

Koroner Stent Allerjisi

The Coronary Stent Allergy

Mehmet ÜNSEL^a

^aİç Hastalıkları AD,
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet ÜNSEL
İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD,
İzmir, TÜRKİYE
unselmehmet@yahoo.com

ÖZET 2000'li yılların ortalarında ilaçlı stentlerin kullanıma girmesiyle birlikte, çok geç dönemde (1. yıldan sonra) tromboz gelişiminde polimerlerin de sorumlu olabileceği ileri sürülmüş ve stent allerjisi kavramı gündeme gelmiştir. Sonraki dönemlerde az sayıdaki bir yıllık takip süresi olan klinik çalışmalarda bu hipotez çok destek bulamamıştır. Hala stent allerjisinin etyopatogenezi tam olarak aydınlanmamıştır fakat stent teknolojisinde kullanılan inorganik maddeler ve ilaçlar özellikle stentleme sırasında doku bütünlüğü bozulmuş koroner endotelde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Bu makale stent allerjisini ve allerjiden sorumlu olabilecek ajanları tartışmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner tromboz; ilaç-salınımlı stent; stentler; aşırı duyarlılık; polimerler

ABSTRACT The polymers have been implicated in the development of late onset thrombosis (one year after) with the introduction of drug-eluting stents in the middle of the 2000 and thereby the concept of ?stent allergy? emerged. Thereafter this hypothesis could not be substantiated by the few clinical studies with a one-year observation period. Currently the etiopathogenesis of stent allergy could not be elucidated thoroughly, however the inorganic substances and drugs employed in the stent technology might lead to hypersensitivity reactions in the endothelium with disturbed integrity during the stent administration procedure. Herein stent allergy and the possible mechanisms and agents are discussed.

Key Words: Coronary thrombosis; drug-eluting stents; stents; hypersensitivity; polymers

Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2013;6(6):80-3

Koroner stentlerin kullanımı 1990'lı yıllardan itibaren hız kazanmıştır. İlk olarak paslanmaz çelikten üretilen nikel ve molibden içeren metal stentler kullanılmıştır. Metal stentler kullanımı sonrası koroner vasküler hasarlanmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıt yeni intimal proliferasyon ile sonuçlanmış ve yüksek restenoz oranlarına neden olmuştur.¹ Restenoz gelişiminden vasküler endotelial hasar, vasküler düz kas proliferasyonu ve düz kasın vasküler lümene göçü sorumlu tutulmuştur. Metal stentlerdeki yüksek restenoz oranlarını azaltmak için ilaçlı stentler gündeme gelmiştir. Düzkas proliferasyonunu ve göçünü inhibe eden ilaçlar taşıyıcı bir madde (polimer) ile bir araya getirilerek ilaçlı stentler üretilmeye başlanmıştır. Polimerler endotel hasarının kontrollü ve sağlıklı bir şekilde iyileşmesi için ilacın damar yatağına lokal ve yavaş bir şekilde salınmasını sağlar. İlaçlı stentler ile restenoz oranlarında azalma sağlansa da geç dönemde (1. yıldan sonra) ilaçsız stentlere kıyasla koroner tromboz gelişimi artmıştır.²⁻⁵ İlaçlar düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü engelleyerek stent restenozunu azaltırken, endotel doku faktörü ekspresyonunu uyararak endotel proliferasyonunu ve göçünü de engellemiş böylece endotel iyileşmesinin geçikmesine neden olmuştur.⁶

Virmani ve ark. 58 yaşında instabil anjina nedeni ile sirolimuslu stent (Cypher) takıldıktan 18 ay sonra koroner tromboz nedeniyle kaybedilen bir erkek olgu bildirmiştir. Hastanın otopsi ve histolojik incelemesinde; stentli arterde anevrizmal genişleme, miyokard infarktüsüne bağlı miyokardiyal rüptür ve koroner arterin tüm katmanlarında lenfosit ve eozinofilden yoğun aşırı bir inflamasyon saptanmıştır. Stent içermeyen koroner arterlerde ise anlamlı bir inflamatuvar yanıt gözlenmemiştir.⁷ Farb ve ark. ilaçsız metal stent takılan hastalarda koroner stent etrafında makrofajdan yoğun daha az sayıda T lenfosit ve bir kaç B lenfositin olduğu inflamatuvar bir yanıtın varlığını belirlemiş ve restenoz gelişenlerde daha yoğun bir infiltrasyonun olduğunu göstermiştir. Hiç bir vakada eozinofilik inflamasyona rastlanmamıştır.⁸ Kornowski ve ark. ilaçsız metal stent ve sirolimuslu (Cypher) stent takılan domuzlarda 28. ve 90. günde inflamatuvar yanıtları değerlendirmiştir. Stentli koroner arterlerin tamamında lenfosit, makrofaj, dev hücreler, nötrofil ve eozinofilden oluşan inflamatuvar yanıt saptanmış fakat ilaçlı stent takılan koronerde ise eozinofillerin daha belirgin olduğu gösterilmiş. İlaçsız metal stentli domuzlarda inflamasyon 90. günde azalırken, ilaçlı stentlerde ise inflamasyon artmıştır.⁹ Virmani ve ark. yukarıda tanımlanmış olduğu vakayı polimer allerjisine bağlı geç koroner trombüs olarak kabul etmiştir. Sirolimusun 60. günden sonra stentte saptanamaması ve immünsüpresif etkilerinden dolayı stent allerjisinden sorumlu tutulmamıştır. Araştırmacılar ilaçsız stentlerin restenozdan sorumlu olsa da tromboz gelişiminden sorumlu olamayacağını ileri sürmüştür.⁷ Daha sonraları (2003-2004) ilaçlı stentlere (paklitaksel^{Taxus} veya sirolimus^{Cypher}) bağlı aşırı duyarlılık geliştiği düşünülen 17 olgu bildirilmiştir.¹⁰ Bu olgular kesin veya yüksek olasılık olarak 2 gruba ayrılmış. Koroner biyopside eozinofilik inflamasyonu olanlar kesin, allerjiye yol açan diğer nedenler dışlandıktan sonra en az 2 hafta süren allerjik reaksiyonu olanlar ise yüksek olasılık olarak sınıflandırılmış. Kesin tanı 4 olgu stent trombozu nedeni ile hayatını kaybetmiş. Bu olguların 3'ü Cypher Stent'li iken, 1'i Taxus Stent'liymiş. Bu olguların sadece bir tanesinde Cypher Stent takıldıktan 21 gün sonra ürtikeryal olmayan eritem gelişmiş ve 3 hafta sürmüş fakat koroner tromboz 18. ayda gelişmiş. Diğer 3 olguda ise sistemik bulguya rastlanmamış. Yüksek olasılıklı 13 hastanın 12 sinde ürtikeryal olmayan eritem ve/veya ürtiker rapor edilmiş fakat yapılan tedaviler, bu tedavilere alınan yanıtlar ve semptomların ne kadar süre devam ettiği rapor edilmemiştir.¹⁰

Stent restenozunu azaltmak için daha ince stentlerin yapılması gündeme gelmiştir. İlk yıllarda yapılan paslanmaz çelik stentler nikel ve molibdenen yapılırken ,

sonraki yıllarda üretilmeye başlayan ince stentler ise kobalt-krom karışımı veya nikel-titanyum karışımından yapılmıştır.¹¹

Kalıcı polimerlerin allerjik inflamasyondan sorumlu tutulmasından sonra biyo-uyumlu veya eriyebilen polimerler veya polimer içermeyen stentler gündeme gelmiştir. İlk kullanılan kalıcı polimerler; polyethylene-covinylacetate (PEVA), polybutylmethacrylate (PBMA)'dır. Bu polimerler Cypher marka paslanmaz çelikten yapılmış stentlerde kullanılmıştır. Cypher Stent yapımında ilaç olarak ise sirolimus kullanılmıştır. Cypher stent takıldıktan sonra 30 gün içerisinde sirolimusun %80'i tükenir. Diğer paslanmaz çelik stent Taxus yapımında ise polimer olarak poly styrene-b- isobutylene-bstyrene (SIBS) ve ilaç olarak paklitaksel kullanılmıştır. Taxus Stent'te paklitaksel'in %90'u polimer içinde kalmaya devam eder. Eriyebilen polimer stentler yapımında polylactides (PLA) ve biyoyumlu stent yapımında phosphorylcholine kullanılmıştır.¹¹

İlaçlı stentlerde kullanılan sirolimusun ve paklitakselin endotel üzerine olumsuz etkileri nedeni ile toksitesi daha az olan zotarilimus, everolimus, biolimus, takrolimus kullanılmaya başlanmıştır.¹¹

Stent teknolojisindeki ilerlemeler koroner restenoz oranlarını azaltmıştır fakat polimer içermeyen ilaçlı stentler ile polimer içeren ilaçlı stentler arasında 1 yıllık izlem sonucunda stent trombozu gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.^{12,13} İlk vakada çok geç dönemde (1. yıldan sonra) gelişen stent trombozundan polimerler sorumlu tutulsa dahi, daha sonra bildirilen kesin stent allerjili 4 vakanın 2'sinde 18. ayda diğerlerinde 4. ve 5. ayda stent trombozu gelişmiştir.^{7,10}

Stent allerjisinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar stent allerjisinden daha çok polimerler suçlansa da daha sonra yapılan klinik çalışmalar polimerlerin stent trombozuna eğilim yarattığı görüşünü desteklememiştir.^{12,13} Stent allerjisi tanısını klinik olarak ortaya koymak çok mümkün gibi durmamaktadır. Daha önce tanımlanmış yüksek olasılıklı stent allerjisi olarak kabul edilmiş 13 hastanın klinik verileri yetersiz olduğu için stent allerjisi olan hastaların klinik bulguları hakkında çıkarım yapılamaz. Stentlerin stent gövdesi , polimerler ve ilaçlardan oluştuğu göz önüne alınırsa bunların her biri teorik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Stent öncesi ve sonrası verilen tiklopidin, klopidogrol, asetil salisilik asit gibi anti-trombosit ilaçlar ve anjitenin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjitenin II reseptör blokerleri tabloyu daha karışık hale getirebilir.

Stent gövdeleri, nikel, molibden, kobalt-krom veya nikel-titanyum karışımından yapılır. Bu metaller tip IV aşırı duyarlılık mekanizmasıyla eritem zemininde vezikül oluşumu ile seyreden deriden kabarık kaşıntılı egzematöz lezyonlar ile seyreden allerjik kontakt dermatit'e neden olabilir. Avrupada genel toplumda allerjik kontakt dermatit prevalansı ortalama %20'dir ve kadınlarda 2 kat daha yüksek sıklıkta rastlanır. Hastaların 1/3'ünde meslek hastalığı olarak karşımıza çıkar. Metal işçileri, sağlık çalışanları, gıda endüstrisinde çalışanlar, temizlik personelleri, inşaat işçileri, boya işçileri ve ressamlar kontakt dermatit gelişimi açısından riskli meslek gruplarıdır.¹⁴ Nikel, kobalt ve krom en yaygın metalik allerjenlerdir. Khamati ve ark'nın çalışmasında 1137 allerjik kontakt dermatit tanılı hastanın %20'sinde nikel, %8'inde kobalt, %6,2'sinde krom allerjisi saptanmıştır.¹⁵ Bu metallerinden zengin gıda ve ilaçların oral alımı veya dental materyallerin kullanımı veya solunum yolu ile inhalasyonu önceden duyarlanmış bireylerde sistemik kontakt dermatit gelişimine yol açabilir. Sistemik kontakt dermatitte; deride gluteal, anogenital, fleksural alanlar ve göz kapakları olmak üzere yaygın egzema ve kaşıntı gelişir.¹⁶

Bu bilgiler ışığında söz konusu metallerden yapılmış koroner stentlerin lokal veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabileceği aşıkardır. Lokal reaksiyonlar endotel hasarına veya iyileşmenin gecikmesine ve bununla paralel olarak koroner tromboza yol açabilir. Eğer birey bu metallere önceden duyarlanmış ise stent takıldıktan sonra akut veya subakut dönemde koroner tromboz geçirebilir gibi durmaktadır. Hasta stent takıldıktan sonra duyarlanır ise subakut veya kronik dönemde tromboz geliştirebilir. Eğer sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir ise yukarıda bahsedildiği gibi yaygın egzematöz deri lezyonları gelişir. Lokal ve sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bir arada da görülebilir. Lokal reaksiyonlar stent sonrası gelişen akut koroner sendrom, kalp krizi ve buna bağlı ölümlerden sorumlu olabilir.

İlk ilaçlı metalik stent üretiminde kullanılan polimerler (polybutylmethacrylate) metakrilat içerir. Metakrilat diş hekimliğinde kullanılan bir katkı maddesidir. Bu maddeden yapılmış malzemeler Bazı hastalarda tip IV aşırı duyarlılık mekanizmasıyla oral mukozada erozyona yol açabilir.¹⁷ Aynı mekanizma ile metakrilat içeren polimerler de metal allerjenlerde olduğu gibi koroner arter endotel yapısını bozarak veya iyileşmesini geciktirerek akut, subakut ve kronik dönemde tromboza

yol açabilir. Kesin stent allerjisi olduğu rapor edilen 5 olgunun 4'ünde de metakrilat içeren Cypher marka stent kullanılmıştır.^{7,10}

Stentlerde kullanılan ilaçlar da teorik olarak lokalize veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ilaçlar immünsüpresif etkilerinden dolayı ve belirli hasta grublarında (atopik dermatit, kanser olguları) kullanıldığı için hastaların önceden duyarlanma olasılığı düşüktür. Literatürler incelendiğinde bu ilaçlara ilişkin allerjik reaksiyon bildiren az sayıda klinik çalışma ve olgu sunumlarına rastlamak mümkündür. Sirolimus'a bağlı anjioödem ve vaskülit, evrolimus'a bağlı anjioödem, takrolimusa bağlı ürtiker, paklitaksel'e bağlı anafilaksi ve fiks ilaç erüpsiyonu bildirilmiştir.¹⁸⁻²³ İlaçlar stentte kalış sürelerine göre klinik bulgu verir. İlaç allerjisi lokal veya sistemik olabilir. Lokal olarak endotel hasarına veya iyileşmenin gecikmesine dolayısıyla anjina ve kalp krizine neden olabilir. Sistemik reaksiyonlar ürtiker, anjioödem, anafilaksi ve deri döküntüsüyle karşımıza çıkabilir. Klinik bulgular birey önceden duyarlanmış ise akut dönemde, stent takıldıktan sonra duyarlanırsa subakut veya kronik dönemde gelişir.

Metal ve polimerlere bağlı stent allerjisi deri yama testi ile kolaylıkla ortaya konabilir. Metakrilat ve metallerin standart yama testi kitleri mevcuttur. Yama testi ile bireyin bu maddelere allerjisi olup olmadığını belirlemek mümkündür. İlaç allerjisini belirleyen standart bir tanı yöntemi yoktur. Sıvı formdaki ilaçlar ile deri prik testi yapılabilir fakat bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Tabletler ile deri testleri yapılamaz. İster parenteral, ister oral formda olsun ilaç allerjisinin kesin tanısı için provokasyon testlerine ihtiyaç duyulur. Provokasyon testinde gereken tedbirler alındıktan sonra düşük dozlarla başlamak kaydıyla artan dozlarda ilaç hastalara verilerek gelişen semptom ve bulgular kaydedilir. Anafilaksi, Steven-Johnson Sendromu gibi ciddi deri bulguları gelişen hastalarda provokasyon testleri ve allerji testleri yapılamaz.

Özetle stent allerjisi etiyopatogenezi tam olarak aydınlanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında kalıcı polimerler ve metaller büyük oranda tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu üzerinden stent allerjisine neden olabilir. Biyo-uyumlu veya eriyebilen polimer ve stentlerin kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı koroner tromboz riski azaltılabilir. Metallerin ve polimerlerin koroner tromboz etkileri üzerine etkilerini anlamak için iyi planlanmış klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
4. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1020-9.
5. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.
6. Steffel J, Tanner FC. Biological effects of drug-eluting stents in the coronary circulation. *Herz* 2007;32(4):268-73.
7. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109(6):701-5.
8. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105(25):2974-80.
9. Kornowski R, Hong MK, Virmani R, Jones R, Vodovotz Y, Leon MB. Granulomatous 'foreign body reactions' contribute to exaggerated in-stent restenosis. *Coron Artery Dis* 1999;10(1):9-14.
10. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):175-81.
11. Sternberg K, Grabow N, Petersen S, Weitschies W, Harder C, Ince H, et al. Advances in coronary stent technology--active drug-loaded stent surfaces for prevention of restenosis and improvement of biocompatibility. *Curr Pharm Biotechnol* 2013;14(1):76-90.
12. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Investigators. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009;30(20):2441-9.
13. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting Versus Zotarolimus- Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation* 2011;124(5):624-32.
14. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JH, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. *Cell Mol Life Sci* 2012;69(5):763-81.
15. Khatami A, Nassiri-Kashani M, Gorouhi F, Babakoochi S, Kazerouni-Timsar A, Davari P, et al. Allergic contact dermatitis to metal allergens in Iran. *Int J Dermatol* 2013 Mar 14. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05623.x.
16. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol Res Pract* 2012;2012:749561.
17. Kirshen C, Pratt M. Dental allergic contact dermatitis: an interesting case series and review of the literature. *Dermatitis* 2012;23(5):222-6.
18. Mahé E, Morelon E, Lechaton S, Kreis H, de Prost Y, Bodemer C. Angioedema in renal transplant recipients on sirolimus. *Dermatology* 2007;214(3):205-9.
19. Hardinger KL, Cornelius LA, Trulock EP 3rd, Brennan DC. Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis. *Transplantation* 2002;74(5):739-43.
20. Mackenzie M, Wood LA. Lingual angioedema associated with everolimus. *Acta Oncol* 2010;49(1):107-9.
21. Kamata Y, Iwamoto M, Minota S. Treatment of rheumatoid arthritis with tacrolimus: tacrolimus-induced urticaria. *J Clin Rheumatol* 2009;15(4):213.
22. Prieto García A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):170-1.
23. Baykal C, Erkek E, Tutar E, Yüce K, Ayhan A. Cutaneous fixed drug eruption to paclitaxel; a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):190-1.