

Κλινική Έρευνα

Ταχεία Απευαισθητοποίηση Ασθενών με Αλλεργία στην Ασπιρίνη, που Πρόκειται να Υποβληθούν σε Αγγειοπλαστική

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΥ¹, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ², ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΡΙΝΑΚΟΣ¹, ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΚΑΤΣΑΝΟΣ², ΚΙΜΩΝ ΠΑΠΑΝΙΚΗΤΑΣ¹, ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΠΑΤΣΙΛΙΝΑΚΟΣ¹

¹Καρδιολογικό Τμήμα, Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας, ²Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής «ΚΑΤ»

Λέξεις ευρετηρίου:
Ευαισθησία στην ασπιρίνη, αγγειοπλαστική, απευαισθητοποίηση.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
27 Απριλίου 2010
Ημερ. αποδοχής:
11 Μαΐου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Χρήστου Απόστολος

Αγγυροπόλεως 20
142 31, Ν. Ιωνία, Αθήνα
e-mail: christouapostolos@yahoo.com

Εισαγωγή: Αν και η ασπιρίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής θεραπείας των ασθενών με στεφανιαία νόσο, μια μειοψηφία αυτών εκδηλώνει ευαισθησία στην ασπιρίνη. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός πρωτοκόλλου απευαισθητοποίησης για την ασπιρίνη, σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (stents).

Μέθοδος: Χρησιμοποιήσαμε ένα πρωτόκολλο πρόκλησης – απευαισθητοποίησης, σε 11 ασθενείς (6 άνδρες, μέσης ηλικίας $56 \pm 9,6$ έτη) με αναφερόμενη αλλεργία στην ασπιρίνη, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία με τοποθέτηση stent. Οκτώ είχαν ιστορικό δερματικής ευαισθησίας, μία ασθενής ανέφερε κνίδωση και ρινίτιδα, ενώ ένας ακόμη ασθενής είχε εμφανίσει εκδηλώσεις από το αναπνευστικό με τη μορφή ασθματικής κρίσης, μετά από λήψη ασπιρίνης κατά το παρελθόν. Χορηγήθηκαν 8 διαδοχικές δόσεις ασπιρίνης (0,1, 0,3, 10, 30, 40, 81, 162, 325 mg) σε μεσοδιαστήματα 15-25 min, σε συνολική διάρκεια 2 ωρών και 15 min.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς με ευαισθησία στην ασπιρίνη υποβλήθηκαν με επιτυχία στη θεραπεία απευαισθητοποίησης, χωρίς να εμφανίσουν παρενέργειες και ακολούθως υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Κατά την παρακολούθηση (follow up), οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν χωρίς προβλήματα την αγωγή με ασπιρίνη για χρονικό διάστημα 6 έως 19 μηνών.

Συμπεράσματα: Η ταχεία απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή διαδικασία για τους ασθενείς με αλλεργία στην ασπιρίνη που πρόκειται να υποβληθούν σε παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία με τοποθέτηση stent, προσφέροντας τους την ευκαιρία για την εφαρμογή της βέλτιστης αντιμετώπισης.

Η μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη (ΑΣΟ) μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς ΣΝ μετά από ένα αρχικό στεφανιαίο επεισόδιο, ενώ μειώνει σημαντικά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία.^{1,2} Παρά την πληθώρα των κλινικών δεδομένων για την ισχυρή αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ΑΣΟ στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, η χρήση του στην καθημερινή κλινική πρακτική συνε-

χίζει να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη.^{3,4} Οι περισσότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες της ασπιρίνης, όπως η δυσανεξία από το γαστρεντερικό, είναι συνήθως προβλέψιμες και σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή και τη δοσολογία του φαρμάκου.⁵ Ωστόσο, η ασπιρίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, για τις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφοροι όροι, όπως δυσανεξία στην ασπιρίνη, ιδιοσυγκρασική αντίδραση στην ασπιρίνη,

ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις και ευαισθησία στην ασπιρίνη.⁶

Η αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από την ασπιρίνη (aspirin-exacerbated respiratory disease - AERD) πρόκειται για μια τριάδα που περιλαμβάνει άσθμα, ευαισθησία στην ασπιρίνη και ρινίτιδα - ρινικούς πολύποδες.⁷ Οι δερματικές αντιδράσεις στα μη στεροειδή φλεγμονώδη φάρμακα αφορούν την κνίδωση, η οποία μπορεί να εμφανίζονται χωριστά ή ταυτόχρονα με αγγειοοίδημα. Οι δερματικές αντιδράσεις επίσης έχουν την τάση να εμφανίζονται περισσότερο συχνά στην ενήλικη ζωή, σε νέες γυναίκες, σε αποπικά άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση.⁸⁻¹⁰ Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίζονται μέσα σε λίγα λεπτά από κατάποση ασπιρίνης και χαρακτηρίζονται από υπόταση, οίδημα λάρυγγα, γενικευμένο κνησμό, ταχύπνοια, και διαταραχές συνείδησης.¹¹ Στο γενικό πληθυσμό η επίπτωση της ευαισθησίας στην ασπιρίνη κυμαίνεται μεταξύ 0,07 έως 0,2% για τη δερματική υπερευαισθησία,¹² ενώ η υπερευαισθησία από το αναπνευστικό είναι η αιτία του 10% έως 15% όλων των περιπτώσεων άσματος.¹³ Σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα η επίπτωση δεν είναι γνωστή.

Εκτός από την αντικατάσταση με μια εναλλακτική κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως οι θειενοπυριδίνες, η απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για τους αλλεργικούς στην ασπιρίνη ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία για καρδιαγγειακές παθήσεις.⁶ Δεδομένου ότι πολλοί από αυτούς (π.χ. οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τοποθέτηση stents) έχουν άμεση ανάγκη λήψης συνδυασμένης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη), η διαδικασία απευαισθητοποίησης πρέπει να γίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Μέθοδος

Στην κλινική μας χρησιμοποιήσαμε το πρωτόκολλο πρόκλησης-απευαισθητοποίησης των Wong και συν.¹⁴ (Πίνακας 1) σε 11 ασθενείς (6 άνδρες, 5 γυναίκες, μέσης ηλικίας $56 \pm 9,6$ ετών) με αναφερόμενη αλλεργία στην ασπιρίνη, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία με τοποθέτηση stent. Πέντε είχαν σταθερή στεφανιαία νόσο και οι υπόλοιποι ασταθή στεφανιαία σύνδρομα (4 με ασταθή στηθάγχη, 2 με έμφραγμα χωρίς ανάρταση του ST και 1 με ανάρταση του ST). Όσον αφορά την αλλεργία στην ασπιρίνη, 8 είχαν ιστορικό δερματικής ευαισθησίας

Πίνακας 1. Πρωτόκολλο ταχείας απευαισθητοποίησης από την ασπιρίνη σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη (Wong και συν¹⁴).

Χρόνος min	Δόση ΑΣΟ mg
0	0,1
15	0,3
30	10
45	30
60	40
85	81
110	162
135	325

(κνίδωση ή αγγειοοίδημα), μία ασθενής ανέφερε κνίδωση και ρινίτιδα, ενώ ένας ακόμη ασθενής είχε εμφανίσει εκδηλώσεις από το αναπνευστικό με τη μορφή ασθματικής κρίσης, μετά από λήψη ασπιρίνης κατά το παρελθόν. Κανείς δεν είχε ιστορικό αναφυλακτικών αντιδράσεων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταχεία απευαισθητοποίηση συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Χρησιμοποιήθηκε σκόνη ακετυλοσαλικυλικής λυσίνης 288 mg που αντιστοιχεί σε 160 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η οποία διαλύθηκε σε 160 ml ύδατος (1 mg/ml) και χορηγήθηκαν από του στόματος συνολικά 8 διαδοχικές δόσεις, με δόση έναρξης 0,1 mg και μεσοδιαστήματα μεταξύ τους 15-25 min. (Πίνακας 1) Η συνολική διάρκεια της διαδικασίας ήταν 2 ώρες και 15 min, κατά την οποία οι ασθενείς παρέμειναν στην Καρδιολογική Κλινική. Έλεγχος για κλινικές ενδείξεις αντίδρασης υπερευαισθησίας (κνησμός, εξάνθημα, δύσπνοια, ρινική καταρροή, συριγμός) και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, του αρτηριακού σφυγμού και του κορεσμού του αρτηριακού αίματος

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των 11 ασθενών που υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη.

Χαρακτηριστικά	Τιμή
Ηλικία (έτη)	$56 \pm 9,6$
Άνδρες	6 (54,5%)
Ιστορικό αλλεργίας στην ασπιρίνη	
Κνίδωση	6 (54,5%)
Αγγειοοίδημα	2 (18,2%)
Ρινίτιδα	1 (9,1%)
Κνίδωση και ρινίτιδα	1 (9,1%)
Άσθμα	1 (9,1%)
Κλινικό σύνδρομο	
Σταθερή στηθάγχη	5 (45,4%)
Ασταθής στηθάγχη	3 (27,3%)
Έμφραγμα χωρίς ανάρταση του ST	2 (18,2%)
Έμφραγμα με ανάρταση του ST	1 (9,1%)

σε O₂ ελάμβανε χώρα κάθε 30 min κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και για τις επόμενες 4 ώρες. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε λάβει θεραπεία με αντισταμινικά ή κορτικοειδή πριν από τη δοκιμασία.

Αποτελέσματα

Κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνισε δερματικές, αναπνευστικές ή συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη δοκιμασία πρόκλησης, οπότε και έλαβαν τη μέγιστη δόση των 325 mg. Τρεις ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου οδηγήθηκαν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο την επόμενη ημέρα και οι υπόλοιποι μέσα στην επόμενη εβδομάδα από την απευαισθητοποίηση, κατά την οποία έλαβαν 325 mg ασπιρίνης ημερησίως. Όλοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση επικαλυμμένων (drug eluting) stents και συνέχισαν την αγωγή με ασπιρίνη, αρχικά σε δόση 325 mg για ένα μήνα και στη συνέχεια 100 mg ημερησίως, ενώ παράλληλα ελάμβαναν κλοπιδογρέλη 75 mg. Όλοι οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν ασπιρίνη σε αυτή τη δοσολογία, για χρονικό διάστημα 6 έως 19 μηνών, χωρίς να εμφανίσουν καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή άλλες παρενέργειες.

Συζήτηση

Ο μόνος τρόπος για τον προσδιορισμό των ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη είναι διάφορες δοκιμασίες πρόκλησης – απευαισθητοποίησης, με τη χορήγηση ασπιρίνης από τη στοματική, βρογχική ή ρινική οδό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες in vitro τεχνικές, ενώ οι δερματικές δοκιμασίες έχουν αποτύχει να δώσουν σταθερές και αξιόπιστες απαντήσεις με πομφό και ερύθημα.¹¹ Αν και αρκετά επιτυχημένα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης είναι διαθέσιμα, τα οποία περιλαμβάνουν από του στόματος χορήγηση και πρόκληση με δοσολογικά διαστήματα έως και 24 ώρες, δεν έχουν καταστεί ευρέως καθιερωμένη κλινική πρακτική.¹⁵ Πρόκληση με ασπιρίνη δεν πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά για διαγνωστικούς σκοπούς, καθώς κάποιες από τις αντιδράσεις μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές. Σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή/και πρόσφατη τοποθέτηση stent, καθίσταται απαραίτητο να σχεδιαστούν πρωτόκολλα, που θα επιτρέψουν η θεραπεία με ΑΣΟ να μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια μέσα σε λίγες ώρες.^{14,16}

Οι Szczezlik και Stevenson περιέγραψαν μια στρατηγική για την απευαισθητοποίηση ασθενών

με αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από την ασπιρίνη.¹³ Το πρωτόκολλο αυτό, που αναφέρεται επίσης ως “Scripps Clinical Protocol” περιλαμβάνει μικρές από του στόματος δόσεις ασπιρίνης που χορηγούνται κατά τη διάρκεια 2 έως 3 ημερών, μέχρι 400 ως 650 mg. Η απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη, ακολουθούμενη από καθημερινή θεραπεία με ΑΣΟ, μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με AERD που πάσχουν από χρόνια στεφανιαία νόσο.

Οι Wong και συν. δοκίμασαν μελέτες πρόκλησης-απευαισθητοποίησης σε 11 ασθενείς με ιστορικό κνίδωσης ή αγγειοοιδήματος από ΑΣΟ ή ΜΣΑΦ, 9 εκ των οποίων είχαν στεφανιαία νόσο.¹⁴ Εννέα από τους 11 ασθενείς ανέχτηκαν τη διαδικασία χωρίς παρενέργειες και συνέχισαν την αγωγή με ΑΣΟ για 1 έως 24 μήνες, χωρίς να εμφανίσουν κνίδωση ή αγγειοοίδημα. Αυτό το πρωτόκολλο (Πίνακας 1) είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομα, δεδομένου ότι μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε λίγες ώρες, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία απευαισθητοποίηση. Η μικρή διάρκεια (<3 ώρες), οι χαμηλές δόσεις έναρξης, το μικρό ποσοστό παρενεργειών και η υψηλή αποτελεσματικότητα, αποτέλεσαν τους βασικούς λόγους που το συγκεκριμένο πρωτόκολλο επιλέχθηκε και στη δική μας σειρά ασθενών.¹⁷ Αν και δοκιμάστηκε σε μικρό αριθμό ασθενών το πρωτόκολλο επέτυχε την απευαισθητοποίηση σε όλους τους ασθενείς, χωρίς την εμφάνιση παρενεργειών.

Πιο πρόσφατα οι Rossini και συν. χρησιμοποίησαν ένα διαφορετικό πρωτόκολλο ταχείας απευαισθητοποίησης σε 26 ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη που επρόκειτο να υποβληθούν σε στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση stent και είχαν εκδηλώσει στο παρελθόν ευαισθησία στην ασπιρίνη με αναπνευστικές ή δερματικές εκδηλώσεις. Η διαδικασία περιελάμβανε τη χορήγηση 6 προοδευτικά αυξανόμενων δόσεων ασπιρίνης (1, 5, 10, 20, 40 και 100 mg) μέσα σε 5,5 ώρες. Από τους 23 ασθενείς που απευαισθητοποιήθηκαν επιτυχώς, στους 22 τοποθετήθηκαν stents και έλαβαν ασπιρίνη για ένα έτος χωρίς να εμφανίσουν παρενέργειες, πλην ενός που διέκοψε τη θεραπεία λόγω πεπτικού έλκους.¹⁶

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα πρωτόκολλα που να αφορούν απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη σε άτομα που είναι γνωστό ότι έχουν αναφυλακτοειδή απάντηση στην ασπιρίνη. Μάλλον φαίνεται πιο πρακτικό να χρησιμοποιείται ένας εναλλακτικός αντιαμοπεταλιακός παράγοντας όπως οι θειονουριδίνες.⁶

Οι τρέχουσες συστάσεις από το American College of Cardiology και την American Heart Association σχετικά με την ευαισθησία στην ασπιρίνη σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, είναι ότι εάν υφίσταται αληθής αλλεργία στην ασπιρίνη, η τελευταία μπορεί να αντικατασταθεί με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως η διπυριδαμόλη, η τικλοπιδίνη ή η κλοπιδογρέλη. Η πρακτική αυτή δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς στους οποίους είναι αναγκαία η διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία με τοποθέτηση stent. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αναφέρει ότι η απευαισθητοποίηση από την ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁸

Λόγω της ανάγκης συχνής χρήσης των stents κατά τις παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία, πληθαίνουν οι ασθενείς που έχουν ένδειξη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με συνδυασμό ασπιρίνης και θειενοπυριδίνης (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη). Ειδικά με τις νεότερες επικαλυμμένες με φαρμακευτικές ουσίες ενδοπροθέσεις (drug eluting stents) η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα, πιθανότατα μεγαλύτερο του 1 έτους. Στους ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στην ασπιρίνη, τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη μπορεί να αναπτυχθούν την περίοδο μετά την τοποθέτηση του stent, κατά την οποία η διακοπή της ασπιρίνης ενέχει τον κίνδυνο της καταστροφικής θρόμβωσης του stent.¹⁹ Μια ταχεία διαδικασία πρόκλησης – απευαισθητοποίησης, μπορεί να επιτρέψει την εισαγωγή της ασπιρίνης σε θεραπευτικές δόσεις μέσα σε λίγες ώρες στις περιπτώσεις αυτές.^{16,20} Καθώς η διαδικασία αυτή έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής, το ιστορικό της αλλεργίας στην ασπιρίνη δεν θα πρέπει να αποτελεί εμπόδιο για την τοποθέτηση stent και οι ασθενείς δεν θα πρέπει να αποκλείονται από τη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Συμπεράσματα

Η αποφυγή της ασπιρίνης σε ασθενείς με αναφερόμενη αλλεργία, αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα για την πλειοψηφία των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή/και ανάγκη τοποθέτησης stent. Η κατάλληλη ταξινόμηση των ασθενών με “αλλεργία στην ασπιρίνη” και έγκαιρη παραπομπή τους, για απευαισθητοποίηση αποτελεί ασφαλή επιλογή και επιτρέπει τη χρήση αυτής της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς.

Βιβλιογραφία

1. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1665-1671.
2. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1714-1719.
3. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 1146-1155.
4. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 15 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2056-2063.
5. Schaefer OP, Gore JM. Aspirin sensitivity: the role for aspirin challenge and desensitization in postmyocardial infarction patients. *Cardiology*. 1999; 91: 8-13.
6. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 542-550.
7. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 180-186.
8. Setticone GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother*. 1988; 42: 493-498.
9. Strom BL, Carson JL, Lee Morse M, et al. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with Zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1987; 30: 1142-1148.
10. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84: 101-106.
11. Manning ME, Stevenson DD, Mathison DA. Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1992; 12: 611-631.
12. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity. Implications for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2004; 292: 3017-3023.
13. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 5-13.
14. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, et al. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 997-1001.
15. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to “aspirin allergy” in cardiovascular patients. *Circulation*. 2004; 110: 1-4.
16. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 786-789.
17. Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 61-67.
18. Authors/Task Force Members, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The

- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598-1660.
19. Patane S, Marte F, Di Bella G. Catastrophic early drug clotting stents thrombosis and aspirin hypersensitivity. *Int J Cardiol.* 2008 17; 131: 25-27.
 20. Siberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2005 15; 95: 509-510.