

Carbamazepin-Hypersensitivität: Nachweis des Allels HLA-A*31:01

Unter einer Therapie mit dem Antikonvulsivum Carbamazepin können schwere, immunvermittelte Hypersensitivitätsreaktionen auftreten, welche durch eine z.T. schwere Hautreaktion mit oder ohne Fieber, sowie weitere z.T. schwere systemische Symptome gekennzeichnet sind. Zu diesen Hypersensitivitätsreaktionen gehören insbesondere das Stevens-Johnson Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse (heute zusammengefasst als SJS/TEN), sowie das Hypersensitivitätssyndrom (HSS oder DRESS). Diese Reaktionen treten in der Regel in den ersten drei Monaten der Therapie auf. Tritt eine Hypersensitivitätsreaktion auf, ist eine sofortige Absetzung von Carbamazepin indiziert.

Genetische Assoziationsstudien haben gezeigt, dass **Träger der Variante A*31:01 im HLA-A Gen** des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (MHC) ein **erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen** (Exanthem, HSS, SJS/TEN) **unter Carbamazepin** haben. Die Risikovariante HLA-A*31:01 ist in der kaukasischen Bevölkerung relativ häufig (4-5% Trägerfrequenz).

In den Arzneimittelinformationen von Swissmedic wird in kaukasischen Patienten die **Untersuchung des HLA-A*31:01-Status** vor Beginn einer Behandlung mit Carbamazepin **empfohlen**. Da die Risikovariante HLA-A*31:01 weltweit in den meisten Bevölkerungsgruppen häufig ist, ist eine Untersuchung auch in Patienten anderer Herkunft sinnvoll.

Risikovariante HLA-B*15:02

Die Variante B*15:02 im HLA-B Gen ist mit einem stark erhöhten Risiko für **Carbamazepin-induziertes SJS/TEN** assoziiert. Während die Variante HLA-B*15:02 in gewissen asiatischen Populationen relativ häufig vorkommt, ist dieses Allel in der kaukasischen Bevölkerung sehr selten (Allelfrequenz <0.1%). Deswegen ist die **Untersuchung von HLA-B*15:02 in Patienten kaukasischer Herkunft nicht empfohlen**. Die Untersuchung dieses Allels ist lediglich in Patienten mit Herkunft aus asiatischen Ländern, in denen HLA-B*15:02 häufig vorkommt (u.a. China, Indien, Sri Lanka, Malaysia, Vietnam, Philippinen) empfohlen.

Referenzen

Amstutz et al. (2014), *Epilepsia* 55 (4): 496-506.
Phillips et al. (2018), *Clin Pharmacol Ther* 103: 574-81.

Swissmedic Arzneimittelinformationen zu Carbamazepin und Oxcarbazepin

Indikation: Abschätzung des Hypersensitivitätsrisikos vor einer Therapie mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin.

Methode: PCR-SSP aus DNA (extrahiert aus Vollblut)

Molekulargenetischer Nachweis von HLA-A*31:01 mittels PCR-SSP (Polymerase-Kettenreaktion mit Sequenz-spezifischem Priming). Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels PCR eine Amplifikation im *HLA-A* Gen durchgeführt. Durch HLA-A*31-spezifisches Priming wird dabei nur in Trägern eines A*31-Allels die entsprechende Genregion amplifiziert. Die Anwesenheit oder Abwesenheit des allelspezifischen Amplifikats wird mittels Agarose-Gelelektrophorese detektiert.

Mit dem verwendeten Test werden neben HLA-A*31:01 noch weitere HLA-A*31-Allele nachgewiesen, welche jedoch sehr selten sind. Aus diesem Grund kann bei Anwesenheit des allelspezifischen Amplifikats davon ausgegangen werden, dass mindestens eine Kopie des HLA-A*31:01 Allels vorhanden ist. Heterozygote und Homozygote Träger des Allels werden mit dem Test nicht unterschieden.

Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA

Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1mal pro Woche

Testresultat:

- **Positiv:** Das mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-Hypersensitivität assoziierte Allel **HLA-A*31 wurde nachgewiesen**. Bei Trägern dieses Allels sollte von einer Behandlung mit Carbamazepin abgesehen werden, es sei denn, der Nutzen ist eindeutig grösser als das Risiko. Da die chemische Struktur von Oxcarbazepin jener von Carbamazepin ähnlich ist, besteht möglicherweise bei Patienten mit HLA-A*31 auch unter Oxcarbazepin ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen.

- **Negativ:** Das mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-Hypersensitivität assoziierte Allel **HLA-A*31 wurde nicht nachgewiesen**. Ein durch dieses Allel vermitteltes erhöhtes Risiko für Carbamazepin-Hypersensitivität ist somit nicht vorhanden. Das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion kann jedoch auch bei Abwesenheit von HLA-A*31 nicht ausgeschlossen werden.

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Clinical Genomics Lab, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, <http://www.cgl.insel.ch/de/fachbereich-klin-chemie>

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Institutsdirektor und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 632 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch
Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer Fachverantwortlicher Pharmacogenomics, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiadèr@insel.ch