

Farmakogenetika a polékové reakce z přecitlivělosti

Jan Strojil, Hana Suchánková

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Polékové reakce z přecitlivělosti představují navzdory své relativně nízké incidenci závažný problém pro pacienty, lékaře i zdravotnický systém a farmaceutický průmysl. Polékové poškození jater je jedním z nejčastějších důvodů stažení již registrovaného léku z trhu. Reakce z přecitlivělosti je obtížné předvídat a často jsou detekovány až po uvedení léku na trh. V poslední dekádě byla zjištěna řada genetických markerů, především v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu (MHC), které mohou pomoci identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem vzniku těchto imunologicky zprostředkovaných nežádoucích účinků. Tato práce přináší přehled léků, u kterých již byla tato zjištění převedena do klinické praxe, a uvádí některé z problémů, které komplikují další úspěchy při snaze převést výsledky základního výzkumu do nových diagnostických testů přinášejících benefit pro pacienty. Budoucí výzkum bude vyžadovat koordinovanou mezinárodní spolupráci, která pomůže překonat epidemiologické a metodické překážky bránící dalšímu rozšiřování genetických testů pro identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem reakce z přecitlivělosti, a tak vybrat ten správný lék pro správného pacienta.

Klíčová slova: přecitlivělost, farmakogenetika, abakavir, karbamazepin, HLA, polymorfismus.

Pharmacogenetics and drug-induced hypersensitivity reactions

Drug-induced hypersensitivity reactions, despite their relatively low incidence, present a significant problem for patients, physicians, the health-care system and pharmaceutical industry alike. Drug induced liver injury is one of the most common reasons for marketing authorization withdrawal. Hypersensitivity reactions are difficult to predict and often stay undetected during clinical trials leading to drug authorization. In the last decade, a number of genetic markers, mostly in the MHC system, have been identified helping to identify patients at an increased risk of these immunologically mediated adverse reactions. This paper reviews the drugs for which these findings have been translated into routine clinical practice and discusses some of the problems hampering efforts to translate more basic research results into new diagnostic tests conferring a safety benefit for the patient. Future research will require coordinated international co-operation to overcome epidemiologic and methodological obstacles preventing acceptance of more genetic tests helping us to identify patients with higher risk of hypersensitivity and thus choose the right drug for the right patient.

Key words: hypersensitivity, pharmacogenetics, abacavir, carbamazepine, HLA, polymorphism.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 186–189

Ačkoliv uplynulo již více jak půl století od vydání publikace, ve které německý farmakolog a genetik Friedrich Vogel použil poprvé termín „farmakogenetika“ (1) definovaný jako studium vlivu dědičné informace na lékovou odpověď, a ačkoliv slaví tento obor nezpochybnitelné úspěchy jak na poli farmakodynamiky (za všechny např. trastuzumab) (2), tak farmakokinetiky (např. azathioprin) (3), zůstává nám farmakogenetika stále dlužna onu „revoluci“, kterou zpočátku slibovala. Vidět je to na využití genetických vyšetření při předcházení nežádoucích reakcí z přecitlivělosti, kde po několika úspěších (abakavir, karbamazepin) stále čekáme na jasné, prakticky a ekonomicky reálné testy, které by umožnily individualizovat terapii a snížit riziko těchto vzácných, ale často velmi závažných nežádoucích účinků. Tento text přináší přehled současného stavu využití farmakogenetiky při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem reakcí z přecitlivělosti.

Novější pojem farmakogenomika, použitý poprvé v publikaci Marshall (4), označuje

širší pojetí reflektující skutečnost, že dnes máme možnost vyšetřovat celý genom či sady mnoha genů, často jsou však tyto dva pojmy používány jako synonyma. V tomto textu bude používán pojem farmakogenetika, mimo jiné i proto, že v případě reakcí z přecitlivělosti se bavíme o vyšetřování jednotlivých genů (i když při pátrání po nich byly bezpochyby použity metody genomické). Blíže k celé problematice farmakogenetiky vizte přehledovou práci O. Slanaře v minulém čísle tohoto časopisu (5).

Přecitlivělost (hypersenzitivita) je definována jako nepřiměřená imunitní odpověď vedoucí k poškození tkání při expozici jinak netoxické látky (6). Nežádoucí účinky (NÚ) zprostředkované imunitním mechanismem odpovídají za necelých 10% z NÚ vedoucích k hospitalizaci (7), případně 5–15% ze všech NÚ, nicméně incidence se liší dle léku, choroby či etnicity pacienta. Jedná se o nežádoucí účinky typu „B“ dle Rawlinse a Thompsona (8), někdy označované také jako „off-target“ (nesouvisejí přímo s mechanismem účinku a bývají nezávislé na dávce léku). Tyto reakce jsou velmi

obtížně předvídatelné z farmakologie daného léku a vzhledem ke své relativní vzácnosti bývají často zjištěny až po uvedení léku na trh, kdy je léku vystaven velký počet pacientů. Tyto nežádoucí účinky mají negativní dopad jak na pacienta (poškození zdraví, nutnost výměny léku za méně účinný), tak na zdravotnický systém (náklady na diagnostiku a léčbu NÚ, náklady za alternativní léčbu).

Nejčastějším cílem imunitně podmíněných NÚ je kůže, ale reakce může postihovat i jiné orgány, jako například játra, plíce či kostní dřeň.

Vzhledem k velmi nízké incidenci těchto reakcí nepřicházely do úvahy studie sledující odpověď na léčbu u dvojčat, jak tomu bylo v případě potvrzení genetické predispozice u farmakokinetiky dikumarolu či antipyrinu (9, 10). První údaje o genetické vazbě výskytu těchto NÚ proto pocházely z publikovaných kazuistik popisujících zvýšený výskyt v rodinách či u sourozenců (tabulka 1). Pomocí *in vitro* testů hodnotících cytotoxicitu lymfocytů bylo následně prokázáno, že predispozice k imunitní reakci je přítomna i u příbuzných, kteří léku nebyli nikdy exponováni (11).

Tabulka 1. Kazuistiky popisující rodinný výskyt polékových reakcí z přecitlivělosti (dle 6)

Lék	Postižení členové rodiny	Charakter reakce
Karbamazepin	Monozygotní dvojčata	Syndrom z přecitlivělosti
Tiabendazol	3 sourozenci	Erythema multiforme and Stevensův-Johnsonův syndrom
Abakavir	2 sourozenci	Reakce z přecitlivělosti
Deriváty pyrazolonu	Babička, dvě praruby a vnučka	Kožní vyrážka
Fenytoin	3 sourozenci	Syndrom z přecitlivělosti

Vzhledem k jeho zásadní roli v procesu imunitní odpovědi se již od začátku výzkum soustředil na hlavní komplex histokompatibility (MHC). Prvotní nalezené asociace se však nedařilo potvrdit, studie trpěly metodickými nedostatky a malou velikostí. Při neschopnosti nabídnout spolehlivou a dobře definovanou identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem byl přenos těchto informací do klinické praxe mizivý. Vzhledem ke složitosti imunitního systému a jeho regulace je velmi pravděpodobné, že žádný z nalezených genů nebude dostatečný, ani nutný, k vyvolání reakce z přecitlivělosti.

Roli v celém procesu jistě hrají i enzymy podílející se na bioaktivaci a bioinaktivaci léčiv, z nichž řada vykazuje klinicky významný polymorfismus. Nejedná se jen o enzymy systému P450, ale také o enzymy druhé fáze metabolismu. Samotný proces imunitní reakce je ovlivňován kromě polymorfismu systému MHC také variabilitou T-buněčného receptoru a signalizačních a ko-stimulačních molekul. V neposlední řadě se na celém procesu podílí i polymorfismus molekul regulujících reakci na poškození tkáně a podílejících se na hojení (cytokiny, chemokiny, prostaglandiny). Všechny tyto faktory jsou zároveň ovlivňovány i prostředím. Příkladem environmentálního ovlivnění je infekce virem Epstein-Barrové, která zvyšuje riziko kožní reakce vyvolané amoxicilinem až 58x (12). Podobně u pacientů infikovaných HIV dochází až k 10násobnému zvýšení rizika reakce po podání kotrimoxazolu, zároveň se přestávají uplatňovat rizikové faktory popsané u HIV-negativních, jako je acetylátor-status.

Následuje přehled léků, u nichž je informace o genotypizaci k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem NÚ zahrnuta v Souhrnu údajů o přípravku (SPC), případně je zahrnutí této informace aktuálně plánováno.

Abakavir

Pokud se zeptáte na alespoň nějaký úspěch farmakogenetiky v prevenci NÚ, odpovědí je většinou abakavir. Tento inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, který brání HIV převést svou RNA na DNA následně inkorporovanou do genomu

napadené buňky. Na trh byl uveden v roce 1998 (v Evropě 1999), ale jeho použití bylo bržděno vysokou incidencí reakcí z přecitlivělosti, které se vyskytovaly až u 5–8 % z léčených pacientů (13). Reakce je charakterizována přítomností alespoň dvou z následujících příznaků: horečka, vyrážka, gastrointestinální příznaky, únava, kašel a dušnost. Podezření na přítomnost reakce z přecitlivělosti je důvodem k okamžitému vysazení léku a v případě, že se po vysazení příznaky upraví, je znovunásazení přísně kontraindikováno.

Studiem MHC systému byla nalezena asociace mezi přecitlivělostí na abakavir a haplotypem zahrnujícím HLA-B*5701, HLA-DR7 a HLA-DQ3 s poměrem rizik přes 100 (14), posléze byla popsána i asociace s polymorfismem heat shock proteinu Hom (HSP1AL). Studie hodnotící klinický přínos vyšetření pacientů na přítomnost alely HLA-B*5701 ukázaly na různých kohortách, že genotypování pacientů před zahájením léčby může takřka úplně eliminovat výskyt reakcí z přecitlivělosti. To potvrdily výsledky studie PREDICT-1, první prospektivní dvojité slepé studie hodnotící přínos vyšetření HLA-B*5701 u 1956 pacientů (84 % byli běloši), kde vyloučení léčby v případě pozitivního testu na přítomnost alely B*5701 vedlo k úplnému zabránění výskytu kožním testem potvrzené imunologické reakce. U kontrolní skupiny byla reakce potvrzena u 3 % léčených pacientů (15). V případě abakaviru a bělošských pacientů se ukázalo, že genotypování je nákladově výhodné. Je ovšem potřeba si uvědomit, že kromě finančních nákladů je cenou i to, že polovina z B*5701 pozitivních pacientů je léčba odepřena přesto, že by se u nich reakce neobjevila – pozitivní prediktivní hodnota je pod 50 %. (Zajímavou, pravděpodobně související, skutečností je, že prevalence HLA-B*5701 je vyšší u HIV pozitivních pacientů, kteří i bez antiretrovirální terapie neprogredují do AIDS [tzv. nonprogressors] a mají nižší virovou nálož.)

Současné české SPC uvádí poměrně volnou formulaci, která testování nenařizuje:

*U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se má před zahájením léčby abakavirem provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B*5701. Screeningové vyšetření*

*se rovněž doporučuje před opětovným nasazením abakaviru pacientům, u kterých není známo, zda mají alelu HLA-B*5701, a kteří dříve dobře snášeli léčbu abakavirem (viz „Léčba po přerušení terapie přípravkem Ziagen“). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B*5701, pokud u těchto pacientů není žádná jiná možnost léčby na základě anamnézy o předchozí léčbě a testů rezistence (viz body 4.4 a 4.8). (zvýrazněno autorem) (16).*

Karbamazepin

Karbamazepin je běžně používané antikonvulzivum (u nás přípravky BISTON, NEUROTOP, TEGRETOL a TIMONIL), které se vedle léčby epilepsie využívá i v léčbě neepileptických záchvatů při roztroušené skleróze, při léčbě esenciálních neuralgií a některých typů sekundárních neuralgií, např. postherpetických, u diabetické neuropatie a dalších metabolických neuropatií. Předepisuje se také jako thymoprotektivum ke stabilizaci nálady u bipolární afektivní poruchy.

Až u 10 % pacientů užívajících karbamazepin se vyskytuje kožní vyrážka, která může být v některých případech prekurzorem syndromu z přecitlivělosti charakterizovaného systémovými projevy, jako jsou eozinofilie a horečka. Vzácně – u 1–6 z 10 tisíc léčených – může karbamazepin způsobit puchýřující kožní projevy, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) či Lyellův syndrom, oba spojené s vysokou mortalitou a morbiditou. Existují důkazy pro hypotézu, že se jedná o T-buňkami zprostředkovanou toxicitu, za kterou není přímo zodpovědná mateřská látka, nýbrž některý z metabolitů (např. karbamazepin 10,11 epoxid, 10-hydroxy karbamazepin, oxkarbamazepin) (17, 18). Studie polymorfismu enzymů účastnících se metabolismu a detoxifikace karbamazepinu nicméně neidentifikovaly žádný genotyp, který by predisponoval k jeho toxicitě. Spekuluje se o roli komplexu HLA-B-karbamazepin aktivujícího CD8+, NK a NKT buňky uvolňující granuly vedoucí k apoptóze keratocytů charakteristické pro SJS.

V roce 2004 pak byla na kohortě 44 thajských pacientů se SJS indukovaným karbamazepinem zjištěna asociace s HLA-B*1502 (19). Tato vazba nebyla u evropské populace potvrzena (prevalence této alely u bělochů je až 100x nižší, pod 0,1 %). U populace Chanů (nejpočetnější čínská etnická skupina) má však tato alela (respektive její nepřítomnost) 100% negativní prediktivní hodnotu k SJS. Je nicméně možné, že skutečná efektorová alela je jiná, a rozdíl ve vazbě tak může být vysvětlen její rozdílnou vazebnou nerovnováhou s alelou pro B*1502 u různých etnik. Jedním z možných kandidátů

tů je alela A*3101, která ve studii McCormacka et al. publikované loni v New England Journal of Medicine zvyšovala riziko kožní reakce z 5 % na 26 % (20). Na rozdíl od abakaviru a B*5701 však tato alela není ke vzniku reakce nutná.

I v populaci Chanů s relativně vysokou prevalencí rizikové alely je však problémem pro rutinní vyšetřování nízká incidence závažných kožních reakcí. Přes vysokou senzitivitu (> 98 %) a specifitu (> 95 %) má proto přítomnost alely B*1502 pozitivní prediktivní hodnotu jen 5,6 %. To znamená, že ze 100 pozitivně testovaných pacientů bude 94 léčba odepřena, přestože by u nich k závažné reakci nedošlo.

Současné české SPC opět uvádí nezávazné doporučení, nicméně při současných počtech pacientů čínského či thajského původu v českých ambulancích zřejmě nejde o tak zásadní problém:

*Před zahájením léčby pacienti čínského a thajského původu by měli, pokud je to možné, být geneticky vyšetřeni na přítomnost HLA-B*1502, neboť přítomnost této alely silně předurčuje riziko závažného, s karbamazepinem spojeného Stevens-Johnsonova syndromu. (zvýrazněno autorem) (21).*

Allopurinol

Allopurinol je inhibitor xantinoxidázy používaný v léčbě hyperurikémie, dny a v případech, kdy se očekává zvýšená produkce kyseliny močové (např. syndrom z rozpadu tumoru). Odhaduje se, že díky své rozšířenosti odpovídá za přibližně 5 % všech SCARs (severe cutaneous adverse reactions). V roce 2005 byla, opět u pacientů asijského původu, identifikována vazba s HLA-B*5801. Z 51 pacientů s allopurinolem indukovanou SCAR mělo všech 51 (100 %) přítomnu alelu B*5801, zatímco tato byla přítomna jen u 15 % kontrolní skupiny (22). Z toho, že 15 % HLA-B*5801 pozitivních pacientů tolerovalo allopurinol bez komplikací, je zřejmé, že přítomnost této alely je nutná, ale nikoliv postačující pro rozvoj přecitlivělosti. Další vlivy, jako jsou virové infekce, renální insuficience, byly navrženy jako další rizikové faktory. Studie u bělochů nicméně tuto vazbu nepotvrdily, jen kolem jedné poloviny pacientů se závažnou kožní toxicitou mělo přítomnu alelu B*5801 (23). Stejně jako u karbamazepinu je možné, že kauzální alela je ve skutečnosti jiná, případně hrají větší roli faktory prostředí.

České SPC v současné době genetická vyšetření nezmiňuje, ale v červenci tohoto roku vydala pracovní skupina pro farmakogilanci Evropské lékové agentury (PhVWP EMA) doporučení, aby SPC a příbalové informace léčivých přípravků s obsahem allopurinolu byly rozšířeny o následující text v bodě 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití (překlad autor):

*Byla prokázána vazba mezi alelou HLA-B*5801 a rizikem rozvoje syndromu z přecitlivělosti a SJS/TEN způsobeného allopurinolem. Četnost alely HLA-B*5801 se významně liší mezi etnickými populacemi, až 20 % u čínské populace Chan, kolem 12 % u Korejské populace a 1–2 % u populace Japonského či Evropského původu. Přínos genotypizace jako screeningového nástroje k rozhodování o léčbě allopurinolem nebyl stanoven. Pokud je pacient známým nosičem HLA-B*5801, může být léčba zvažena, pokud přínos převažuje nad rizikem, v takovém případě je nutné pečlivé sledování stran rozvoje SJS/TEN a pacient by měl být poučen o nutnosti vysadit léčbu při prvním objevení se příznaků (24).*

Lumirakoxib

Lumirakoxib je COX-2 selektivní inhibitor vyvinutý firmou Novartis, původně uvedený na trh v roce 2006 pod názvem Prexige. Lumirakoxib je strukturou odlišný od ostatních COX-2 selektivních NSA, jedná se o analog diklofenaku (jeden atom chloru nahrazen fluorem a v molekule je přítomna jedna methyl skupina navíc). Lumirakoxib byl stažen z trhu hned následující rok z důvodů hlášených polékových poškození jater, včetně případů jaterního selhání, někdy i fatálního.

V roce 2010 byla publikována v časopise Nature Genetics genetická *post hoc* analýza firmy TARGET provedená firmou Novartis, která identifikovala nosičství alely HLA-DQA1*0102 jako rizikový faktor pro poškození jater způsobené lumirakoxibem (25). Senzitivita a specifita tohoto markeru rostly spolu s hladinou jaterních enzymů použitou jako cut-off pro jaterní poškození (tabulka 2).

U pacientů bez přítomnosti této alely bylo riziko jaterního poškození na úrovni užívání 3x 800 mg ibuprofenu denně.

Přibližně jedna třetina populace má přítomnu alespoň jednu alelu HLA-DQA1*0102 a u necelých 6 % z nich by se očekával výskyt jaterních NÚ. To znamená, že ze 100 genotypizovaných by bylo 34 vyloučeno z léčby, aby se zabránilo 2 reakcím. Vzhledem k vysoké prevalenci NÚ je zde počet vyšetřených k zabránění jedné reakce poměrně

nízký, nicméně vysoká prevalence alely v populaci znamená, že by tak byla z léčby vyloučena významná část populace, u které by k reakci nedošlo (94 % všech pacientů s pozitivním testem na HLA-DQA1*0102 by lék tolerovalo).

Na základě tohoto zjištění požádala společnost Novartis Evropskou lékovou agenturu (EMA) o novou registraci lumirakoxibu, tentokrát pod názvem Joicela, s omezením předpisu na pacienty bez nosičství HLA-DQA1*0102. Nová registrace v SPC předpokládala povinné genetické vyšetření před zahájením léčby a jednalo by se tak o první lék na našem trhu, jehož předpis by byl vázán na vyšetření genetického markeru sloužícího k prevenci imunologicky podmíněných nežádoucích účinků. V roce 2011 však společnost Novartis žádost o registraci stáhla k doplnění dalších údajů, které EMA vyžadovala (26).

I v případě úspěchu společnosti Novartis při znovuvvedení lumirakoxibu na trh zůstává otázkou, jaké místo na trhu si toto analgetikum najde – má sice unikátní vlastnosti ve skupině COX-2 inhibitorů, ale nutnost genetického vyšetření spojená s poměrně velkou částí populace, která by byla vyloučena z léčby, jistě bude představovat zásadní překážku jeho širšímu rozšíření na trhu, kde je dostupná řada analgetik, jejichž předpis je méně komplikovaný.

Budoucnost

Výzkum genetických markerů identifikujících pacienty se zvýšeným rizikem idiosynkratických NÚ zprostředkovaných imunitním mechanismem je komplikován řadou faktorů:

- Regulace imunitního systému a jeho reaktivity je velmi komplexní a nelze očekávat, že bude nalezen jeden gen vysvětlující a predikující všechny případy. Je nicméně nutno podotknout, že vliv jednotlivých polymorfizmů je větší, než je tomu například u polygenně podmíněných chorob.
- Studie jsou často malé, což je dáno vzácností některých studovaných projevů, nemají tedy často statistickou sílu rozhodnout o oprav-

Tabulka 2. Senzitivita HLA-DQA1*0102 v závislosti na zvýšení jaterních testů (25)

Limit zvýšení ALT a/nebo AST	Senzitivita (%)	Počet pac. s alespoň jednou alelou HLA-DQA1*0102	Počet genotypovaných pacientů
> 3 × ULN	73,6	103	140
> 5 × ULN	84,1	53	63
> 8 × ULN	91,2	31	34
> 10 × ULN	92,0	23	25
> 15 × ULN	94,1	16	17
> 20 × ULN	100,0	8	8
ULN – horní limit normálního rozmezí			

dovém významu vazby polymorfizmu, tím méně pak hodnotit jeho nákladovou efektivitu. Pro opravdu robustní studie zahrnující dostatečný počet případů je nezbytná mezinárodní spolupráce.

- Panují nejasnosti v klinické klasifikaci nálezů, v různých studiích jsou používána různá diagnostická kritéria. Zde opět může pomoci mezinárodní spolupráce v rámci konsorcií, jako je například iSAE (International Serious Adverse Event Consortium, <http://www.sae-consortium.org/>). Toto konsorcium v loňském roce publikovalo standardy pro diagnostiku a fenotypizaci polékového kožního (27) a hepatálního poškození (28). Není také jasné, zda pozorované NÚ různé závažnosti (makulopapulózní exantém, SJS, Lyellův syndrom) jsou projevy jednoho kontinua, či zda se liší svou patogenezi a mechanismem vzniku. Pomoci mohou i standardizované objektivní testy umožňující potvrzení kauzality bez nutnosti opakovaného systémového podání léku, např. kožní testy či *in vitro* testy.
- Rozdílná incidence identifikovaných genetických markerů v různých populacích dále komplikuje přenos do klinické praxe a znesnadňuje syntézu dat ze studií provedených v různých částech světa. Identifikace korelace mezi přítomností určité alely a NÚ nemusí nutně znamenat kauzální vztah, skutečný efektorový gen může být s identifikovaným markerem vázán ve vazebné nerovnováze. Ani u abakaviru není jasná patofyziologická souvislost prokázána, i když nejnovější data naznačují, že je to opravdu tvorba neoantigenu vazbou metabolitu abakaviru na B*5701, která vede ke vzniku reakce (15, 29).
- Nízká incidence některých idiosynkratických NÚ spojená s nízkou prevalencí identifikované alely může vést k tomu, že i při velmi silné vazbě mezi daným polymorfizmem a NÚ může být rutinní genotypování ekonomicky nepřínosné.
- Určitým rizikem je i spolehlivost vyšetřovacích metod, protože při falešně pozitivním výsledku může být pacient doživotně „ocejchován“ a vyloučen z léčby (v případě některých HLA alel i více léky).
- I při jasně prokázané vazbě a nákladové efektivitě je stále nutné potvrdit přínos pro klinický výsledek léčby. Z uvedených léků má zatím takováto data jen abakavir (15).

Príslibem do budoucna bude větší rozšíření elektronické dokumentace umožňující syntézu větších objemů dat z různých zdrojů, další rozšíření a zpřístupnění moderních vyšetřovacích metod a postupů, např. Genome Wide Association Studies (GWAS). To umožní vyšetřovat rutinně nejen předem vytipované kandidátní geny, ale celé oblasti, v budoucnu případně i celé genomy.

Závěr

Stejně jako většina nových přístupů v medicíně, i farmakogenetika se potýká s nerealistickými očekáváními na jedné straně a určitým odmítáním a skepsí na straně druhé. Jak je však vidět na případě abakaviru a karbamazepinu, studium genetických vloh pro jinak nepředvídatelné potenciálně závažné lékové nežádoucí účinky může přinést reálný benefit pro pacienty a zlepšit klinickou praxi.

Bude záviset na výsledcích koordinované mezinárodní spolupráce a na rozvoji nových diagnostických možností, jak rychle se v praxi dočkáme dalších markerů umožňujících selekci toho správného léku pro správného pacienta s minimalizací rizika těchto kdysi nepředvídatelných nežádoucích účinků.

Podpořeno projektem CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Literatura

1. Vogel F. Moderne probleme der Humangenetik, *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd*, 1959; 12: 52–125.
2. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data, *Ann. Oncol.*, 2001; 12(Suppl 1): 57–62.
3. Slanar O, Chalupná P, Novotný A, et al. Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008; 27(6): 661–665.
4. Marshall A. Genset-Abbott deal heralds pharmacogenomics era, *Nat. Biotechnol.*, 1997; 15(9): 829–830.
5. Slanar O. Farmakogenomika – současnost, budoucnost, perspektiva, *Klin. Farmakol. Farm.*, 2012; 26(3): 126–130.
6. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions, *AAPS J.*, 2006; 8(1): 20–26.
7. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5(4): 309–316.
8. Rawlins TJ. Mechanisms of adverse drug reactions, in Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 1991, Oxford, UK: Oxford University Press, pp. 18–45.
9. Vesell ES, Page JG. Genetic control of drug levels in man: antipyrine, *Science*, 1968; 161(3836): 72–73.
10. Vesell ES, Page JG. Genetic control of dicumarol levels in man, *J. Clin. Invest.*, 1968; 47(12): 2657–2663.
11. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Goldstein DA, Herlong HF. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro, *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305(13): 722–727.
12. van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice, *J Clin Epidemiol*, 1998; 51(8): 703–708.

13. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir, *Clin Ther*, 2001; 23(10): 1603–1614.

14. 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(9308): 727–732.

15. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugins S, Kozlyev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir, *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358(6): 568–579.

16. ViiV Healthcare UK Ltd., SPC přípravku ZIAGEN. EMEA, 20-Dec-2011.

17. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk, *J. Clin. Invest.*, 1988; 82(6): 1826–1832.

18. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine, *J. Immunol.*, 1995; 155(1): 462–472.

19. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome, *Nature*, 2004; 428(6982): 486.

20. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans, *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364(12): 1134–1143.

21. ZENTIVA, a. s., SPC přípravku BISTON. 06-Jun-2012.

22. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005; 102(11): 4134–4139.

23. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome... ethnicity matters, *Pharmacogenomics J.*, 2006; 6(4): 265–268.

24. PhVWP European Medicinal Agency, PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. European Medicinal Agency, 26-Jul-2012.

25. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury, *Nat. Genet.*, 2010; 42(8): 711–714.

26. von Schaper E. Novartis Withdraws Joice Marketing Application in Europe, Bloomberg. [Online]. Available: <http://www.bloomberg.com/news/2011-04-19/novartis-withdraws-joice-marketing-application-in-europe-1.html>. [Accessed: 05-Aug-2012].

27. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2011; 89(6): 896–901.

28. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2011; 89(6): 806–815.

29. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, et al. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity, *Immunity*, 2008; 28(6): 822–832.

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2012

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP
Hněvotínská 3, 772 15 Olomouc
jan.strojil@upol.cz