

Anti-epileptica en overgevoelighedsreacties: geeft de chemische structuur een verklaring?

K.B. Gombert-Handoko ^{a*}, E.P. van Puijenbroek ^b, A.H. Bijl ^b, W.A.J.J. Hermens ^c, J.E.F. Zwart-van Rijkom ^c, Y.A. Hekster ^d en A.C.G. Egberts ^{ae}

^a Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^b Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

^c Ziekenhuisapotheek Noord-Oost-Brabant, 's-Hertogenbosch.

^d Afdeling Klinische Farmacie, UMC St Radboud, Nijmegen.

^e Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Thans werkzaam in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Correspondentie: k.b.gombert-handoko@olvvg.nl.

Kernpunten

- Ongeveer de helft van de anti-epileptica heeft een aromatische ring in zijn chemische structuur. Deze kan door oxidatie worden omgezet in een reactief areenoxide.
- Een aromatische ring in een anti-epilepticum is geassocieerd met diverse overgevoelighedsreacties.
- Bij patiënten die eerder een overgevoelighedsreactie hebben gekregen na gebruik van een aromatisch anti-epilepticum, moeten aromatische anti-epileptica met uiterste voorzichtigheid worden toegepast.

Het gebruik van anti-epileptica kan leiden tot overgevoelighedsreacties die kunnen variëren van relatief milde huidreacties tot ernstige levensbedreigende overgevoelighedsreacties zoals het Stevens-Johnsonsyndroom [1, 2]. Klinische symptomen ontstaan normaliter twee tot acht weken na de start met de anti-epileptica. Overgevoelighedsreacties worden getypeerd als idiosyncratische (type B) reacties: op basis van welke dosis of welk farmacologisch mechanisme deze bijwerking optreedt is onduidelijk. Aangezien overgevoelighedsreacties – zoals het Stevens-Johnsonsyndroom – een fatale afloop kunnen hebben, is veelvuldig onderzoek gedaan naar het achterliggende mechanisme. Tot nu toe heeft men echter geen goede verklaring kunnen vinden.

Een van de bekendste theorieën over het ontstaan van overgevoelighedsreacties door geneesmiddelengebruik in het algemeen is de 'hapteenhypothese' [3]. Deze hypothese gaat uit van de vorming van een eiwit-reactieve verbinding tijdens de metabolisering van het geneesmiddel. Het eiwit-geneesmiddelcomplex reageert als immunogeen complex en activeert de productie van specifieke antilichamen en T-lymfocyten die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de allergische reacties.

Anti-epileptica zijn onderling heel verschillend van chemische structuur. Er zijn echter ook overeenkomsten tussen bepaalde anti-epileptica. Zo bevatten sommige anti-epileptica een aromati-

Abstract

Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: the role of the aromatic ring

Objective

Antiepileptic drugs can cause various 'idiosyncratic' hypersensitivity reactions, i.e. the mechanism by which antiepileptic drugs induce hypersensitivity is unknown. The aim of this study was to assess whether the presence of an aromatic ring as a commonality in chemical structures of antiepileptic drugs can explain symptoms of hypersensitivity.

Methods

Adverse drug reactions between 1985 and 2007 reported to the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb related to antiepileptic drugs as suspected drugs were included. Adverse drug reactions were analysed using a case/non-case design. Cases were defined as those patients with adverse drug reactions involving symptoms of hypersensitivity. Symptoms of hypersensitivity were classified according to the Gell and Coombs classification (type I–IV) and the organ involved. We assessed the strength of the association between aromatic antiepileptic drugs versus non-aromatic antiepileptic drugs and reported hypersensitivity reactions with logistic regression analysis and expressed these as reporting odds ratios (RORs).

Results

In total, 303 cases of hypersensitivity associated with the use of antiepileptic drugs were reported. Aromatic antiepileptic drugs were suspected in 64% of these reports versus 41% of the non-hypersensitivity reports. A significant ROR of 2.15 (CI₉₅ 1.63-2.82) was found for aromatic antiepileptic drugs and all hypersensitivity reactions. Aromatic antiepileptic drugs were significantly associated with type I hypersensitivity reactions (ROR 2.15; CI₉₅ 1.23-3.78) and type IV reactions (ROR 6.06; CI₉₅ 3.41-10.75). Aromatic antiepileptic drugs were also significantly associated with cutaneous hypersensitivity reactions (ROR 5.81; CI₉₅ 3.38-9.99).

Conclusion

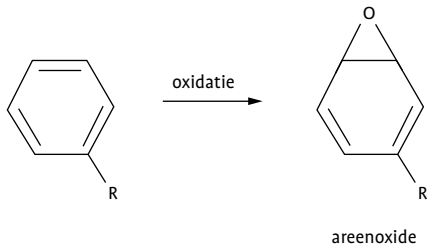
This study confirms that the presence of an aromatic ring as a common feature in chemical structures of antiepileptic drugs partly explains apparent 'idiosyncratic' hypersensitivity reactions.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(3):38-41

Dit artikel is een verkorte vertaling van: Handoko KB, van Puijenbroek EP, Bijl AH, Hermens WA, Zwart-van Rijkom JE, Hekster YA, Egberts TC. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: the role of the aromatic ring. Drug Saf. 2008;31(8):695-702.

Figuur 1

Mogelijke metabolische route voor de productie van toxische metabolieten van aromatische anti-epileptica



sche ring en andere niet. In in-vitro-onderzoek is aangetoond dat de aromatische ring in deze anti-epileptica door oxidatie kan worden omgezet in een reactief areenoxide (figuur 1), dat mogelijk kan leiden tot een overgevoeligheidsreactie [4].

Het doel van dit onderzoek was te bestuderen of het gebruik van anti-epileptica met een aromatische ring in hun chemische structuur geassocieerd is met een hogere kans op overgevoeligheidsreacties.

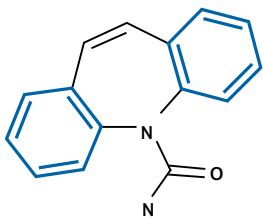
Methoden

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verzamelt en analyseert meldingen van bijwerkingen, die door zorgverleners, patiënten en registratiehouders worden doorgegeven. Doel van het Lareb is bijwerkingen te detecteren, op te slaan en te analyseren opdat een

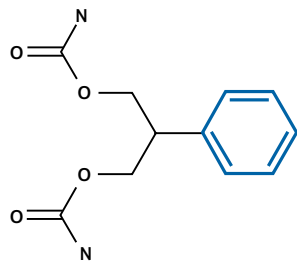
Figuur 2

Aromatische en niet-aromatische anti-epileptica (aromatische ring in blauw)

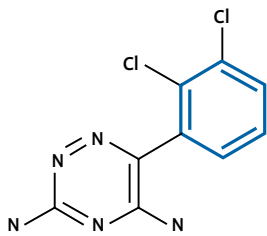
aromatische anti-epileptica



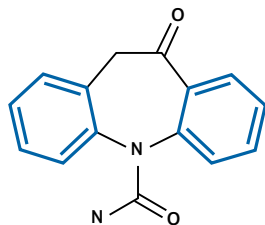
carbamazepine



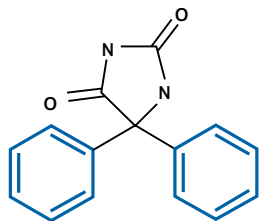
felbamaat



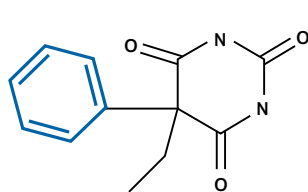
lamotrigine



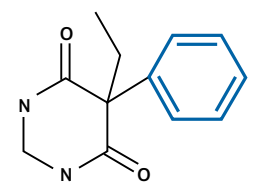
oxcarbazepine



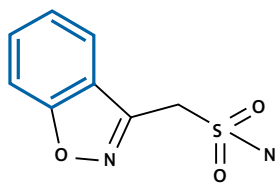
fenytoïne



fenobarbital

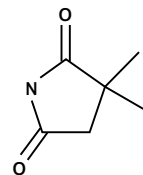


primidon

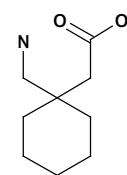


zonisamide

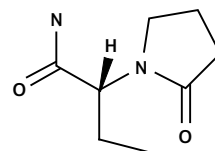
niet-aromatische anti-epileptica



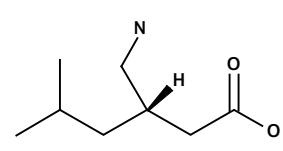
ethosuximide



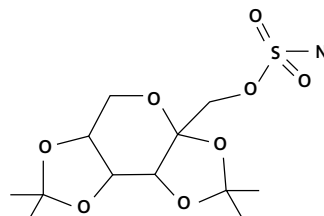
gabapentine



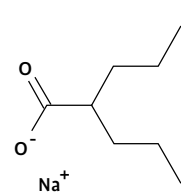
levetiracetam



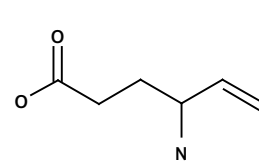
pregabaline



topiramaat



valproaat



vigabatrine

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken**

Kenmerk	Patiënten met overgevoelighedsreacties (n = 293)	Patiënten zonder overgevoelighedsreacties (n = 1300)	p-waarde
Vrouwelijk geslacht, n (%)	180 (61)	779 (60)	0,663 □
Gemiddelde leeftijd (jaar) ± SD	44,4 ± 22,1	46,1 ± 21,1	0,228 ◇
Melder			0,074 □
• arts of apotheker, n (%)	281 (96)	1210 (93)	
• patiënt, n (%)	12 (4)	90 (7)	
Rapportagejaar (bereik)	1986-2006	1987-2006	
• gemiddelde ± SD	2000 ± 5	2002 ± 4	<0,001 △

□ chikwadraat

◇ student-t-test

△ mann-whitneytest

bijdrage geleverd kan worden aan veilig en rationeel gebruik van geneesmiddelen. Jaarlijks ontvangt het Lareb ruim 6000 meldingen, waarvan 20% ernstige meldingen betreft. De bijwerkingen worden op vrijwillige basis gerapporteerd en behelzen klinisch relevante informatie over patiënt, bijwerking, verdacht geneesmiddel, comedatiegebruik, jaar van rapportage en melder. Elk rapport wordt beoordeeld door een gekwalificeerd persoon (arts of apotheker) en gecodeerd volgens internationale afspraken van de Medical Dictionary for Regulatory Activities [5].

In dit onderzoek zijn alle bijwerkingen geïnccludeerd waarvan een anti-epilepticum verdacht werd de oorzaak te zijn en die tussen januari 1985 en januari 2007 zijn gerapporteerd. Vervolgens zijn ze onafhankelijk door twee deskundigen (coauteurs EP en AB) geclassificeerd op overgevoelighedsreactie ja/nee en zo ja welke classificatie volgens Gell en Coombs (typen I t/m IV). Wanneer tussen de beoordelingen discrepanties optraden, is hierover gediscussieerd tot consensus werd bereikt. Daarnaast zijn de overgevoelighedsreacties ingedeeld op orgaaniveau: dermatologisch, hepatisch, pulmonaal en hematologisch.

De gegevens zijn geanalyseerd middels een case-non-case-opzet, waarbij een case gedefinieerd was als een patiënt met een melding van overgevoelighedsreactie gerelateerd aan anti-epilepticumgebruik. Als meerdere anti-epileptica verdacht waren, zijn ze geïnccludeerd als meerdere cases. De anti-epileptica zijn onderverdeeld in aromatisch en niet-aromatisch, afhankelijk van hun chemische structuur (figuur 2). De chikwadraat, de student-t-test of de mann-whitneytest zijn gebruikt om cases en non-cases met elkaar te vergelijken. De associatie tussen de verschillende types overgevoelighedsreacties en aromatische versus niet-aromatische anti-epileptica is uitgedrukt als een *reporting odds ratio* (ROR). De ROR's zijn berekend met logistische regressieanalyse en gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, rapportagejaar en melder met een puntschatting en bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95).

Resultaten

In totaal zijn 1692 cases en non-cases geïnccludeerd van bijwerkingen

waarbij anti-epileptica verdacht waren. Dit aantal betrof 1593 patiënten (bij sommige patiënten hoorden meerdere bijwerkingen). Van deze patiënten hadden 293 overgevoelighedsreacties en 1300 andere bijwerkingen dan overgevoelighedsreacties. Significante verschillen zijn niet gezien in leeftijd, geslacht of melder ($p < 0,05$) tussen de meldingen die wel en die geen overgevoelighedsreacties betroffen. Wel is een significant verschil in rapportagejaar gezien (tabel 1).

Er zijn 303 cases van overgevoelighedsreactie gemeld. Aromatische anti-epileptica waren verdacht in 64% van deze gevallen (195/303). Bij de non-cases, de niet-overgevoelighedsreacties, waren aromatische anti-epileptica verdacht in 41% van de gevallen. De aanwezigheid van een aromatische ring in de chemische structuur van een anti-epilepticum was geassocieerd met overgevoelighedsreacties (gecorrigeerde ROR 2,15; BI95 1,63-2,82). De reacties typen I en IV waren geassocieerd met aromatische anti-epileptica (ROR 2,15; BI95 1,23-3,78 en ROR 6,06; BI95 3,41-10,75). Dermatologische overgevoelighedsreacties zijn gezien in 40% van de cases (121/303). Het gebruik van aromatische anti-epileptica was significant geassocieerd met dermatologische overgevoelighedsreacties (ROR 5,81; BI95 3,38-9,99). Een significante associatie tussen gebruik van aromatische anti-epileptica en hematologische, hepatische of pulmonaire overgevoelighedsreacties is niet gevonden (tabel 2).

Beschouwing

In dit onderzoek is aangetoond dat de aanwezigheid van een aromatische ring in de chemische structuur van een anti-epilepticum geassocieerd is met bepaalde typen overgevoelighedsreacties. Deze associatie was het sterkst met type IV en dermatologische overgevoelighedsreacties.

In het algemeen wordt beweerd dat kleine moleculen (<1 kDa) niet direct overgevoelighedsreacties kunnen bewerkstelligen. De meeste geneesmiddelen, en ook de anti-epileptica, vallen in deze categorie. Daarom is niet onwaarschijnlijk dat bij middelen die erom bekend staan overgevoelighedsreacties te veroorzaken, een reactief intermediair gevormd wordt, wat de aanleiding kan zijn tot een overgevoelighedsreactie. Een anti-epilepticum dat een aromaat

Tabel 2
Associatie van aromatische versus niet-aromatische anti-epileptica en type overgevoeligheidsreactie

Overgevoeligheidsreactie	Aromatisch [n (%)]	Niet-aromatisch [n (%)]	ROR (BI95) ruw	gecorrigeerd [□]
Totaal	195 (100)	108 (100)	2,56 (1,98-3,32)	2,15 (1,63-2,82)
Allergische reacties: Gell and Coombs classificatie				
Type I	40 (21)	22 (20)	2,45 (1,32-3,82)	2,15 (1,23-3,78)
Type II	42 (22)	52 (48)	0,97 (0,64-1,47)	0,93 (0,61-1,45)
Type III	17 (9)	19 (18)	1,08 (0,56-2,08)	1,17 (0,58-2,36)
Type IV	96 (49)	15 (14)	8,64 (4,97-15,01)	6,06 (3,41-10,75)
Allergische reacties: orgaanclassificatie				
Dermatologisch	104 (53)	17 (16)	8,34 (4,94-14,05)	5,81 (3,38-9,99)
Hepatisch	23 (12)	28 (26)	0,96 (0,56-1,73)	0,96 (0,53-1,74)
Hematologisch	18 (9)	23 (21)	0,94 (0,50-1,75)	0,86 (0,45-1,66)
Pulmonaal	2 (10)	5 (5)	0,48 (0,09-2,48)	0,56 (0,10-3,24)

[□] gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, melder en rapportagejaar
 ROR = reporting odds ratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

bevat heeft de mogelijkheid een reactief arenoxide te vormen (figuur 1). Dit is aangetoond in diverse in-vivo- en in-vitro-onderzoeken met fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en lamotrigine [6]. Tevens is uit eerdere rapportages bekend dat kruisovergevoeligheid kan voorkomen tussen de diverse aromatische anti-epileptica. In een van de onderzoeken waarbij een zogenaamde 'rechallenge' is uitgevoerd, is bij 87% van de patiënten kruisovergevoeligheid aangetoond [7].

Arif e.a. [8] toonden aan dat fenytoïne, lamotrigine en carbamazepine (alle behorend tot de aromatische anti-epileptica) vaker geassocieerd waren met een allergische huiduitslag dan levetiracetam, gabapentine en valproaat (alle behorend tot de niet-aromatische anti-epileptica). Bij de heranalyse van de gegevens van Arif e.a. kwamen we uit op een significante oddsratio van 2,18 (BI95 1,80-2,56) tussen aromatische en niet-aromatische anti-epileptica en huiduitslag. Deze bevinding is in overeenstemming met de conclusie die wij uit dit onderzoek trekken.

Recentelijk is tevens een genetische verklaring gevonden voor het optreden van ernstige anti-epileptica-geïnduceerde huidreacties in een Chinese populatie. De mensen in deze populatie met het allel *HLA-B*1502* hadden een significant grotere kans een ernstige overgevoeligheidsreactie te krijgen (oddsratio 17,6) [9]. Indien dit verklaard kan worden in een grotere populatie, kan dit gegeven tezamen met de structuur van het anti-epilepticum een goede voorspelling geven van het optreden van ernstige huidreacties. Een beperking van dit onderzoek is dat niet alle reacties noodzakelijkerwijs overgevoeligheidsreacties waren. In het ene geval is dit duidelijker aan te geven dan in het andere geval en daarom zijn ze allemaal meegenomen. Dit gegeven kan ertoe geleid hebben dat onze resultaten een overschatting van de werkelijkheid zijn. Ten tweede is de rapportage vrijwillig, wat inhoudt dat met onze getallen geen relatieve incidentie kan worden berekend. Bekend is dat van alle ernstige bijwerkingen circa 10% en van de minder

ernstige bijwerkingen 2-4% wordt gemeld. Aangezien wij denken dat van sommige aromatische anti-epileptica bekend is dat ze vaker overgevoeligheid geven – waardoor ze minder vaak gemeld worden – is een onderschatting van de puntschattingen als gevolg van deze beperking waarschijnlijker.

Meer onderzoek, dat gebruikmaakt van grotere databases, en andere onderzoeksopzetten zijn nodig om onze conclusies te bevestigen. Op basis van dit onderzoek bevelen wij aan voorzichtig te zijn bij voorschrijven en afleveren van aromatische anti-epileptica aan patiënten die al eerder een overgevoeligheidsreactie hebben gekregen bij gebruik van een aromatisch anti-epilepticum.

LITERATUUR

- Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-44.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
- Ju C, Uetrecht JP. Mechanism of idiosyncratic drug reactions: reactive metabolite formation, protein binding and the regulation of the immune system. *Curr Drug Metab* 2002;3:367-77.
- Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501.
- van Puijnenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003;26:293-301.
- Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S8-16.
- Klassen BD, Sadler RM. Induction of hypersensitivity to a previously tolerated antiepileptic drug by a second antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:433-5.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-9.
- Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015-8.