

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
CATEDRA DE IMUNOPATOLOGIE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

## **DIAGNOSTICUL ALERGIEI LA ANTIBIOTICE**

**Coordonator științific:  
Prof. Dr. Victor Cristea**

**Doctorand:  
Dr. Ramona Octavia Bologa**

**Cluj-Napoca  
2010**

## Cuprins

Listă de abrevieri.....	2
<b>Introducere</b> .....	3
<b>Partea generală</b> .....	4
1. Date epidemiologice.....	4
2. Definiția și clasificarea reacțiilor adverse medicamentoase.....	10
3. Clasificarea și structura antibioticelor.....	18
4. Algoritmul de diagnostic al reacțiilor alergice medicamentoase de tip imediat.....	32
4.1. Istoricul pacientului.....	32
4.2. Testele cutanate alergologice.....	33
4.3. Testele in vitro.....	36
4.4. Testele de provocare.....	37
<b>Partea specială</b> .....	39
5. Scopul general.....	39
6. Scopuri subsecvente.....	39
7. Material și metodă.....	39
8. Rezultate.....	50
8.1. Prevalența alergiei la antibiotice raportată de pacienții din ambulatorul de alergologie.....	50
8.2. Date demografice și istoricul de alergie medicamentoasă a pacienților investigați pentru hipersensibilitatea de tip imediat la antibiotice.....	57
8.3. Testele cutanate alergologice.....	70
8.4. Determinarea anticorpilor IgE specifici la antibiotice.....	75
8.4.1. Corelația între istoricul de alergie și anticorpilor IgE specifici la peniciline.....	76
8.4.2. Corelația între anticorpilor IgE specifici și testele cutanate la peniciline.....	77
8.4.3. Corelația între testele cutanate și anticorpilor IgE specifici la cefalosporine.....	96
8.4.4. Corelația între anticorpilor IgE specifici și testele cutanate pentru beta-lactamicele incriminate în reacția alergică în cazul pacienților cu istoric de urticarie.....	98
8.4.5. Corelația între anticorpilor IgE specifici și testele cutanate pentru beta-lactamicele incriminate în reacția alergică în cazul pacienților cu istoric de reacții severe.....	99
8.4.6. Modificarea valorii IgE-ului specific pentru beta-lactamicele incriminate în funcție de intervalul de timp scurs de la reacție și tipul de reacție alergică.....	100
8.5. Testele de provocare la antibiotice.....	103
9. Discuții.....	107
10. Concluzii.....	112
11. Referințe.....	114

Anexă-Articole publicate în reviste de specialitate ca prim autor

Cuvinte cheie: prevalență, alergie la antibiotice, teste cutanate, IgE specifice

## INTRODUCERE

Alergia medicamentoasă reprezintă o problemă cu care se confruntă majoritatea medicilor, fiind imprevizibilă și uneori cu consecințe fatale. În ambulatoriile de alergologie se prezintă un număr tot mai mare de pacienți cu alergie sau pseudoalergie medicamentoasă. Majoritatea pacienților etichetați cu alergie medicamentoasă au diagnosticul stabilit pe baza anamnezei, fără alte investigații suplimentare efectuate, respectiv teste alergologice care să confirme sau să infirme alergia la medicamentul incriminat. Pacienții primesc recomandarea de a evita medicamentul respectiv sau clasa căreia îi aparține, o perioadă lungă de timp, uneori toată viața, fără a avea o alternativă de tratament care poate fi vitală. De aici rezultă importanța testelor alergologice pentru stabilirea diagnosticului corect de alergie medicamentoasă și oferirea de alternative. Acestea trebuie efectuate în deplină siguranță pentru pacient, de preferat într-un serviciu cu posibilități de terapie intensivă și în colaborare cu medicii de anestezie și terapie intensivă.

În literatură sunt publicate doar câteva studii epidemiologice despre reacțiile adverse medicamentoase. În 2004 a intrat în desfășurare un proiect european de declarare a alergiei medicamentoase, realizat în colaborare cu Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI), "The European Network for Drug Allergy" Drug Ambassador Project. În acest proiect au fost incluse 12 centre deschise în 9 țări europene: Austria, Franța, Germania, Italia, Polonia, Portugalia, Spania, Elveția și Marea Britanie. Obiectivul principal al proiectului a fost colectarea informațiilor despre reacțiile adverse medicamentoase din cele 12 centre: organizarea centrului, date epidemiologice, procedurile diagnostice- teste cutanate, teste in vitro efectuate de rutină sau doar în scop de cercetare, teste de provocare, concentrații utilizate, probleme de etică. Scopul final al acestui studiu a fost armonizarea și standardizarea măsurilor diagnostice în ceea ce privește alergia medicamentoasă. În urma acestui proiect, în cadrul EAACI, s-a înființat Grupul European pentru Alergie Medicamentoasă (ENDA) care reunește experți în domeniul alergiei medicamentoase din întreaga Europă.

În realitate adevărata prevalență și incidență a alergiilor medicamentoase nu se cunoaște. Majoritatea reacțiilor adverse medicamentoase sunt declarate alergii fără însă a avea la bază un mecanism imunologic de producere și fără a fi investigate ulterior.

## OBIECTIVELE LUCRĂRII

Antibioticele reprezintă medicamentele cel mai frecvent prescrise, iar dintre acestea grupa beta-lactamicelor este cea mai frecvent implicată în apariția reacțiilor alergice medicamentoase. De aceea, penicilinele și cefalosporinele sunt antibioticele cele mai intens studiate și se cunosc multe aspecte legate de structura și determinanții lor antigenici.

Alergia medicamentoasă poate fi investigată prin teste *in vivo* și teste *in vitro*. Sensibilitatea acestor metode nu este 100% și de aceea chiar și în cazul unor pacienți cu istoric pozitiv de alergie la antibiotice se impune efectuarea testului de provocare orală, atunci când nu există contraindicații.

În lucrarea de față mi-am propus să evaluez prevalența alergiei la antibiotice în rândul pacienților care se prezintă într-un Ambulator de Alergologie, dat fiind faptul că nu există date despre aceasta în România. De asemenea, am urmărit dacă atopia reprezintă un factor de risc pentru alergia medicamentoasă, corelația testelor cutanate la antibiotice cu istoricul de alergie, determinarea sensibilității și specificității testelor cutanate, importanța determinării anticorpilor IgE specifici pentru antibiotice și corelația acestora cu istoricul de alergie și cu testele cutanate, determinarea valorii predictive negative a testelor de provocare la antibiotice.

Activitatea mea în acest sens s-a desfășurat în Ambulatorul de Alergologie al Spitalului de Medicina Muncii în colaborare cu Centrul de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca.

Suportul financiar al acestei lucrări a fost realizat cu ajutorul proiectului de cercetare 41-062/14.09.2007, 'Citometria în flux ca metodă de investigație celulară în alergoanestezie în scopul reducerii riscului de anafilaxie perianestezică', condus de D-na Conf. Dr. Natalia Hagău, numele programului-Parteneriate în domeniile prioritare, finanțat de Centrul Național de Management Programe.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecții incluși în studiu au fost selectați dintr-un lot mare de pacienți care s-au adresat Centrului de Alergoanestezie din cadrul Clinicii ATI I Spitalul Clinic Județean de Urgență și Ambulatorului de Alergologie din Spitalul de Medicina Muncii Cluj-Napoca în perioada noiembrie 2007-decembrie 2009. Criteriile de includere au fost: pacientul să aibă un istoric de alergie imediată la un antibiotic și să accepte participarea la studiu.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

### 8.1 Prevalența alergiei la antibiotice raportată de pacienții din ambulatorul de alergologie

Am evaluat 1329 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 84 de ani (media de vârstă  $38,3 \pm 20,04$  ani), aproximativ două treimi fiind femei (63%). Prevalența alergiei la antibiotice raportată de către pacienți a fost de 11,73% (156/1329): 6,62% (88/1329) s-au considerat alergici la peniciline, 2,48% (33/1329) la cel puțin o penicilină și o altă clasă de antibiotice, iar 2,63% (35/1329) la alte clase de antibiotice. Numărul femeilor care s-au declarat alergice la antibiotice a fost semnificativ mai mare (OR=3,29, 95% CI=2,12-5,10,  $p < 0,001$ ), mai ales la peniciline (OR=3,62, 95% CI=1,99-6,60,  $p < 0,001$ ). Cel mai frecvent au fost descrise manifestările cutanate 60,8%, urmate de cele cardiovasculare 22,3%, bronșice 9,7% și gastrointestinale 7,0%. Raportat la numărul de cazuri de alergie la antibiotice din grupul femei/bărbați, în ceea ce privește manifestările cutanate, respiratorii, gastrointestinale statistic nu s-a găsit o diferență semnificativă între aceștia. În cazul manifestărilor cardiovasculare, acestea au fost mai frecvente la femei (OR=3,16, 95% CI=0,89-11,18,  $p=0,04$ ). Există o asociere semnificativă între calea de administrare a antibioticului (parenterală, orală) și intervalul de timp în care a apărut reacția ( $p < 0,01$ ), reacțiile alergice debutând mai rapid, în prima oră, în cazul în care calea de administrare a fost parenterală (58,6% vs 16,4%). Înainte de a se prezenta în serviciul nostru de alergologie, doar 4,4% (7/156) dintre subiecți au urmat investigații suplimentare (teste cutanate și *in vitro*) cu privire la episodul alergic pentru a identifica dacă într-adevăr acel antibiotic a fost implicat în reacție. 48% (75/156) dintre pacienții care au participat la studiu au fost de acord să urmeze investigații suplimentare privind episodul alergic la antibiotice.

### 8.2. Date demografice și istoricul de alergie medicamentoasă a pacienților investigați pentru hipersensibilitatea de tip imediat la antibiotice

Au fost luați în studiu 75 de pacienți care au prezentat istoric pozitiv de reacție imediată la antibiotice. Din cei 75 de pacienți, 60 au fost adulți și 15 copii. Din cei 75 de pacienți luați în studiu, 63 au prezentat istoric pozitiv de reacție imediată la peniciline și 12 la alte antibiotice. Pacienții incluși în studiu au avut vârsta cuprinsă între 2-77 ani, vârsta medie fiind de  $43 \pm 21,55$  ani. Atopia a fost prezentă în 45/75 (60%) din cazuri, pacienții atopici prezentând reacții alergice mai severe decât cei non-atopici.

### 8.3. Testele cutanate alergologice

Au fost realizate 544 de teste cutanate (antibiotice incriminate și alternative) din care 93 (17%) au fost pozitive și 451 (83%) negative. În cazul pacienților cu istoric pozitiv la peniciline testele cutanate la Penicilină G au fost pozitive la 15/35 (42,8%) dintre pacienți, la Amoxicilina 10/24 (41,7%) și la Ampicilina 11/25 (44%). În grupul nostru de studiu, dintre toate penicilinele, Amoxicilina a fost antibioticul cel mai

frecvent implicat în reacțiile de tip urticarian 11/35 (31,4%), iar Penicilina G 30/79 (37,9%) în reacțiile majore. Gradul de corelație între antibioticul declarat de către pacient ca fiind incriminat în istoric și testul cutanat pozitiv la acel antibiotic a fost bun pentru peniciline în cazul în care pacientul s-a prezentat în primul an de la reacție (Kappa=0,52) și slab (Kappa=0,16) când testul cutanat este realizat la mai mult de un an de la reacție. În cazul pacienților cu reacții alergice la cefalosporine, acuratețea testelor cutanate cu istoricul de alergie este de 91,7%. Sensibilitatea testelor cutanate față de istoricul de alergie la cefalosporine a fost de 46,2% (95% CI 0,260-0,624), specificitatea de 96,7% (95% CI 0,945-0,984), VPP 60% (95% CI 0,338-0,811), VPN 94,3% (95% CI 0,922-0,960). Valoarea lui *p* a fost semnificativ statistic (0,0001).

#### **8.4. Determinarea anticorpilor IgE specifici la antibiotice**

Anticorpilor IgE specifici pentru antibioticele incriminate în istoric și pentru medicația alternativă au fost determinați pentru 66 de pacienți. În total au fost determinate 225 de IgE specifice: 93 pentru antibioticul incriminat în reacția alergică (49 au fost pozitive, 44 negative) și 132 pentru antibiotic alternativă (31 au fost pozitive, 106 negative).

##### **8.4.1. Corelația între istoricul de alergie și anticorpilor IgE specifici la peniciline**

Valoarea gradului de corelație între anticorpilor IgE specifici și istoricul pozitiv de alergie imediată la peniciline este de 0,176, iar acuratețea de 57,3%. Sensibilitatea IgE specifice față de istoricul de alergie la peniciline a fost de 52,7% (95% CI 0,488-0,548), specificitatea 82,4 % (95% CI 0,610-0,937), VPP 94,2% (95% CI 0,872-0,979), VPN 24,1% (95% CI 0,179-0,275). Valoarea lui *p* a fost semnificativ statistic (0,008).

##### **8.4.2. Corelația între anticorpilor IgE specifici și testele cutanate la peniciline**

Sensibilitatea anticorpilor IgE specifici față de testul cutanat pentru **amoxicilina incriminată** a fost de 80% (95% CI 0,573-0,920), iar specificitatea de 85% (95% CI 0,695-0,943), VPP 80% (95% CI 0,573-0,920), VPN 85,7% (95% CI 0,695-0,943). Acuratețea dintre IgE specifice și testele cutanate la amoxicilina incriminată în istoric a fost de 83,3%. Rezultatele arată că pacienții care prezintă anticorpi IgE specifici pentru amoxicilina au un risc de 24 (95% CI 3,059-188,624) ori mai mare de a avea un test cutanat pozitiv la amoxicilina. Valoarea obținută pentru  $p=0,003$  este semnificativ statistic. Gradul de corelație (indexul Kappa Cohen) între IgE specifice la amoxicilina și testele cutanate a fost 0,657. Sensibilitatea anticorpilor IgE specifici față de testul cutanat pentru **pacienții cu istoric pozitiv la ampicilina** a fost de 63,6% (95% CI 0,429-0,823), iar specificitatea de 42,9% (95% CI 0,266-0,575), VPP 46,7% (95% CI 0,315-0,603), VPN 60,0% (95% CI 0,372-0,805). Acuratețea dintre IgE specifice și testele cutanate la ampicilina incriminată în istoric a fost de 52%. Rezultatele arată că pacienții cu istoric pozitiv de alergie și IgE specifice pozitive la ampicilina prezintă același risc de a avea teste cutanate pozitive pentru această penicilină ca și cei cu IgE

specifice negative (OR=1,313, 95% CI 0,271-6,271). Valoarea obținută pentru  $p$  este ne semnificativ statistic (0,742). Sensibilitatea anticorpilor IgE specifici față de testul cutanat pentru **penicilina G incriminată** a fost de 45,5% (95% CI 0,242-0,687), iar specificitatea de 37,5% (95% CI 0,278-0,481), VPP 25% (95% CI 0,133-0,378), VPN 60% (95% CI 0,444-0,770). Acuratețea dintre testele cutanate la penicilina G incriminată în istoric și IgE specifice a fost de 40%. Valoarea obținută pentru  $p$  este ne semnificativ statistic (0,344).

#### **8.4.3. Corelația între testele cutanate și anticorpii IgE specifici la cefalosporine**

În cazul pacienților cu alergie la cefalosporine s-au determinat 23 IgE specifice, 9 pentru antibioticul incriminat și 14 pentru alternativă. Nu se poate spune că există o corelație între istoricul de alergie la cefalosporine și anticorpii IgE specifici determinați (index Kappa Cohen = -0,068), iar acuratețea este 52,2%. Gradul de corelație între testele cutanate la cefalosporine (pentru antibioticele incriminate și alternative) și IgE specifice este de 0,324, iar acuratețea de 73,9%. Sensibilitatea IgE specifice pentru cefalosporine față de testele cutanate este de 50% (95% CI 0,212-0,755), specificitatea 82,4% (95% CI 0,722-0,913), VPP 50% (95% CI 0,212-0,755), VPN 82,4% (0,722-0,913) (Tabelul 67, 68). Valoarea obținută pentru  $p$  a fost ne semnificativ statistic (0,121).

#### **8.4.4. Corelația între anticorpii IgE specifici și testele cutanate pentru beta-lactamicele incriminate în reacția alergică în cazul pacienților cu istoric de urticarie**

Gradul de corelație între IgE specifice pentru beta-lactamicele incriminate în reacțiile de tip urticarian și testele cutanate este bun, 0,405. De asemenea, acuratețea între aceste două variabile este mare, 73,9%. Sensibilitatea IgE specifice față de testele cutanate pentru beta-lactamicele incriminate în reacțiile de tip urticarian a fost de 80% (95% CI 0,419-0,962), specificitatea 72,2% (95% CI 0,616-0,767), VPP 44,4% (95% CI 0,233-0,535), VPN 92,9% (95% CI 0,792-0,987). Valoarea obținută pentru  $p$  a fost semnificativ statistic (0,034).

#### **8.4.5. Corelația între testele cutanate și anticorpii IgE specifici pentru beta-lactamicele incriminate în reacția alergică în cazul pacienților cu istoric de reacții severe**

Gradul de corelație între IgE specifice pentru beta-lactamicele incriminate în reacțiile severe (urticarie acută+angioedem+bronhospasm, șoc anafilactic) și testele cutanate este foarte slab, 0,059. De asemenea, acuratețea între aceste două variabile este 54,3%. Sensibilitatea IgE specifice față de testele cutanate pentru beta-lactamicele incriminate în reacțiile severe a fost de 59,5% (95% CI 0,503-0,687), specificitatea 46,4% (95% CI 0,326-0,602), VPP 62,5% (95% CI 0,528-0,721), VPN 43,3% (95% CI 0,305-0,562). Valoarea obținută pentru  $p$  a fost ne semnificativ statistic (0,622).

#### **8.4.6. Modificarea valorii IgE-ului specific pentru beta-lactamicele incriminate în funcție de intervalul de timp scurs de la reacție și tipul de reacție alergică**

În cazul reacțiilor urticariene cu delta T sub un an, media IgE-urilor specifice a fost de  $1,66 \pm 0,27$ , respectiv  $1,85 \pm 0,80$  cu delta T peste 1 an. Valoarea lui  $p$  a fost ne semnificativ statistic. Valoarea IgE-urilor specifice se modifică cu trecerea timpului, dar ne semnificativ. În cazul reacțiilor severe (urticarie + angioedem + bronhospasm, șoc anafilactic) cu delta T sub un an, media IgE-urilor specifice a fost de  $2,31 \pm 1,91$ , respectiv  $2,14 \pm 0,73$  cu delta T peste 1 an. Valoarea lui  $p$  a fost ne semnificativ statistic. Valoarea IgE-urilor specifice scade cu trecerea timpului, dar ne semnificativ.

#### **8.5. Testele de provocare la antibiotice**

Din numărul total, 101 teste de provocare, doar în cazul a 3 pacienți testele au fost pozitive. Valoarea predictivă negativă a testelor de provocare a fost de 97% (95% CI 0,937-1,003) (98 din 101). Această valoare este comparabilă cu cea obținută de Demoly et al, 94,1%.

### **CONCLUZII**

- Reacțiile adverse medicamentoase reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.
- Rezultatele arată că alergia la antibiotice este raportată frecvent, dar nu este investigată decât în puține cazuri (4,4% în studiul nostru). Femeile sunt predispuse mai frecvent în a dezvolta alergie la antibiotice.
- În realitate adevărata prevalență și incidență a reacțiilor adverse medicamentoase nu se cunoaște. Incidența stabilită variază în diverse studii în funcție de metoda de lucru folosită, de populația pe care s-a făcut evaluarea, de mijloacele de diagnostic utilizate. Prevalența alergiei la antibiotice raportată de către pacienți în Ambulatorul de Alergologie al Spitalului Clinic Județean, Cluj-Napoca, a fost de 11,7%.
- Atopia nu constituie un factor de risc pentru alergiile medicamentoase, dar pacienții atopici dezvoltă reacții mai severe.
- Gradul de corelație între istoricul de alergie la peniciline și testele cutanate pozitive este bun atunci când pacientul este investigat în primul an de la reacție și slab când această perioadă este mai mare.
- Există o asociere semnificativă între calea de administrare și intervalul de timp în care a apărut reacția, reacțiile alergice debutând mai rapid, în prima oră, în cazul în care calea de administrare a fost parenterală (58,6% vs 16,4%). De asemenea s-a găsit o asociere semnificativă și între intervalul de timp în care a apărut reacția și tipul de antibiotic, 34,4% dintre reacțiile la peniciline au apărut în prima oră vs. 8,3% la alte antibiotice.



- În studiul nostru amoxicilina a fost antibioticul cel mai frecvent implicat în reacțiile urticariene, iar penicilina G în reacțiile severe.
- În 43,7% din cazuri, pacienții au avut teste cutanate pozitive la unul sau mai mulți determinanți generați de Benzylpenicilină (Penicilină G, PPL, MDM) și 14% dintre pacienți au fost pozitivi doar la Amoxicilină și/sau Ampicilină.
- Reacțiile adverse în timpul testelor cutanate la antibiotice au apărut la 2,8% dintre pacienți, în concordanță cu datele prezentate de alte studii, aproximativ 1,3%, la subiecții cu istoric de alergie la betalactamice, mai frecvent la cei care au prezentat șoc anafilactic.
- În cazul pacienților cu istoric de alergie la cefalosporine, acuratețea testelor cutanate cu istoricul de alergie a fost mare (91,7%) și gradul de corelație bun (0,477).
- În studiul nostru corelația între istoricul de alergie și anticorpii IgE specifici la peniciline a fost mult mai slabă decât cea cu testele cutanate, 0,176 vs 0,526. Aceasta înseamnă că testele cutanate se corelează mai bine cu istoricul de alergie decât IgE-urile specifice.
- Dintre peniciline, pentru amoxicilina incriminată am obținut cea mai bună corelație între IgE-urile specifice și testele cutanate, 0,657 și o acuratețe de 83,3%.
- Valoarea IgE-urilor specifice pentru antibioticele incriminate în reacțiile alergice se modifică nesemnificativ în cazul reacțiilor urticariene și scade ușor în cazul reacțiilor severe cu trecerea timpului.
- Valoarea IgE-urilor specifice în cazul reacțiilor urticariene este mai mică decât în reacțiile severe.
- Valoarea predictivă negativă a testelor de provocare a fost de 97% (98 din 101).

## CURRICULUM VITAE

**NUME:** Bologa  
**PRENUME:** Ramona Octavia  
**STAREA CIVILĂ:** căsătorită  
**DATA NAȘTERII:** 6 mai 1978  
**TEL:** 0721.503.217  
**E-MAIL:** ramonabologa@yahoo.com

### EDUCAȚIE:

- Liceul Teoretic “Onisifor Ghibu”, Cluj-Napoca, secția fizică-chimie (1993-1997)
- Facultatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca (1997-2003)
- Medic specialist -Specialitatea “Alergologie și imunologie clinică”(2009-în prezent)

### ACTIVITĂȚI ȘTIINȚIFICE:

- 2004-prezent: Membru al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică
- 2004-prezent: Membru al Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI)
- 2004-prezent: Membru al Organizației Mondiale de Alergologie (WAO)
- Participantă la 36 conferințe și congrese cu participare națională și internațională
- Participantă la “*Al II-lea Workshop Național de Imunoterapie Specifică*”, Brașov, 19-20 martie 2010
- Absolventă a Școlii de vară: *EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/DGAKI Allergy School, “State-of-the-Art in Drug Hypersensitivity”*, Fischbachau, Germany, 24-26 iulie 2009
- 2007-2010: Colaborator în cadrul proiectului CNMP-Parteneriate în domenii prioritare “Citometria în flux ca metodă de investigație celulară în alergoanestezie în scopul reducerii riscului de anafilaxie perianestezică”
- Absolventă a Școlii de vară: “*Genomica Funcțională în Terapia și Biologia Cancerului*”, Cluj-Napoca , 2-12 iulie 2006
- Absolventă a cursului de perfecționare postuniversitară: “*Corticoterapia, Prezent și Viitor*”, Cluj-Napoca , 4-7 mai 2005
- Absolventă a cursului de perfecționare postuniversitară: “*Actualități în Terapia Bolilor Infecțioase și a Bolilor Parazitare Autohtone*”, Cluj-Napoca, 17-18 martie 2005
- Absolventă a cursului de perfecționare postuniversitară: “*Noutăți în Pneumoftiziologie –Strategia Dots cu Includerea Întregii Rețele Medicale*”, Cluj-Napoca, 25-26 februarie 2005
- Absolventă a Școlii de vară: “*Atelier de Imunologie Fundamentală*”, București, 13-15 septembrie 2004

### LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

#### LUCRĂRI PUBLICATE IN EXTENSO

Cristea V, Crișan M, Bujor A, **Bologa R**, Miron N–“*Tendențe noi în terapia alergiilor*”, în cartea “*Prezent și viitor în boli alergice*”, editor: Diana Dumitrașcu, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2006, ISBN: 973-693-075-0: 156-167.

Hagău N, **Bologa RO**, Indrei CL, Longrois D, Dîrzu DS, Gherman-Ionică N-“*The maximum non-reactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing study in non-allergic healthy volunteers*”, *Anaesth Intensive Care* 2010;38:513-8.

**Ramona Octavia Bologa**, Victor Cristea, Nadia Gherman-Ionică, Mihaela Maxim, Gabriela Csipak, Erica Brezoski, Natalia Hagău-“*Prevalența alergiei la antibiotice raportată de pacienții din Ambulatorul de Alergologie*”. *Clujul Medical*.2010;83(3):508-512, e-ISSN 2066-8872.

**Ramona Octavia Bologa**, Victor Cristea, Nadia Gherman-Ionică, Sebastian Trancă, Sebastian Dan Dîrzu, Natalia Hagău-“*Corelația între istoricul de alergie și testele cutanate pozitive la peniciline în cazul alergiei de tip imediat*”. *Clujul Medical*.2010;LXXXIII(2):318-323, e-ISSN 2066-8872.

**Bologa RO**, Hagău N, Gherman-Ionică N, Cristea V-“*Stadiul actual privind alergia de tip imediat la peniciline*”. *Clujul Medical*.2009;LXXXII(4):475-479, e-ISSN 2066-8872.

Gherman-Ionică N, **Bologa R**, Indrei C, Hagău D, Dârzu D, Trancă S, Hagău N-“*The allergologic survey of the patient at risk of perioperative anaphylaxis*”. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*.2009;16(1):44-54, ISSN 1582-652x.

**Bologa R**-“*Urticaria acută în infecția urinară-Prezentare de caz*”. *Revista de Alergologie și Imunologie Clinică*. 2009;4:13-14, ISSN:1584-7330.

Dumitrașcu D.L., **Golban (Bologa) R** (UMF Cluj-Napoca) –“*Manometria esofagiană în diagnosticul durerii toracice necoronariene*”. *Revista Medicală Română* –vol. XLVIII, Nr. 3-4, 2001: 205-208.

## **LUCRĂRI PUBLICATE ÎN VOLUME DE REZUMATE**

**Bologa R**, Gherman-Ionică N, Cristea V, Hagău N-“*Anaphylactic reaction to cefaclor with cross-reaction to ampicillin in a child*”, *Allergy-XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book*, London, UK, 5-9 June 2010, ISSN 0105-4538;65(92):235-236.

Cătană I, Chirilă M, **Bologa R**, Crișan I, Negoiaș S, Cosgarea M-“*Hyposmia in persistent allergic rhinitis: Effects of topical therapy with mometasone furoate and fluticasone furoate*”, *Allergy-XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book*, London, UK, 5-9 June 2010, ISSN 0105-4538;65(92):719.

**Ramona Bologa**, Nicolae Miron, Victor Cristea, Monica Crișan, Adriana Bujor –“*Clinical picture of cytomegalovirus infection*”, *Abstract Book -XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Vienna, Austria, 10-14 Iunie 2006, ISBN: 3-9810999-0-7: 438-438.

Hagău N, Gherman-Ionică N, **Bologa RO**, Indrei CL, Hagău DL-“*Prevalence of positive skin prick test and positive intradermal test to anaesthetic drugs in the surgical population with a prior history of allergy to other medication*”. *Euroanaesthesia*, Milano, Italia, 6-9 iunie 2009, ISSN: 0265-0215;26(45):139.

Miron Nicolae, **Ramona Bologa**, Victor Cristea -“*Staphylococic anatoxin –one therapeutic possibility in autoimmune uveitis*”, *Abstract Book -XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Vienna, Austria, 10-14 Iunie 2006, ISBN:3-9810999-0-7: 367-367.

Victor Cristea, Monica Crișan, Claudia Măgurici, **Ramona Bologa**, Nicolae Miron –“*Buschke’s Scleroderma: Atypical Onset and Evolution. Case Report*”, *FOCIS Federation of Clinical Immunology Societies, 5<sup>th</sup> Annual Meeting*, Boston, Mai 12-16, 2005

**Ramona Bologa**, Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău –“*Updates in the diagnosis of immediate antibiotics allergy*”, Editura “Target Publishing”, Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;49.

Natalia Hagău, Nadia Gherman-Ionică, **Ramona Bologa** –“*Drug induced anaphylaxis-diagnosis and treatment*”, Editura “Target Publishing”, Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;47.

Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău, **Ramona Bologa**, Corina Jurcă –“*New insights in neuromuscular blocking agents (NMBA) hypersensitivity reactions*”, Editura “Target Publishing”, Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;47.

Nadia Gherman-Ionică, **Ramona Bologa**, Cristina Indrei, Natalia Hagău –“*Reacțiile alergice perioperatorii*”, Editura “Target Publishing”, A 18-a Conferință Națională a Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică, București, 16-18 Octombrie 2009, ISSN:1584-7330;6(3):97-98.

**Ramona Bologa**, Victor Cristea, Adriana Cavași –“*Enteropatia Glutenică*”, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Conferința Națională de Alergologie și Imunologie Clinică, Cluj-Napoca, 24-26 Martie 2006:95-96.

Nicolae Miron, Victor Cristea, **Ramona Bologa** –“*Spondilită anchilopoietică cu uveită recidivantă*”, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Conferința Națională de Alergologie și Imunologie Clinică, Cluj-Napoca, 24-26 Martie 2006:129-130.

Ioana Berindan Neagoe, Elena Maria Manea, **Ramona Bologa**, Victor Cristea –“*Correlations Between Genetic Alterations in Breast Cancer: Expression of c-ERB2, PCNA, P53, E-Cadherin and Fibronectin –A Pathway in Tumour Invasion and progression*”, A 34-a Conferință Națională de Imunologie, București, 16-17 Septembrie 2004:46-47.

Raluca Gălbază, **Ramona Golban (Bologa)**, Coordonator: Conf. Dr. Lenuța Popa –“*Intensitatea și determinanții glicozilării non-enzimatice a proteinelor la copiii cu diabet zaharat tip I la debut*” –Sesiunea de Comunicări Științifice “Medica 2002”, Oradea, 23-26 Mai 2002: 114-116.

**Ramona Golban (Bologa)**, Coordonator: Conf. Dr. Dumitrașcu Dan –“*Valoarea manometriei esofagiene în diagnosticul durerii toracice necoronariene*” –Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești –Medicalis 2001, Cluj-Napoca, 30 Martie-1 Aprilie 2001: 46-46

#### **POSTERE ȘI PREZENTĂRI ORALE**

Poster- **Bologa R**, Gherman-Ionică N, Cristea V, Hagău N-“*Anaphylactic reaction to cefaclor with cross-reaction to ampicillin in a child*”, XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London, UK, 5-9 iunie 2010.

Poster- Cătană I, Chirilă M, **Bologa R**, Crișan I, Negoiaș S, Cosgarea M-“*Hyposmia in persistent allergic rhinitis: Effects of topical therapy with mometasone furoate and fluticasone furoate*”, XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, London, UK, 5-9 iunie 2010.

Prezentare orală-**Ramona Bologa**, Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău –“*Updates in the diagnosis of immediate antibiotics allergy*”, Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010.

**Limbi străine:** Engleză –foarte bine, Franceză –bine, Italiană –bine

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA  
FACULTY OF MEDICINE  
IMMUNOPATHOLOGY DEPARTMENT**

**PHD THESIS ABSTRACT**

**DIAGNOSIS OF ANTIBIOTICS  
ALLERGY**

**Scientific advisor:  
Prof. Dr. Victor Cristea**

**Candidate:  
Dr. Ramona Octavia Bologa**

**Cluj-Napoca  
2010**

## Contents

List of abbreviations.....	2
<b>Introduction</b> .....	3
<b>General data</b> .....	4
1. Epidemiology .....	4
2. Definition and classification of adverse drugs reactions.....	10
3. Classification and structure of antibiotics.....	18
4. Diagnosis algorithm of immediate type adverse drugs reactions.....	32
4.1. History of the patient.....	32
4.2. Skin tests.....	33
4.3. In vitro tests.....	36
4.4. Drug provocation tests.....	37
<b>Experimental data</b> .....	39
5. General objective.....	39
6. Secondary objectives.....	39
7. Materials and methods.....	39
8. Results.....	50
8.1. Prevalence of self reported antibiotics allergy in ambulatory patients.....	50
8.2. Demographic data and history of patients with immediate type allergic reactions to antibiotics.....	57
8.3. Skin tests to antibiotics.....	70
8.4. Determination of specific IgE to antibiotics.....	75
8.4.1. Correlation between history of drug allergy and specific IgE antibodies to penicillins.....	76
8.4.2. Correlation between specific IgE antibodies and skin tests to penicillins.....	77
8.4.3. Correlation between skin tests and specific IgE antibodies to cephalosporins .....	96
8.4.4. Correlation between specific IgE antibodies and skin tests for beta-lactamics involve in the allergic reaction in case of patients with history of urticaria .....	98
8.4.5. Correlation between specific IgE antibodies and skin tests for beta-lactamics involve in the allergic reaction in case of patients with history of severe reactions.....	99
8.4.6. Modification of the value of specific IgE antibody for beta-lactamics involve in the allergic reaction by the time elapsed from allergic reaction and response type .....	100
8.5. Drug provocation tests to antibiotics .....	103
9. Discussions.....	107
10. Conclusions.....	112
11. Bibliography.....	114
<b>Published papers</b>	

**Key words:** prevalence, antibiotics allergy, skin tests, specific IgE antibodies

## INTRODUCTION

Drug allergy is a medical problem faced by most doctors, being unpredictable and sometimes with fatal consequences. In the Ambulatory of Allergology has been shown an increasing number of patients with allergic or pseudoallergic reactions to drugs. Most patients have drug allergy diagnosis established on clinical history, without further investigation conducted, like allergy tests to confirm or refute the allergy. Patients receive the recommendation to avoid betalactams for a long time, sometimes the whole life without having an alternative treatment. Hence the importance of allergy tests for diagnosis of antibiotics allergy correctly. They must be carried out safely for the patient, preferably in a service of intensive care unit and in collaboration with anesthesiologists.

In literature, only some epidemiological studies about adverse drug reactions have been published. In 2004, a European project for the declaration of drug allergy, carried out in collaboration with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), “The European Network for Drug Allergy” Drug Ambassador Project. In this project were included 12 centers opened in 9 countries: Austria, France, Germany, Italy, Poland, Portugal, Spain, Switzerland and Great Britain. The main scope of this study was correlated to the data of the 12 centers on adverse drug reactions: the organization of the center, epidemiology data, and diagnosis procedures – skin testing, routine or research *in vitro* tests, provocation test, concentrations used, ethical problems. The final aim of this study was the amortization and standardization of diagnosis measures relative to drug allergy. Following this project, within EAACI, the European Group of Drug Allergy was founded, which gathers experts in the field of drug allergy within the entire Europe.

In reality, the real prevalence and occurrence of drug allergy is not known. Most adverse drug reactions are declared to be allergies, but without being founded on any immunologic mechanism of production and without being subsequently investigated.

## AIMS OF THE WORK

Antibiotics represent the most frequently prescribed drugs, and of them the betalactamics group is the most frequently involved in the occurrence of allergic drug reactions. Therefore, penicillins and cephalosporins are the most intensely studied antibiotics and many aspects related to their structure and their antigenic determiners are known.

Drug allergy may be investigated through *in vitro* tests. Sensitivity to these methods is not 100% and therefore even in the case of patients with a positive history of allergy to antibiotics an oral provocation test is necessary when there are no counter indications.

In this work we have proposed to assess the prevalence of allergy to antibiotics among patients showing themselves in an Allergology Ambulatory, given the fact that there are no data about this in Romania. Also, we have followed whether atopy represents a risk factor for drug allergy, the correlation of antibiotics skin tests to the history of allergy, the determination of sensitivity and specificity of skin tests, the importance of the determination of specific IgE antibodies for antibiotics and their correlation to the history of allergy and the skin tests, the determination of the predictive negative value of the antibiotics provocation tests.

In this respect, our activity has developed in the Allergology Ambulatory of the Occupational Medicine Hospital in collaboration with the Allergoanesthetic Center within I ATI Clinic of the Cluj-Napoca Emergency University Hospital.

The financial support of this work has been achieved with the help of the research program 41-062/14.09.2007, "Flux cytometry as a cellular investigation method in the allergoanesthetics aiming to reduce the peri anesthetics anaphylaxis risk", directed by Ms Conf. Dr. Natalia Hagau, the title of the program being Partnership in the priority fields, financed by the National Center of Management Programs.

## **MATERIAL AND METHOD**

The subjects included in this study have been selected out of a large range of patients showing themselves to the Allergoanesthetics Center within the I ATI Clinic of the Emergency University Hospital and the Allergology of the Occupational Medicine Hospital in Cluj-Napoca from November 2007-December 2009. The inclusion criteria were as follows: the patients should have an immediate history of allergy for one antibiotic and accept the participation in this study.

## **RESULTS AND DISCUSSIONS**

### **8.1 Prevalence of self reported antibiotics allergy in ambulatory patients**

We assessed 13329 patients, aged between 1 and 84 years old (average age  $38.3 \pm 20.04$  years old), approximately two thirds being female (63%). The prevalence of antibiotics allergy reported by the patients was 11.73% (156/1329): 6.62% (88/1329) were considered to be allergic to penicillin, 2.48% (33/1329) to at least one penicillin and another class of antibiotics and 2.63% (35/1329) to other classes of antibiotics. The



number of female who declared themselves to be allergic to antibiotics was significantly higher (OR=3.29, 95% CI=2.12-5.10,  $p<0.001$ ), especially to penicillin (OR=3.62, 95% CI=1.99-6.60,  $p<0.001$ ). Most frequently, skin manifestations were described 60.8%, followed by cardiovascular manifestations 22.3%, bronchial 9.7% and gastrointestinal 7.0%. Related to the number of cases of antibiotics allergy of the female/male group, relative to skin, respiratory and gastrointestinal manifestation, no statistically significant difference has been discovered between them. In the case of cardiovascular manifestations, these have been more frequent with female (OR=3.16, 95% CI=0.89-11.18,  $p=0.04$ ). There is a significant association between the way of the antibiotics administration (parenteral, oral) and the lapse of time in which the reaction occurred ( $p<0.01$ ); the allergic reactions started more rapidly within the first hour in the case of parenteral administration (58.6% vs 16.4%). Before showing to our service of allergology, only 4.4% (7/156) of the subjects followed some additional investigations (skin tests and *in vitro* tests) relative to the allergic episode in order to identify whether that particular antibiotics was truly involved in the reaction. 48% (75/156) of the patients participating in the study agreed to follow some additional investigation concerning the antibiotics allergy episode.

## **8.2. Demographic data and history of drug allergy episode of patients with immediate type hypersensitivity to antibiotics**

In this study were included 75 patients presenting a positive history of immediate reaction to antibiotics. Of the 75 patients, 60 were adults and 15 were children. Of the 75 patients, 63 presented a positive history of immediate reaction to penicilins and 12 to other antibiotics. The patients included in this study were aged between 2-77 years old, their average age being  $43\pm 21.55$  years old. Atopy occurred in 45/75 (60%) of the cases, the atopic patients presenting more severe allergic reactions than the non-atopic ones.

## **8.3. Allergological skin tests**

544 skin tests were carried out (involved antibiotics and alternative), out of which 93 (17%) were positive and 451 (83%) were negative. In the case of the patients with a positive history of penicillin, the skin tests to G Penicilin were positive with 15/35 (42.8%) of the patients, for Amoxicillin 10/24 (41.7%) and Ampicillin 11/25 (44%). In our study group, of all the penicillins, Amoxicillin was the most frequently involved antibiotic in the urticaria-type reactions 11/35 (31.4%), whereas G Penicillin 30/79 (37.9) in major reactions. The correlation degree between the antibiotics declared by the patient as being involved in the history and the positive skin test for that antibiotic was good for penicillin in the case in which the patient presented within the first year since the reaction (Kappa=0.52) and weak (Kappa=0.16) when the skin test was carried out after more than one year from the reaction. In the case of patients with allergic reactions to cephalosprins, the accuracy of skin tests with the history of allergy is 91.7%. The sensitivity of skin tests in comparison to the

allergy test to cephalosporins was 46.2% (95% CI 0.260-0.624), specificity of 96.7% (95% CI 0.945-0.984), VPP 60% (95% CI 0.338-0.811), VPN 94.3% (95% CI 0.922-0.960). The value of *p* was statistically significant (0.0001).

#### **8.4. Determination of specific IgE antibodies to antibiotics**

The specific IgE antibodies to the antibiotics involved in the history and to the alternative medication were determined with 66 patients. On an overall, were determined 225 of specific IgE; 93 for the antibiotics involved in the allergic reaction (49 were positive and 44 were negative) and 132 for alternative antibiotic (31 were positive and 106 were negative).

##### **8.4.1. Correlation between history of drug allergy and specific IgE antibodies to penicillins**

The value of the correlation degree between the specific IgE antibodies and the positive history of immediate allergy to penicillin is 0.176 and the accuracy of 57.3%. Sensitivity of the specific IgE to the history of allergy to penicillin was 52.7% (95% CI 0.488-0.548), specificity 8.4 % (95% CI 0.610-0.937), VPP 94.2% (95% CI 0.872-0.979), VPN 24.1% (95% CI 0.179-0.275). The value of *p* was statistically significant (0.008).

##### **8.4.2. Correlation between specific IgE antibodies and skin tests to penicillin**

The sensitivity of the specific IgE antibodies to skin test for **the involved amoxicillin** was 80% (95% CI 0.573-0.920) and the specificity of 85% (95% CI 0.695-0.943), VPP 80% (95% CI 0.573-0.920), VPN 85.7% (95% CI 0.695-0.943). The accuracy between the specific IgE and the skin tests with the amoxicillin involved in the history was 83.3%. The results show that the patients presenting specific IgE to amoxicillin have a risk of 24 (95% CI 3.059-188.624) times higher of having a positive skin test to amoxicillin. The value obtained for  $p=0.003$  is statistically significant. The correlation degree (Kappa Cohen index) between specific IgE to amoxicillin and skin tests was 0.657. The sensitivity of the specific IgE antibodies to skin test for **the patients with a positive history to ampicillin** was 63.6% (95% CI 0.429-0.823) and the specificity of 42.9% (95% CI 0.266-0.575), VPP 46.7% (95% CI 0.315-0.603), VPN 60.0% (95% CI 0.372-0.805). The accuracy between specific IgE and skin tests to the ampicillin involved in the history was 52%. The results show that the patients with a positive history of allergy and positive specific IgE to ampicillin present the same risk of having positive skin tests to this penicillin as those with negative specific IgE (OR=1.313, 95% CI 0.271-6.271). The *p* value obtained is statistically significant (0.742). The sensitivity of the specific IgE antibodies to skin test to the involved G penicillin was 45.5% (95% CI 0.242-0.687) and the specificity 37.5% (95% CI 0.278-0.481), VPP 25% (95% CI 0.133-0.378), VPN 60% (95% CI 0.444-0.770). The

accuracy between the skin tests to **G penicillin involved** in the history and the specific IgE was 40%. The value obtained for  $p$  is statistically significant (0.344).

#### **8.4.3. Correlation between skin tests and the specific IgE antibodies to cephalosporins**

In the case of the patients with allergies to cephalosporins were determined 23 specific IgE, 9 to the involved antibiotics and 14 to the alternative. We cannot say that there is a correlation between the history of allergy to cephalosporins and the determined specific IgE (Kappa Cohen index = -0.068) and the accuracy is 52.2%. The correlation degree between the skin tests to cephalosporins (for the involved antibiotics and the alternatives).

#### **8.4.4. Correlation between specific IgE antibodies and skin tests for betalactamics involved in the allergic reaction in the case of patients with history of urticaria**

The correlation degree between the specific IgE to the betalactamics involved in the urticaria-type reactions and skin tests is good, 0.405. Also, the accuracy between these two variables is high, 73.9%. The sensitivity of the specific IgE to skin tests for the betalactamics involved in the urticaria-type reactions was of 80% (95% CI 0.419-0.962), specificity 72.2% (95% CI 0.616-0.767), VPP 44.4% (95% CI 0.233-0.535), VPN 92.9% (95% CI 0.792-0.987). The value obtained for  $p$  was statistically significant (0.344).

#### **8.4.5. Correlation between the skin tests and the specific IgE antibodies for the betalactamins involved in the allergic reaction in the case of patients with history of severe reaction**

The correlation degree between the specific IgE for the betalactimics involved in severe reactions (acute urticaria + angioedema + bronco spasm, anaphylactic shock) and the skin tests is very weak, 0.059. Also, the accuracy between these two variables is 54.3%. The sensitivity of specific IgE to skin tests for the betalactamics involved in severe reactions was 59.5% (95% CI 0.503-0.687), specificity 46.4% (95% CI 0.326-0.602), VPP 62.5% (95% CI 0.528-0.721), VPN 43.3% (95% CI 0.305-0.562). The value obtained for  $p$  was statistically insignificant (0.622).

#### **8.4.6. Modification of the specific IgE value for the betalactamins involved according to the lapse of time from the reaction and the type of allergic reaction**

In the case of the urticarian reactions with a below-one-year delta T, the average of the specific IgEs was  $1.66 \pm 0.27$ , respectively  $1.85 \pm 0.80$  with a delta T above 1 year. The value of  $p$  was statistically insignificant. In the case of severe reactions (urticaria+angioedema+broncospasm, anaphylactic shock) with a delta T below one year, the average of the specific IgEs was  $2.31 \pm 1.91$ , respectively  $2.14 \pm 0.73$  with a delta T above

1 year. The value of  $p$  was statistically insignificant. The value of the specific IgEs decreases with the passage of time, but insignificantly.

### **8.5. Drug provocation test to antibiotics**

Of the total number of 101 provocation tests, only in the case of 3 patients the tests were positive. The predictive negative value of the provocation test was 97% (95% CI 0.937-1.003) (98 out of 101). This value is comparable to the one obtained by Demoly et al, 94.1%.

## **CONCLUSIONS**

- Adverse drug reactions represent an important morbidity and mortality cause.
- The results show that the allergy to antibiotics is reported frequently, but it is investigated only in few cases (4.4% in our study). Female are predisposed to develop allergy to antibiotics more frequently.
- In fact, the true prevalence and occurrence of the adverse drug reactions is not known. The occurrence established varies in different studies according to the work method used, the population on which the assessment was performed, the diagnosis means used. The prevalence of the allergy to antibiotics reported by the patients in the Allergology Ambulatory of the Emergency University Hospital in Cluj-Napoca was 11.7%.
- Atopy does not constitute a risk factor for drug allergies, but atopic patients develop severe reactions.
- The correlation degree between the history of allergy to penicillins and the positive skin test is good when the patient is investigated within the first year since the reaction and it is weak when this period is longer.
- There is a meaningful association between the way of administration and the lapse of time when the reaction occurred, the allergic reactions starting rapidly, within the first hour, in the case in which the way of administration was parenteral (58.6% vs 16.4%). Also, a significant association has also been discovered between the lapse of time in which the reaction occurred and the type of antibiotics, 34.4% of the reaction to penicillin occurred within the first hour vs. 8.3% to other antibiotics.
- In our study, amoxicillin was the most frequently involved antibiotics in the urticarian reactions and G penicillin in severe reactions.
- In 43.7% of the cases, the patients had positive skin tests to one or more determiners generated by Benzylpenicillin (G penicillin, PPL, MDM) and 14% of the patients were positive only to amoxicillin and/or ampicillin.

- Adverse reactions during skin tests to antibiotics occurred with 2.8% of the patients, in accordance with the data presented in other studies, approximately 1.3%, with subjects having a history of allergy to betalactamics, more frequently to those who presented anaphylactic shock.
- In the case of patients with history of allergy to cephalosporins, the accuracy of the skin tests with the history of allergy was big (91.7%) and the correlation degree was good (0.477).
- In our study, the correlation between the history of allergy and the specific IgE antibodies to penicillin was much weaker than the one with skin tests, 0.176 vs. 0.526. This means that the skin tests are better correlated with the history of allergy than the specific IgEs.
- Among penicillins, for the amoxicillin involved we have obtained the best correlation between the specific IgEs and the skin tests, 0.657 and an accuracy of 83.3%.
- The value of the specific IgEs for the antibiotics involved in the allergic reactions changes insignificantly in the case of urticarian reactions and decreases slowly in the case of severe reactions with the passage of time.
- The value of the specific IgEs in the case of the urticarian reactions is weaker than in the case of severe reactions.
- The predictive negative value of the provocation test was 97% (98 out of 101).

## CURRICULUM VITAE

**Surname:** Bologa  
**First Name:** Ramona Octavia  
**Marital status:** married  
**Date of birth:** 6 mai 1978  
**Place of birth:** Cluj-Napoca, Romania  
**Mobile phone:** 004-0721-503217  
**E-mail:** ramonabologa@yahoo.com

### Education:

- “Onisifor Ghibu” High School, Cluj-Napoca, physics-chemistry class (1993-1997);
- University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu”- Faculty of General Medicine, Cluj-Napoca (1997-2003);
- Specialist Physician in Allergology and Clinical Immunology (2009-present)

### Scientific activity:

- 2004-present: Member of the Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology
- 2004-present: Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)
- 2004-present: Member of the World Allergy Organization (WAO)
- 36 participation in national and international conferences and congresses
- Participant in "The Second National Workshop Specific Immunotherapy", Brasov, 19-20 March 2010
- Summer School: EAACI/GA2LEN/DGAKI Allergy School, "State-of-the-Art in Drug Hypersensitivity" Fischbachau, Germany, 24-26 July 2009
- 2007-2010: Collaborator in the CNMP-Partnerships in priority areas project entitled: “Flow cytometry as a method of investigation in allergeoanaesthesia to reduce the risk of perioperative anaphylaxis”
- Summer School: "Functional Genomics in Cancer Biology and Therapy", Cluj-Napoca, 2- 12 July 2006
- Postgraduate Training Course “Corticosteroid, Present and Future ", Cluj-Napoca, 4-7 May 2005
- Postgraduate Training Course: "Current Therapy in Infectious Disease and Indigenous Parasitic Disease ", Cluj-Napoca, 17-18 March 2005
- Postgraduate Training Course: "News in the TB-DOTS Strategy including the Whole Health Networks, Cluj-Napoca, 25-26 February 2005
- Summer School: "Fundamental Immunology Workshop”, Bucharest, 13-15 September 2004

### Published papers:

Cristea V, Crișan M, Bujor A, **Bologa R**, Miron N–“ *New trends in allergy therapy*”. In: Diana Dumitrașcu, ed. *Present and future in allergic diseases*. Medical University Publishing “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2006, ISBN: 973-693-075-0: 156-167.

Hagău N, **Bologa RO**, Indrei CL, Longrois D, Dîrzu DS, Gherman-Ionică N-“*The maximum non-reactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing study in non-allergic healthy volunteers*”, *Anaesth Intensive Care* 2010;38:513-8.

**Ramona Octavia Bologa**, Victor Cristea, Nadia Gherman-Ionică, Mihaela Maxim, Gabriela Csipak, Erica Brezoski, Natalia Hagău-“*Self Reported Antibiotics Allergy in Out-Unit Patients*”. *Clujul Medical*.2010;83(3):508-512, e-ISSN 2066-8872.

**Ramona Octavia Bologa**, Victor Cristea, Nadia Gherman-Ionică, Sebastian Trancă, Sebastian Dan Dîrzu, Natalia Hagău –“*Correlation Between History of Allergy to Penicillins and Positive Skin Tests for Immediate Type Allergy*”. Clujul Medical.2010;LXXXIII(2):318-323, e-ISSN 2066-8872.

**Bologa RO**, Hagău N, Gherman-Ionică N, Cristea V –“*Present Concept on Immediate Allergic Reactions to Penicillins*”. Clujul Medical.2009;LXXXII(4):475-479, e-ISSN 2066-8872.

Gherman-Ionică N, **Bologa R**, Indrei C, Hagău D, Dârzu D, Trancă S, Hagău N –“*The allergologic survey of the patient at risk of perioperative anaphylaxis*”. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care.2009;16(1):44-54, ISSN 1582-652x.

**Bologa R** –“*Acute Urticaria in Urinary Infection-Case Report*”. Romanian Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;4:13-14, ISSN:1584-7330.

Dumitrașcu D.L., **Golban (Bologa) R** (UMF Cluj-Napoca) –“*Oesophageal manometry in the diagnosis of noncoronarian chest pain*”. Romanian Medical Journal –vol. XLVIII, Nr. 3-4, 2001: 205-208.

### **Abstracts:**

**Bologa R**, Gherman-Ionică N, Cristea V, Hagău N –“*Anaphylactic reaction to cefaclor with cross-reaction to ampicillin in a child*”, Allergy-XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, London, UK, 5-9 June 2010, ISSN 0105-4538;65(92):235-236.

Cătană I, Chirilă M, **Bologa R**, Crișan I, Negoiaș S, Cosgarea M –“*Hyposmia in persistent allergic rhinitis: Effects of topical therapy with mometasone furoate and fluticasone furoate*”, Allergy-XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, London, UK, 5-9 June 2010, ISSN 0105-4538;65(92):719.

**Ramona Bologa**, Nicolae Miron, Victor Cristea, Monica Crișan, Adriana Bujor –“*Clinical picture of cytomegalovirus infection*”, Abstract Book -XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, Austria, 10-14 June 2006, ISBN: 3-9810999-0-7: 438-438.

Hagău N, Gherman-Ionică N, **Bologa RO**, Indrei CL, Hagău DL –“*Prevalence of positive skin prick test and positive intradermal test to anaesthetic drugs in the surgical population with a prior history of allergy to other medication*”. Euroanaesthesia, Milano, Italia, 6-9 June 2009, ISSN: 0265-0215;26(45):139.

Miron Nicolae, **Ramona Bologa**, Victor Cristea –“*Staphylococic anatoxin –one therapeutic possibility in autoimmune uveitis*”, Abstract Book -XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, Austria, 10-14 June 2006, ISBN:3-9810999-0-7: 367-367.

Victor Cristea, Monica Crișan, Claudia Măgurici, **Ramona Bologa**, Nicolae Miron –“*Buschke’s Sclerederma: Atypical Onset and Evolution. Case Report*”, FOCIS Federation of Clinical Immunology Societies, 5<sup>th</sup> Annual Meeting, Boston, May 12-16, 2005

**Ramona Bologa**, Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău –“*Updates in the diagnosis of immediate antibiotics allergy*”, “Target Publishing” ed. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 April-1 May 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;49.

Natalia Hagău, Nadia Gherman-Ionică, **Ramona Bologa** –“*Drug induced anaphylaxis-diagnosis and treatment*”, “Target Publishing” ed. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 April-1 May 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;47.

Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău, **Ramona Bologa**, Corina Jurcă –“*New insights in neuromuscular blocking agents (NMBA) hypersensitivity reactions*”, “Target Publishing” ed. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 April-1 May 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;47.

Nadia Gherman-Ionică, **Ramona Bologa**, Cristina Indrei, Natalia Hagău –“*Perioperative Allergic Reactions*”, “Target Publishing” ed. The 18th National Conference of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology, Bucharest, 16-18 October 2009, ISSN:1584-7330;6(3):97-98.

**Ramona Bologa**, Victor Cristea, Adriana Cavași –“*Gluten enteropathy*”, Medical University Publishing “Iuliu Hațieganu”, National Conference of Allergology and Clinical Immunology, Cluj-Napoca, 24-26 March 2006:95-96.

Nicolae Miron, Victor Cristea, **Ramona Bologa** –“ *Ankylosing spondylitis with recurrent uveitis*”, Medical University Publishing “Iuliu Hațieganu”, National Conference of Allergology and Clinical Immunology, Cluj-Napoca, 24-26 March 2006:129-130.

Ioana Berindan Neagoe, Elena Maria Manea, **Ramona Bologa**, Victor Cristea –“*Correlations Between Genetic Alterations in Breast Cancer: Expression of c-ERB2, PCNA, P53, E-Cadherin and Fibronectin –A Pathway in Tumour Invasion and progression*”, The 34th National Conference of Immunology, Bucharest, September 16-17 2004:46-47.

Raluca Gălbază, **Ramona Golban (Bologa)**, Prof. Dr. Lenuța Popa - "*The intensity and determinants of non-enzymatic glycosylation of proteins in children with type I diabetes mellitus debut*", Scientific Session “Medica 2002 ”, Oradea, 23-26 May 2002: 114-116 .

**Ramona Golban (Bologa)**, Conf. Dr. Dumitrașcu Dan –“*The Value of Oesophageal Manometry in the Diagnosis of Noncoronarian Chest Pain*” –Student Scientific Session –Medicalis 2001, Cluj-Napoca, 30 March-1 April 2001: 46-46

### **Oral presentations and posters:**

Poster- **Bologa R**, Gherman-Ionică N, Cristea V, Hagău N-“*Anaphylactic reaction to cefaclor with cross-reaction to ampicillin in a child*”, XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London, UK, 5-9 June 2010.

Poster- Cătană I, Chirilă M, **Bologa R**, Crișan I, Negoiaș S, Cosgarea M-“*Hyposmia in persistent allergic rhinitis: Effects of topical therapy with mometasone furoate and fluticasone furoate*”, XXIX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstract Book, London, UK, 5-9 June 2010.

Oral presentation-**Ramona Bologa**, Nadia Gherman-Ionică, Natalia Hagău –“*Updates in the diagnosis of immediate antibiotics allergy*”, Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 April-1 May 2010.

### **Foreign languages**

- English
- French
- Italian