

# Bölüm 3

## ASETİLSALİSİLİK ASİT DIŐI ANTI-AGREGAN HİPERSENSİTİVİTESİ

Alper Tuna GÜVEN<sup>1</sup>

### GİRİŐ

Ateroskleroz, koroner ve serebral dahil olmak üzere tüm arteriyel yatakları ilgilendiren ve şehirleşmiş bölgelerde ölümün en önde gelen nedenlerinden biri olan bir hastalık sürecidir. Aterosklerozdaki ortak patofizyolojik yolak, arteriyel duvardaki lipid yüklü inflamatuvar plakların erozyon veya parçalanmalarını takiben gelişen tromboz ve sonuç olarak arteriyel lümenin daralması veya tıkanmasıdır. Farklı etkinliklerdeki oral ve intravenöz anti-agregan tedaviler tekli veya ikili kullanımları ile akut ve kronik aterotrombotik hastalıkların yönetiminde temel oluşturmaktadır. İlk keşfedilen ve gerek tek başına gerekse diğer anti-agreganlarla kombine edilerek kullanılan temel anti-agregan tedavi olan asetilsalisilik asit (ASA), siklooksijenaz enzimini non-selektif ve geri dönüşsüz olarak inhibe ederek potent bir platelet aktivatörü olan tromboksan A2 sentezini bloke eden ve anti-agregan etkinlik sağlayan bir ilaçtır (1). ASA'dan daha sonra keşfedilen, birbirlerinden farklı etki ve yan etki profillerine sahip diğer anti-agreganlar ise tek başına kullanılabildikleri gibi ASA'nın yanında ikinci anti-agregan olarak da kullanılabiliirler (2). Tablo 1'de ASA dışındaki anti-agreganlar etki mekanizmaları ve kullanım yolları ile birlikte gösterilmiştir. ASA dışında çok sayıda ve farklı yapılarda anti-agregan bulunması, bu ajanlara ait farklı mekanizmalar ile gelişen çok sayıda alerjik hipersensitive reaksiyonu olduğu anlamına gelmektedir. Bu bölümde ASA dışındaki anti-agreganlara ait alerjik hipersensitivite reaksiyonları kapsamlı biçimde incelenecektir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Beypazarı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, alper.tuna.guven@gmail.com

## Tirofiban ve Eptifibatid Hipersensitivitesi

Absiksimabdan farklı yapıdaki tirofiban ve eptifibatid, ligand-mimetik ajanlar olup glikoprotein 2b/3a'ya bağlanarak fibrinojenin bağlanmasını bloke ederler. Tirofiban ve eptifibatid, monoklonal antikor yapıdaki absiksimabdan farklı yapıya sahip olsalar da tıpkı absiksimab gibi ve benzer sıklıkla immün trombositopeniye neden olabilmektedirler (35). Çalışmalar trombositopeni gelişmesinde absiksimaba benzer şekilde antikor aracılı yanıtın ön planda olduğunu göstermektedir (45,46). Tirofiban ve eptifibatid ilişkili trombositopeninin erken tanı ve tedavisi için absiksimaba benzer şekilde ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasında yakın platelet sayım takibi yapılmalıdır. Trombositopeni saptanması durumunda ilaç infüzyonu kesilmelidir. Absiksimabın plateletler üzerindeki uzun süren etkisinin aksine tirofiban ve eptifibatid, infüzyonlarının kesilmesini takip eden saatler içerisinde dolaşımdan temizlendiklerinden, trombositopeni ve buna bağlı kanama riski de absiksimaba göre daha düşüktür (40).

## Sonuç

ASA harici farklı grup ve yapılarıdaki anti-agregan ilaçların hipersensitiviteleri, klinik pratiğinde bu ilaçları kullanan hekimlerin hem tanısal hem de tedavisel aşinalıklarını gerektirir. Klopidoğrelin uzun süreli ve yaygın kullanımı, hipersensitivitesine dair kapsamlı bir literatür oluşmasını sağlamıştır. Öte yandan diğer P2Y<sub>12</sub> inhibitörlerinin de güncel kılavuzlarca kullanımının desteklenmesi, gelecekte kullanımlarını ve dolayısıyla da hipersensitivite reaksiyonlarının görülme sıklığını arttıracaktır. Bu konularda yapılacak yeni çalışma ve araştırmalar, klinisyenlerin hipersensitivite reaksiyonlarına yönelik farkındalık düzeylerini ve bilgi seviyelerini artıracığı gibi alternatif anti-agregan tedavi yol haritalarının çizilmesine de imkan sunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Majithia A, Bhatt DL. Novel Antiplatelet Therapies for Atherothrombotic Diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019 Apr;39(4):546–557. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310955
2. Gremmel T, Michelson AD, Frelinger III AL, et al. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2018 May 27;2(3):439–449. doi: 10.1002/rth2.12115
3. Beavers CJ, Carris NW, Ruf KM. Management Strategies for Clopidogrel Hypersensitivity. *Drugs*. 2015 Jun;75(9):999–1007. doi: 10.1007/s40265-015-0414-x

4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec;58(24):e44-122. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.007
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-1339. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3
6. Fajt M, Petrov A. Clopidogrel hypersensitivity: a novel multi-day outpatient oral desensitization regimen. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010 Jan;44(1):11-18. doi: 10.1345/aph.1M379
7. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, et al. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Nov;50(21):2039-2043. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.016
8. Cheema AN, Mohammad A, Hong T, et al. Characterization of clopidogrel hypersensitivity reactions and management with oral steroids without clopidogrel discontinuation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Sep;58(14):1445-1454. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.040
9. Campbell KL, Cohn JR, Fischman DL, et al. Management of clopidogrel hypersensitivity without drug interruption. *The American journal of cardiology*. 2011 Mar;107(6):812-816. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.002
10. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: a case series. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005 Aug;65(4):525-527. doi: 10.1002/ccd.20433
11. Lee-Wong M, Gadhvi D, Resnick D. Clopidogrel desensitization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 96(5), 756-757 doi: 10.1016/S1081-1206(10)61080-0
12. Oppedijk B, Odekerken DAM, van der Wildt JJ, et al. Rapid oral desensitisation procedure in clopidogrel hypersensitivity. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2008;16(1):21-23. doi: 10.1007/BF03086112
13. Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *The Journal of invasive cardiology*. 2006 Jul;18(7):341-344.
14. Lee S-W, Park S-W, Hong M-K, et al. Comparison of cilostazol and clopidogrel after successful coronary stenting. *The American journal of cardiology*. 2005 Apr;95(7):859-862. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.012
15. Jeon D-S, Yoo K-D, Park C-S, et al. The effect of cilostazol on stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Korean circulation journal*. 2010 Jan;40(1):10-15. doi: 10.4070/kcj.2010.40.1.10
16. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e637S-e668S. doi: 10.1378/chest.11-2306
17. Manchette AM, Drucker AG, Januzzi JJJ. Acute coronary syndrome antiplatelet alternatives in clopidogrel allergy. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):e152-156. doi: 10.1002/phar.1446

18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009 Sep;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
19. Peppard SR, Held-Godgluck BM, Beddingfield R. Use of prasugrel in a patient with clopidogrel hypersensitivity. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011 Oct;45(10):e54.
20. Felix-Getzik E, Sylvia LM. Prasugrel use in a patient allergic to clopidogrel: effect of a drug shortage on selection of dual antiplatelet therapy. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2013 Mar;70(6):511–513. doi: 10.2146/ajhp120529
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov;357(20):2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482
22. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England journal of medicine*. 2012 Oct;367(14):1297–1309. doi: 10.1056/NEJMoa1205512
23. Kaufman MB, Pham T, Parameswaran L, et al. Prasugrel hypersensitivity with respiratory distress and rash. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2016 Jul;73(14):1051–1057. doi: 10.2146/ajhp150327
24. Yang DC, Feldman DN, Kim LK, et al. A strategy of “treating through” a prasugrel-induced rash. Vol. 168, *International journal of cardiology*. Netherlands; 2013. p. 4381–4382. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.051
25. Deshmukh AJ, Pant S, Cook J, et al. Prasugrel-induced rash. Vol. 46, *The Annals of pharmacotherapy*. United States; 2012. p. 1123–1125. doi: 10.1345/aph.1R062
26. Raccach BH, Shalit M, Danenberg HD. Allergic reaction to prasugrel and cross-reactivity with clopidogrel. *International journal of cardiology*. 2012;157(3):e48-e49. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.051
27. Mutnick JL. Desensitization to prasugrel: cardiology’s increased need for allergy consultation. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012;108(2):124-125. doi:10.1016/j.anai.2011.11.005
28. Fernández-Ruiz M, Carbonell-Porrás A, García-Reyne A, et al. Management of a hypersensitivity reaction to thienopyridines: prasugrel-induced fever and hepatitis resolved after switching to clopidogrel. *Revista española de cardiología (English ed.)*. 2012;65(8):773-774. doi:10.1016/j.recesp.2011.11.011
29. Kawasaki-Nagano M, Tamagawa-Mineoka R, Nakae M, et al. Drug eruption due to prasugrel hydrochloride: A case report and mini-review. *The Journal of dermatology*. 2019;46(9):e325-e326. doi:10.1111/1346-8138.14856
30. Siu H, Kaliyadan A, Fischman DL, et al. Use of prasugrel in the setting of clopidogrel hypersensitivity: Case report and systematic review of the literature. *Platelets*. 2016 Dec;27(8):824–827. doi: 10.1080/09537104.2016.1203402
31. Quinn KL, Connelly KA. First report of hypersensitivity to ticagrelor. *The Canadian journal of cardiology*. 2014 Aug;30(8):957.e3-4. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.011
32. Kawall T, Seecheran R, Seecheran V, et al. Suspected Ticagrelor-Induced Bullous Fixed Drug Eruption. *Cureus*. 2021;13(3):e13890. Published 2021 Mar 15. doi:10.7759/cureus.13890

33. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, et al. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation*. 2001;104(8):870-875. doi:10.1161/hc3301.094533
34. Golden T, Ghazala S, Wadea R, et al. Abciximab-induced acute profound thrombocytopenia postpercutaneous coronary intervention. *BMJ case reports*. 2017;2017:bcr2017221182. Published 2017 Jul 14. doi:10.1136/bcr-2017-221182
35. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar AN. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *The American journal of cardiology*. 2006;97(3):426-429. doi:10.1016/j.amjcard.2005.08.066
36. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, et al. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood*. 2002;99(6):2054-2059. doi:10.1182/blood.v99.6.2054
37. Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, et al. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(3):651-661. doi:10.1160/TH09-08-0603.
38. Nurden P, Clofent-Sanchez G, Jais C, et al. Delayed immunologic thrombocytopenia induced by abciximab. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(4):820-828. doi:10.1160/TH04-04-0237
39. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, et al. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2004;2(6):985-992. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00744.x.
40. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest*. 2005;127(2 Suppl):53S-59S. doi:10.1378/chest.127.2\_suppl.53S.
41. Pharand C, Palisaitis DA, Hamel D. Potential anaphylactic shock with abciximab readministration. *Pharmacotherapy*. 2002;22(3):380-383. doi:10.1592/phco.22.5.380.33196
42. Guzzo JA, Nichols TC. Possible anaphylactic reaction to abciximab. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 1999;48(1):71-73. doi:10.1002/(sici)1522-726x(199909)48:1<71::aid-ccd14>3.0.co;2-2
43. Hawkins C, Gatenby P, McGill D. Severe hypotension complicating primary angioplasty: allergy to abciximab. *Allergy*. 2003;58(7):688-689. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00190.x
44. Iakovou Y, Manginas A, Melissari E, et al. Acute profound thrombocytopenia associated with anaphylactic reaction after abciximab therapy during percutaneous coronary angioplasty. *Cardiology*. 2001;95(4):215-216. doi:10.1159/000047375.
45. Dunkley S, Evans S, Gaudry L, et al. Two distinct subgroups of tirofiban-induced thrombocytopenia exist due to drug dependent antibodies that cause platelet activation and increased ischaemic events. *Platelets*. 2005;16(8):462-468. doi:10.1080/09537100500140141.
46. Aster RH, Curtis BR, Bougie DW. Thrombocytopenia resulting from sensitivity to GPIIb-IIIa inhibitors. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004;30(5):569-577. doi:10.1055/s-2004-835677