

Hypersenzitivita na materiál a environmentální zátěž u pacientů s pozdními komplikacemi aktivních implantátů.

Maňoušek J.¹, Andršová I.¹, Vlašínová J.¹, Sepši M.¹, Stejskal V.²,
Kuta J.³, Mazík M.⁴

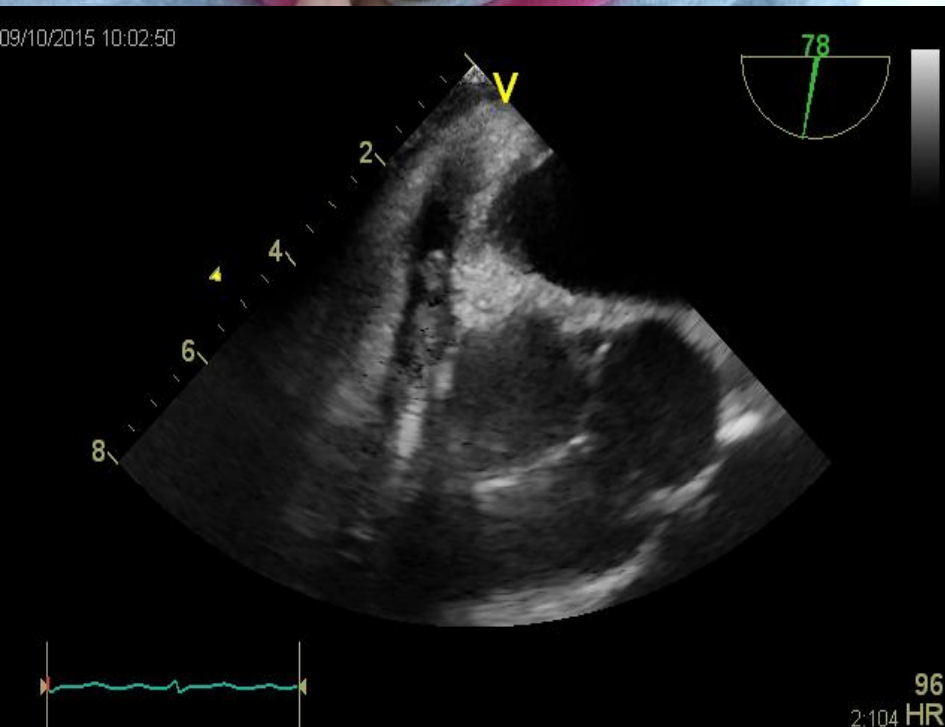
*Interní-kardiologická klinika FN Brno¹,
Wenner Gren Institute, Stockholm University²,
RECETOX Brno³, MCK TM Brno⁴.*



***XIV. České a slovenské sympozium o arytmiích a kardiostimulaci
ČASR, Olomouc, 8.11.2016***

Cíl

- Ověřit, zda u pacientů s pozdními komplikacemi aktivních implantátů (PM a ICD) je přítomna hypersenzitivita na některý z použitých materiálů generátorů /elektrod přístrojů či environmentální zátěž.
- **Hypotéza:** pacienti s pozdními komplikacemi po implantaci PM či ICD budou statisticky významně častěji vykazovat hypersenzitivitu na titanovou slitinu, materiály elektrod či environmentální zátěží než kontrolní skupina.



Soubor

- 24 pac. (20 M, 4 Ž), \bar{x} věk 62,3 roku (31-84 let), pozdní komplikace po implantaci PM či ICD:
 - 10x dekubitus (42 %),
 - 6x absces/infekce kapsy (25 %),
 - 4x fluktuace/serom/sekrece (17 %),
 - 3x IE elektrody (12 %),
 - 1x píštěl (4 %).
- 14 ICD (58,3 %): 12 modelů od 5 výrobců,
- 10 PM (41,7 %): 9 modelů od 6 výrobců.

Kontrolní skupina

- 33 pac. (25 M, 8 Ž), ø věk 64,6 roku (29-85 let), implant. PM či ICD bez pozdní komplikace.
- 17 ICD (51,5 %): 8 modelů od 4 výrobců,
- 16 PM (48,5 %): 8 modelů od 5 výrobců.

Charakteristika	Pacienti (N = 24)	Kontroly (N = 33)	p hodnota
ø věk (let)	62,3 (31-84)	64,6 (29-85)	NS
Pohlaví – muži (%)	20 (83 %)	25 (75 %)	NS
Počet ICD (%)	14 (58 %)	17 (51,5 %)	NS
CRT funkce (%)	10 (41,7 %)	6 (18, 2 %)	NS
ø počet elektrod	2,04 (1-3)	1,79 (1-3)	NS
ø věk 1implantace (let)	53,9 (22-81)	59,9 (28-84)	NS
ø věk komplikace (let)	59,7 (27-84)	NA	NA
ø doba 1implantace- komplikace (let)	5,87 (1-16)	NA	NA
ø doba 1implantace-test (let)	7,87 (1-18)	4,75 (1-14)	0,017
ø počet implantací do testu	2,41 (1-5)	1,27 (1-2)	≤0,01
Pozitivní kultivace (%)	8 (37,5 %)	NA	NA

Přidružené dgg.	Pacienti	Kontroly	p hodnota
∅ EF LK (%)	43,6 (13-71)	47,9 (17-72)	NS
Fibrilace síní	8 (33 %)	15 (45,4 %)	NS
Diabetes mellitus	4 (16,6 %)	9 (27,2 %)	NS
CHRI	7 (29,1 %)	4 (12,1 %)	NS
Alergie	9 (37,5 %)	12 (36,3 %)	NS
Kouření/stopkouření	13 (54 %)	20 (60 %)	NS

Metody

- **Dotazník environmentální zátěže** (zubní sanace, implantáty, stenty, kloubní náhrady, TEP, kouření aj.).
- **XRF spektrální analýza** složení Ti slitin generátorů explantovaných přístrojů – 17 PM (61 %), 11 ICD (39 %) od 8 výrobců (laboratoř MCK TM Brno).
- **Stopová analýza** obsahu kovů v obalech NOVÝCH elektrod (laboratoř RECETOX Brno).
- Zjištění hypersenzitivity na 9 kovů metodou **LTT-MELISA[®]**: Hg, Mn, Mo, Ni, Pt, TiO₂, TiSO₄, Sb, Sn.
- **Statistika**: porovnání kontinuálních proměnných Mann-Whitney U testem, kategoriálních proměnných Fisher exact testem.

Environment. zátěž

Kov	Pacienti (N = 24)	Kontroly (N = 33)	Fisher exact test p hodnota
Ag	24 (100 %)	33 (100 %)	NS
Au	6 (25 %)	9 (27 %)	NS
Cd	13 (54 %)	20 (60 %)	NS
Cr	20 (83,3 %)	24 (72,7 %)	NS
Cu	24 (100 %)	33 (100 %)	NS
Hg	24 (100 %)	33 (100 %)	NS
Ni	20 (83,3 %)	24 (72,7 %)	NS
Pb	13 (54 %)	20 (60 %)	NS
Sn	24 (100 %)	33 (100 %)	NS
Ti	24 (100 %)	33 (100 %)	NS

XRF analýza - přístroje

- **Metodou XRF** (RTG spektrální analýza) analyzováno složení Ti slitiny 28 **EXPLANTOVANÝCH** generátorů od 8 výrobců:
 - 17 PM: 15 modelů od 6 výrobců,
 - 11 ICD: 11 modelů od 5 výrobců.
- Každý přístroj obsahoval ve slitině **minimálně 99,3 % Ti**; (5 přístrojů 100 % Ti).
- **Stopy dalších kovů:** Fe (60,7 %), Ni (42,8%), Sb (17,8 %), Sn (10,8 %), Mn a Mo (7,1 %).

Stopová analýza elektrod

- **Povrchy elektrod:** polyuretan, silikon, silikon-polyuretan.
- Analýza „povrchů“ 6 **NOVÝCH** elektrod od 5 výrobců.

Kov	Co	Cr	Cu	Hg	Mo	Ni	Pt	Sb	Sn	Ti
Povrch	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g	µg/g
Polyuretan	0,0265	0,11	0,12	0,0038	< 0,007	0,059	0,009	< 0,005	4,68	< 0,009
Polyuretan	0,0523	< 0,03	0,15	0,0006	< 0,007	0,467	0,02	< 0,005	7,33	< 0,009
Silikon	0,489	0,63	< 0,4	0,0083	< 0,05	0,588	5	< 0,008	0,05	0,124
Silikon	0,134	0,21	< 0,4	0,0023	< 0,05	0,214	4	< 0,008	< 0,04	0,107
Silikon	0,162	0,27	< 0,4	0,0007	< 0,05	1,19	6	< 0,008	< 0,04	0,129
Silikon-polyuretan	0,006	0,38	0,12	0,0018	< 0,004	0,086	2	< 0,003	3,40	0,036

Hypersenzitivita

- *IV. typ - pozdní/oddálený typ (delayed type hypersensitivity – DTH)*; je zprostředkován specifickými T lymfocyty reaktivních jedinců.
- Nejčastější příčinou je chronická expozice nízkým koncentracím antigenu/haptenu.
- *LTT-MELISA® test (Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay)* – modifikovaný LTT (*lymfocyty transformující test*).
- **Stimulační index – SI:**
 - negativní: $SI < 2,0$
 - slabě pozitivní: $SI 2,0 - 2,9$
 - pozitivní: $SI \geq 3,0$(*cpm – counts per minute*)

LTT-MELISA[®] test

- Stanovení hypersenzitivity na 9 kovů vytipovaných podle dotazníků environmentální zátěže a materiálového složení přístrojů: **Hg, Mn, Mo, Ni, Pt, Sb, Sn, TiO₂, TiSO₄, Sb, Sn.**
- 50ml nesrážlivé krve (EDTA) + 15ml autologního séra od každého pacienta i kontrol (MELISA[®] laboratoř MGD v Ženevě, Švýcarsko).
- Průměry stimulačních indexů (SI) ze 2-3 hodnot pro každý testovaný kov v obou skupinách.
- **Statistika:** srovnání kontinuálních proměnných **Mann-Whitney U testem**, kategoriálních proměnných **Fisher exact testem**.

Hypersenzitivita - výsledky

- Pacienti – reaktivita:

- 0 kovů – 3 pac. (12,5%), 1 kov – 7 pac. (29%) , 2, 3 a 4 kovy – 4 pac. (16,6%), 5 a 6 kovů – 1 pac. (4,1%).
- Hg – 16 pac. (69,5%), Ni – 12 pac. (50%), TiO₂ a Sn - 6 pac. (27%), TiSO₄ - 5 pac. (23%), Sb, Mn, Mo – 3 pac. (15,8%), Pt – 0 pac. (0%).

- Kontroly – reaktivita:

- 0 a 1 kov – 7 pac. (21,2%), 2 kovy – 10 pac. (30,3%), 3 kovy – 5 pac. (15,1%), 4 a 5 kovů – 2 pac. (6%).
- Mn, Ni – 14 pac. (50%), Hg – 9 pac (32%), Sb – 8 pac. (28%), Mo – 5 pac. (15,5%), Pt a TiO₂ – 3 pac. (11%), TiSO₄ – 2 pac. (6,9%), Sn – 1 pac. (3,2%).

Kov	Pacienti (N = 24)	Kontroly (N = 33)	Fisher exact test
	SI ≥ 2	SI ≥ 2	<i>p hodnota</i>
Hg	16 (69,5 %)	9 (32,1 %)	0,022
Mn	3 (13,6 %)	14 (50 %)	0,008
Mo	3 (13 %)	5 (15,6 %)	NS
Ni	12 (50 %)	14 (42,4 %)	NS
Pt	0 (0 %)	3 (11,1 %)	NS
TiO₂	6 (27,2 %)	3 (10,3 %)	NS
TiSO₄	5 (22,7 %)	2 (6,9 %)	NS
Sb	3 (15,8 %)	8 (26,7 %)	NS
Sn	6 (25 %)	1 (3,2 %)	0,035
Alespoň 1 kov SI ≥ 2	21 (89 %)	26 (79 %)	NS

Závěr

- Hypersenzitivní reaktivitu na materiál (kovy) generátorů, elektrod i environmentální zátěž měli pacienti s pozdními komplikacemi PM/ICD i kontrolní skupina (88 % vs. 79 %).
- Významné rozdíly byly zjištěny v reaktivitě na Hg, Sn resp. Mn.
- Tuto reaktivitu lze hodnotit metodou *LTT MELISA*[®].
- Hypersenzitivní reaktivita se ↑ oxidačního stresu a produkcí cytokinů může podílet na rozvoji uvedených pozdních komplikací.



Podpořeno Grantem ČKS 2014-2015.

