matki na dziecko, a także na przybliżoną prognozę skuteczności leczenia antyretrowirusowego i zagrożenia toksycznością poszczególnych leków. Istnieją przykłady, że tam gdzie wykonywano rutynowo testy określające genetyczny polimorfizm osobniczy, obserwowano mniej działań niepożądanych i była lepsza dyscyplina terapii c-ARV (kompleksowa terapia antyretrowirusowa). Testy genetyczne mogą się okazać istotnym narzędziem klinicyisty w indywidualizowaniu planowania wieloletniego leczenia i pozwolą odpowiednio dobrać kandydatów do leczenia. Udowodniono, że nosiciele allelu HLA-B*5701 są szczególnie predysponowani do reakcji na abacavir.*

*Słowa kluczowe: farmakogenetyka, HLA-B*5701, reakcja nadwrażliwości*
*Key words: pharmacogenetics, HLA-B*5701, hypersensitivity reaction*

WSTĘP

Określenie genetycznych markerów osobniczych pozwala przewidzieć zarówno przebieg zakażenia HIV i tempo progresji choroby, jak również skuteczność i bezpieczeństwo leków antyretrowirusowych (ARV) w prowadzonej przez wiele lat kompleksowej terapii (c-ART). Testy genetyczne wprowadzane już rutynowo w niektórych ośrodkach HIV/AIDS odgrywają istotną rolę w wyborze i komponowaniu terapii antyretrowirusowej oraz pozwalają przewidzieć wystąpienie u niektórych osób działań niepożądanych w wyniku różnorodnych zjawisk farmakokinetycznych. Terapia wieloma lekami indukuje interakcje

lek-lek i lek-gospodarz, które mogą być z góry „wyznaczone” przez warianty genetyczne. Określenie tego polimorfizmu u osoby leczonej i przyporządkowanie go reakcjom na poszczególne leki antyretrowirusowe staje się ostatnio poważnym wyzwaniem dla nauki i praktyki klinicznej.

GENETYKA PROGNOZUJE PRZEBIEG C-ART

Określenie polimorfizmu ludzkich genów wobec każdego leku jeszcze nie pozwala przewidzieć ani toksyczności ani odpowiedzi na ten lek. Trzeba kompleksowo określić układy w obrębie poszczególnych genów, jak i interakcje gen-gen, które są trudne do przewidzenia po zastosowaniu wielu leków na raz. Z tego powodu zależności te trudno przełożyć na praktykę kliniczną.

Poszukuje się „narzędzi genetycznych”, które byłyby użyteczne, a jednocześnie proste i tanie. Badania kliniczne ostatnich ośmiu lat udowodniły, że HLA - Human Leucocyte Antygen, jest takim czynnikiem predykcyjnym w zakażeniu HIV. Oznaczenie osobniczego układu HLA pomaga w prognozowaniu rozwoju zakażenia zależnie od rasy i płci, w przewidywaniu ryzyka transmisji HIV z matki na dziecko, w przewidywaniu reakcji nadwrażliwości na leki oraz w prognozowaniu progresji niektórych chorób w AIDS, szczególnie nowotworów (7). Amerykańskie badania w grupie prawie 800 osób dorosłych zakażonych HIV miały na celu określenie czynników genetycznych odpowiedzialnych za progresję zakażenia w kierunku AIDS w ciągu 5-10 lat. Ustalono, że obecność u ludzi zakażonych HIV, alleli A*11, B*27, B*51, B*57, B*58, Cw*2, Cw*14 wpływa na dłuższy okres trwania bezobjawowego zakażenia i późniejszy rozwój AIDS (*slow disease allele*). Allele B*35,

Tabela I. Wpływ polimorfizmu genetycznego na terapię antyretrowirusową

Table I. The genetic variation influence on the antiretroviral therapy

Lek	fenotyp	gen
abacavir	reakcja nadwrażliwości (HSR)	HLA-B*5701 pozytywne Hsp 70 hom
atazanavir indinavir	wystąpienie żółtaczki	UGT – 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1)
klasa NRTI's	lipoatrofia	TNF – α promoter
nevirapine	reakcja nadwrażliwości hepatotoksyczność zjawiska farmakokinetyczne	HLA-DRB 1*01 pozytywne MDR 1 CYP 2B6 polimorfizm
efavirenz	objawy z OUN zjawiska farmakokinetyczne odpowiedź wirusowa lekooporność	CYP 2B6 polimorfizm MDR 1
nelfinavir	odpowiedź wirusowa zjawiska farmakokinetyczne	CYP 2C19 polimorfizm
klasa PI's	dyslipidemia	ApoC, resistin
klasa NRTI's	neuropatia obwodowa	Haplo-grupa T (mitochondrium) HFE
kompleksowa terapia antyretrowirusowa	wzrost liczby limfocytów CD4	zjawiska proliferacji zjawiska apoptozy

B*53, Cw*4 indukują krótszy czas trwania infekcji, co wcześniej powoduje AIDS (*rapid disease allele*) (4). Wyniki tych badań jasno wskazują, że typowanie HLA może służyć do prognozowania zakażenia HIV, ponieważ swoista odpowiedź immunologiczna na zakażenie HIV jest zależna od indywidualnego wzorca HLA.

Oznaczenie genetycznych markerów osobniczych u osób zakażonych HIV pozwala na przyporządkowanie odpowiednich kandydatów do określonej terapii. W tabeli I pokazano, jak polimorfizm poszczególnych genów wpływa na występowanie działań niepożądanych niektórych leków antyretrowirusowych (5,6). W ośrodkach leczenia HIV/AIDS, gdzie przed rozpoczęciem leczenia wykonywano rutynowo testy określające genetyczny polimorfizm osobniczy, obserwowano mniej działań niepożądanych, była lepsza tolerancja leków i dłużej udało się utrzymać reżim terapeutyczny. Dlatego testy genetyczne mogą mieć znaczenie w ustalaniu strategii leczenia antyretrowirusowego i powinny się znaleźć w rutynowej praktyce klinicznej.

REAKCJA NADWRAŻLIWOŚCI NA ABACAVIR ZALEŻNA OD HLA-B*5701

U nielicznych pacjentów, u których zastosowany reżim terapeutyczny zawierał abacavir, wystąpiła reakcja nadwrażliwości (HSR: *Hypersensitivity Reaction*) na ten lek. Około 5-8 % osób leczonych rasy kaukaskiej doświadczyło klinicznych cech nadwrażliwości na abacavir lub miało podejrzenie tego zespołu. Znacząco mniej obserwowano HSR wśród Afrykanów.

Reakcja nadwrażliwości na abacavir jest typem IV reakcji immunologicznej T-zależnej. Pojawia się w mechanizmie MHC (*major histocompatibility complex*) poprzez prezentację leku lub metabolitu, jako antygenowego haptenu; wzrost tego haptenu wśród leczonych abacavirem odpowiada za HSR (8,9).

Niektóre osoby wykazują predyspozycję do rozwinięcia reakcji nadwrażliwości. Pacjenci tacy mogą zostać zidentyfikowani poprzez testy genetyczne i sprawdzenie ich odpowiedzi na lek w mechanizmie prezentacji antygenu w teście skórny (EPT: *Epithelial Patch Test*). Znaczenie HLA w reakcji nadwrażliwości na abacavir znalazło swój wyraz już w 2002 r. w dwóch niezależnych badaniach: GSK study oraz w badaniu prowadzonym przez *Simona Mallal'a* i grupę badaczy w Perth, Australia (11). Oba badania potwierdziły wysokie nosicielstwo klasy I MHC alleli HLA-B*5701 u osób z potwierdzoną klinicznie reakcją nadwrażliwości na abacavir i relatywnie mniejsze u pacjentów z dobrą tolerancją abacaviru (10). Niemniej jednak, pomimo wielu dowodów, w licznych obecnie badaniach naukowych (W. Brytania, Australia, Francja, Kanada), znaczenie HLA w reakcji nadwrażliwości jest jeszcze dalekie od ostatecznego potwierdzenia. Jednakże od kiedy ogłoszono wyniki tych dwóch badań, połączenie nosicielstwa HLA-B*5701 z reakcją HSR na abacavir stało się faktem i rozpoczęły się inne dokładne badania naukowe *in vitro* i *in vivo*.

Identyfikacja zespołu nadwrażliwości u leczonych abacavirem nie jest łatwa, ponieważ kliniczne objawy są niespecyficzne i niecharakterystyczne. Z tego powodu istnieje wiele mylnych rozpoznań HSR w badaniach retrospektywnych. Nie istnieje też precyzyjna definicja reakcji nadwrażliwości. W tabeli II pokazano wieloukładowy charakter zjawiska i liczne niespecyficzne objawy kliniczne. Ponieważ reakcję alergiczną określa się jako „zespół”, najczęściej (78%) występują przynajmniej trzy spośród wymienionych w tabeli objawów.

Tabela II. Zespół nadwrażliwości na abacavir – niespecyficzne objawy kliniczne
 Table II. Abacavir hypersensitivity reaction –non specific clinical signs

dotknięte układy	objawy
skóra	rash, plamista wysypka, pokrzywka
przewód pokarmowy	nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha
układ oddechowy	przyspieszenie oddechu, kaszel, ból gardła, zmiany RTG
objawy ogólne	gorączka, senność, dreszcze, hipotensja, wstrząs
objawy neuro-psychiatryczne	ból głowy, parestezje
objawy hematologiczne	lymphopenia
objawy wątrobowe	wzrost poziomu aminotransferaz i bilirubiny cechy kliniczne zapalenia wątroby, niewydolność wątroby
objawy mięśniowe, stawowe	myalgia, arthralgia, wzrost fosfokinazy kreatynowej myoliza
objawy urologiczne	wzrost kreatyniny, niewydolność nerek

HSR pojawia się zazwyczaj między 7 a 14 dniem po włączeniu abacaviru lub innego leku złożonego, zawierającego abacavir, np. Kivexa, Trizivir. Pojawienie się objawów HSR jest wskazaniem do odstawienia leku i zwykle objawy kliniczne szybko ustępują samoistnie. Nie wolno w przyszłości powracać do leczenia abacavirem, gdyż objawy alergiczne mogą być poważniejsze, a nawet kończące się zgonem. Z tego powodu, po włączeniu terapii zawierającej abacavir, zaleca się dokładne monitorowanie w kierunku HSR; przynajmniej 1x w tygodniu przez pierwsze dwa miesiące leczenia.

Mając na uwadze tak groźne działania niepożądane, skutecznego przeciw leku przeciwwirusowego, jakim jest abacavir, powinno się wykorzystywać wszystkie metody i testy screeningowe, które pozwolą stwierdzić, że abacavir nie może być zastosowany (11). Identyfikacja nosicieli allelu HLA-B*5701 znacząco zredukowała liczbę diagnoz HSR wśród pacjentów otrzymujących abacavir (12). Zależność tę potwierdzono w badaniu klinicznym retrospektywnym SHAPE study (USA) u pacjentów z potwierdzoną klinicznie reakcją nadwrażliwości na abacavir. Wykazano też w tym badaniu różnice w nosicielstwie HLA-B*5701 u przedstawicieli rasy białej i czarnej. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne PREDICT-1 prowadzono w Australii i kilku krajach Europy. Jest to pierwsze randomizowane badanie prospektywne, wykazujące wpływ screeningu HLA-B*5701 na występowanie HSR na abacavir. U osób z potwierdzoną obecnością allelu B*5701 wykonano skórną test płatkowy (EPT) z użyciem antygenu w postaci 1% i 10% abacaviru. Żaden pacjent z obecnością w surowicy HLA-B*5701 i negatywnym testem skórnym nie rozwinął reakcji nadwrażliwości.

Jednakże testy skórne wykazują wiele wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych i z tego powodu na razie nie mogą być wprowadzone jako działania rutynowe w celu przewidywania HSR. Obecnie mają zastosowanie tylko w badaniach klinicznych.

WNIOSKI

Na podstawie wyników licznych obecnie badań naukowych, eksperci HIV/AIDS sugerują, że screening HLA-B*5701 może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów

leczonych abacavirem. W rekomendacjach BHIVA (Brithis HIV Association), od 2006 roku, test genetyczny jest zalecany u pacjentów-kandydatów do leczenia abacavirem. Tym niemniej na razie brak jest ostatecznych danych o geograficznym rozmieszczeniu nosicielstwa HLA-B*5701, i o implikacjach klinicznych zastosowania tego typu testów. Dlatego na obecnym etapie wiedzy trudno traktować testy genetyczne jako rutynowe narzędzie diagnostyczne u pacjentów z HIV/AIDS leczonych przeciwwirusowo. Wielu lekarzy nadużywa też diagnozy reakcji alergicznej na abacavir i przy wystąpieniu jakichkolwiek symptomów klinicznych, z obawy przed HSR, przerywa terapię lub zamienia abacavir na inny lek. Zastosowanie narzędzi genetycznych na pewno spowodowałoby większą dyscyplinę terapeutyczną. Innym zagadnieniem jest wybór i opracowanie testów prostych do wykonania, specyficznych i stosunkowo tanich. Wydaje się, że istnieje obecnie duże wyzwanie dla nauki, aby dokładnie określić polimorfizm genetyczny u pacjentów leczonych antyretrowirusowo i przyporządkować go praktyce klinicznej.

G Cholewińska

HYPERSENSITIVITY SYNDROME – THE ROLE OF PHARMACOGENETICS FOR PREDICTION OF EFFICACY AND SAFETY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

SUMMARY

Recent clinical study reported that the best choosing of antiretroviral therapy for an individual patients is one that physicians have always tried to practice, making use of whatever knowledge or tools are available to treatment decisions. Individual genetic variations provide scope for a wide range of host-drug interactions that will differentiate therapeutic outcomes within an otherwise homogenous population. Pharmacogenetics looks set to become an increasingly important field to refine the medical tools to personalize antiretroviral treatment. The integration of genetic tests into routine patient management has a great challenge for HIV- guidelines and for clinical care. Pharmacogenetics will increasingly impact all medical disciplines for the candidates to therapy. It was confirmed, that genetic screening enabled to prevent abacavir hypersensitivity reaction.

PIŚMIENNICTWO

1. Brazell C, Freeman A, Mosteller M. Maximizing the value of medicines by including pharmacogenetic research in drug development and surveillance. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53:224-31.
2. Burger D, van der Heiden I, La Porte C. et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race and the CYP 2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61:148-54.
3. Fellay J, Marzolini C, Meaden E R, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359:30-36.
4. Wang J, Sonnenborg A, Rane A, et al. Identification of a novel specific CYP 2B6 allele in Africans causing impaired metabolism of the HIV drug efavirenz. *Pharmacogenet Genom* 2006;16:191-8.
5. Martin M, Nolan D, James I, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4T-cell count. *AIDS* 2005;19:97-9.

6. Zucker S D, Qin X, Rouster S D. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12671-6.
7. Foulkes A S., Wohl D A, Frank I, et al. Associations among race/ethnicity, apoC-III genotypes and lipids in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS Med* 2006;3:0337-47.
8. Izzedine H, Hulot J S, Villard E, et al: Association between ABC C2 gene halotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006;194:1481-91.
9. Hulgan T, Haas D W, Haines J L, et al. Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an Adult AIDS Clinical Trial Group Study. *AIDS* 2005;19:1341-9.
10. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002;24:565-73.
11. Mallal S, Nolan D, Witt 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.
12. Hetherington S, Hughes A R, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-2.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres autorki:

dr n. med. Grażyna Cholewińska
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
cholegra@zakazny.pl