

INVESTIGAȚII IMUNO-ALERGOLOGICE ÎN ALERGIA MEDICAMENTOASĂ PERIANESTEZICĂ

– REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT –

Autor: Nadia Gherman-Ionică

Conducător științific: Prof. Dr. Doru I. Dejica



Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”

Octombrie 2011

CUPRINS

Abrevieri	4
Introducere	5

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Reacțiile alergice perianestezice și abordarea pacientului cu istoric sugestiv de alergie la medicația specifică anestezică	8
1.1. Introducere	8
1.2. Date epidemiologice pentru anafilaxia perianestezică	8
1.3. Factori de risc pentru anafilaxia perianestezică	9
1.4. Abordarea pacientului cu risc de anafilaxie perianestezică	11
1.4.1. Manifestări clinice în cursul reacției din istoric	12
1.4.2. Investigațiile alergologice în anafilaxia perianestezică	13
1.4.2.1. Investigații utile în prevenția primei reacții la pacienții fără antecedente alergice perianestezice	13
1.4.2.2. Investigații necesare pentru reducerea riscului de anafilaxie perianestezică la pacienți cu acest tip de reacții în antecedente	14
1.4.2.2.1. Investigații realizate în momentul accidentului anafilactic	14
1.4.2.2.2. Investigații la distanță în raport cu momentul accidentului anafilactic	16
1.4.3. Valorificarea rezultatelor obținute la bilanțul alergologic	26

PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 2. Prevalența testelor alergologice pozitive, <i>in vivo</i> și <i>in vitro</i>, la medicația specifică anestezică, la pacienții cu istoric de alergie medicamentoasă alta decât medicația specifică anestezică	28
2.1. Introducere și motivația studiului	28
2.2. Obiectivele studiului	29
2.3. Pacienți și metodă	30
2.3.1. Grup de subiecți	30
2.3.2. Medicamente testate și concentrații	37
2.3.3. Modalitatea de realizare și interpretare a testelor (teste cutanate, teste de determinare a activării bazofilului prin citometrie de flux, determinarea imunoglobulinelor E specifice și totale)	39
2.3.4. Metoda statistică	41
2.4. Rezultate	43
2.5. Discuții	59
2.6. Concluzii de etapă	67

CAPITOLUL 3. Identificarea substanțelor incriminate în declanșarea reacțiilor alergice perianestezice – rezultatele inițiale ale primului Centru de Alergo-Anestezie din România (al UMF Cluj, Catedra ATI II)	69
---	-----------

3.1. Introducere și motivația studiului	69
3.2. Obiectivele studiului	70
3.3. Material și metodă	70
3.3.1. Grup de subiecți	70
3.3.2. Medicamente testate și concentrații	76
3.3.3. Modalitatea de realizare și interpretare a testelor (teste cutanate, teste de determinare a activării bazofilului prin citometrie de flux, determinarea imunoglobulinelor E specifice și totale)	77
3.3.4. Metoda statistică	83
3.4. Rezultate	83
3.5. Discuții	102
3.6. Concluzii de etapă	106

CAPITOLUL 4. Determinarea concentrațiilor maxime nonreactive pentru midazolam, ketamină și metamizol – studiu la voluntari sănătoși.

Importanța interpretării testului cutanat alergologic la medicamente

utilizând simultan două concentrații de test	108
4.1. Introducere și motivația studiului	108
4.2. Obiectivele studiului	110
4.3. Material și metodă	110
4.3.1. Medicamente testate și concentrații	110
4.3.2. Grup de subiecți	112
4.3.3. Modalitatea de realizare și interpretare a testelor	112
4.3.4. Metoda statistică	113
4.4. Rezultate	114
4.4.1. Rezultate la testul cutanat prick la midazolam, ketamină și metamizol ..	114
4.4.2. Rezultate la testul cutanat intradermic la midazolam, ketamină și metamizol	114
4.5. Discuții	121
4.6. Concluzii de etapă	126
Concluzii generale	128
Bibliografie	130
Anexă (articole publicate in reviste de specialitate ca prim-autor).....	135

Cuvinte cheie: anafilaxie perianestezică, alergii la medicamente, agenți blocați neuromusculari, teste cutanate, BAT, IgE specifice.

Lucrarea are o întindere de 135 pagini și este structurată în 4 capitole. Primele 26 de pagini reprezintă introducerea și capitolul 1, în care se prezintă stadiul actual al cunoașterii în domeniul ales (alergoanestezie). Următoarele 103 pagini cuprind partea specială, organizată în capitolele 2, 3 și 4, fiecare dintre acestea reprezentând câte un studiu de sine-stătător care aduce noutăți în secțiuni de mare actualitate în alergoanestezie. Ultimele 5 pagini conțin referințele, respectiv 135 de titluri bibliografice, denotând o documentare riguroasă într-un domeniu nou și dinamic. Proporțiile dintre părțile componente sunt conforme cu cerințele specifice unei teze de doctorat.

PARTEA GENERALĂ

În capitolul 1 sunt prezentate succint reacțiile alergice perianestezice și modalitatea de abordare a pacientului cu risc de anafilaxie perianestezică.

Reacțiile anafilactice perianestezice, ca și reacțiile anafilactice apărute în context diferit, sunt în principal consecința eliberării masive de mediatori din mastocitele și bazofilele sensibilizate. Efectele clinice sunt similare în cazul eliberării de mediatori din mastocite și bazofile prin mecanisme IgE sau non-IgE mediate .

Cauzele care pot declanșa șoc anafilactic perianestezic sunt numeroase datorită faptului că pacientul supus anesteziei este expus unui număr mare de substanțe într-un interval scurt de timp (agenți blocați neuromusculari ABNM, hipnotice, opioide, antibiotice, anestezice locale, derivate de sânge, înlocuitori de plasmă, latex, dezinfectante, și altele).

Identificarea factorilor de risc pentru anafilaxia perianestezică reprezintă o etapă importantă și este realizată în cursul consultației preanestezice. Cel mai important factor de risc este reprezentat de către existența unei reacții anafilactice perianestezice în istoricul medical al pacientului.

Bilanțul alergologic reprezintă abordarea standardizată a pacientului cu risc de anafilaxie perianestezică. Este o etapă importantă în stabilirea diagnosticului menționat și face parte integrantă din strategia de reducere a riscului de anafilaxie la pacientul chirurgical. Ideal, bilanțul se realizează la un interval de cel puțin 4-6 săptămâni de la episodul anafilactic (investigații la distanță în raport cu momentul episodului anafilactic).

În cursul reacției este recomandată recoltarea de probe pentru dozarea triptazei (investigație de tip imediat în raport cu momentul episodului anafilactic).

Pacientul care relatează un episod clinic sugestiv pentru o reacție anafilactică perianestezică beneficiază în cadrul bilanțului de parcurgerea unui algoritm decizional menit să reducă riscul de anafilaxie la o intervenție ulterioară. Bilanțul alergologic are rolul de a identifica prin investigații specifice: teste cutanate prick (TCP) și intradermice (TCID), determinări de IgE specifice, teste de activare celulară la alergeni medicamentoși, substanța/substanțele care sunt incriminate în reacția anafilactică perianestezică (etiologia reacției). Deasemenea oferă alternative sigure care vor putea fi utilizate cu ocazia unei noi intervenții. Sinteza rezultatelor este comunicată medicului anestezist care va folosi informațiile pentru alegerea unei tehnici anestezice cu risc minim pentru pacient.

PARTEA SPECIALA

Capitolul 2 al tezei cuprinde studiul “*Prevalența testelor alergologice pozitive, in vivo și in vitro, la medicația specifică anestezică, la pacienții cu istoric de alergie medicamentoasă, alta decât medicația specifică anestezică*”.

Obiective: Obiectivul principal studiului a constat în determinarea prevalenței testelor pozitive, TCP și TCID a IgEs la medicamente și a BAT (testul de activare al bazofilelor prin citometrie de flux), la agenți blocați neuromusculari - ABNM , hipnotice și la opioide. Alte obiective au constat în corelarea rezultatelor obținute la testele *in vivo* cu cele obținute la testele *in vitro*, și de asemenea cu prezența bolilor atopice, valoarea IgE totale din ser și anestezia generală în antecedente.

Pacienti si metoda: 37 de voluntari cu istoric de reacții de hipersensibilitate de tip imediat la alte medicamente decât anestezicele (antibiotice și antiinflamatorii) au fost testați *in vivo* (TCP și TCID) și *in vitro* (determinarea IgE specifice - RIA și determinarea activării bazofilelor - Flow2CAST) la 11 anestezice. Datele au fost analizate statistic prin stabilirea acurateții, a testului χ^2 , și rata șansei.

Rezultate : Prevalența TCP pozitive a fost de 1,72%, a TCID de 6,25%, a IgEs de 10,32% iar a BAT de 8,60% din totalul testelor aplicate. Curarele au produs cel mai mare număr de teste pozitive *in vivo* și *in vitro*. S-a observat un număr surprinzător de mare (11/37 cazuri) de TCID pozitive la midazolam. Un număr de 4 subiecți (10,81%) au prezentat TCP pozitive la curare. S-au pus în evidență subiecți cu crossreactivitate la curare. Există o diferență statistic semnificativă (testul chi-pătrat, $p < 0,05$) între concordanțele BAT pozitive/TCP pozitive (5 din 7 teste, 71,42%) și BAT pozitive/TCID pozitive (3 din 25 cazuri, 12%). Nu există o diferență statistic semnificativă între concordanța RIA-IgEs pozitive/TCP pozitive (2 din 7, 28,57%) și RIA-IgEs pozitive/TCID pozitive. Pentru cele 407 observații suprapuse s-a determinat acuratețea testelor *in vitro* în raport cu testele cutanate TCP și TCID. Acuratețea BAT versus TCP a fost de 91,89% și a BAT versus TCID de 87,75%. Acuratețea RIA-IgEs versus TCP a fost de 88,94%, iar versus TCID de 86,28%. S-au determinat de asemenea odds-ratio pentru anumiți factori predispozanți, cum ar fi istoricul de boli atopice, valoarea IgEt sau istoricul de anestezie generală. Acești factori nu au fost statistic relevanți pentru pozitivarea testelor cutanate la medicamentele studiate.

Discuții, concluzii : Istoricul pozitiv de alergie la medicamente a fost singurul factor predictiv pentru pozitivarea TCP la anestezice într-un studiu spaniol. În studiul nostru 10,81% dintre pacienți au prezentat TCP pozitive la curare, mult peste procentul din

populația generală, fără factori de risc (1,6%-2,8%). Sensibilizarea latentă la curare la nivelul unei populații s-a corelat cu o incidență crescută a reacțiilor anafilactice la curare. Acuratețea BAT versus TCP a fost cea mai bună. Numărul mare de TCID la midazolam sugerează o concentrație excesivă de test.

Alergia medicamentoasă autoraportată de către pacienții chirurgicali, la alte substanțe decât cele specifice anestezice ar putea constitui un factor de risc pentru sensibilizarea latentă la curare, cu implicații pentru efectuarea preanestezică a testelor la ABNM la acest subgrup de pacienți, în scopul evitării accidentelor anafilactice perianestezice.

Cele dintîi rezultate în ceea ce privește etiologia reacțiilor perianestezice din țara noastră sunt prezentate în **capitolul 3 - „Identificarea substanțelor incriminate în declanșarea reacțiilor alergice perianestezice – rezultatele inițiale ale primului Centru de Alergo-Anestezie din România (al UMF Cluj, Catedra ATI II)”**.

Obiective: Obiectivul principal al studiului este reprezentat de determinarea substanței/substanțelor implicate în declanșarea reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat la pacienții cu accidente alergice perianestezice care s-au adresat primului Centru de Alergo-Anestezie din țara noastră în perioada ian. 2008 - iun. 2010. Un alt obiectiv a constat în realizarea unor comparații cu rezultatele raportate de alte centre europene de alergoanestezie.

Pacienti si metoda: Au fost incluși în studiu un număr de 22 de pacienți cu istoric de reacții perianestezice sugestive pentru reacții de hipersensibilitate de tip imediat. Testele TCP și TCID au fost realizate conform metodologiei recomandate de ghidurile de specialitate. Pentru optimizarea diagnosticului s-au efectuat determinarea IgEs la medicamente (metoda RIA) și testul de activare al bazofilelor prin citometrie de flux (metoda Flow2Cast). Reacțiile sugestive clinic pentru hipersensibilitatea de tip imediat se pot încadra în reacții IgE mediate (teste cutanate pozitive ± IgEspecifice pozitive) și non-IgE mediate. În scopul realizării comparațiilor cu rezultatele altor centre europene de alergo-anestezie în ceea ce privește agenții etiologici principali depistați, au fost selectate rapoartele a 3 centre: francez, spaniol și norvegian. Analiza statistică a fost realizată prin aplicarea testului χ^2 cu corecția Yates unde a fost cazul.

Rezultate: Pacienții cu reacții anafilactice perianestezice au fost în majoritate femei (59,09%), media de vîrsta a grupului fiind de 35±19 ani. Dintre aceștia, 45,45% au prezentat istoric de boli atopice iar 40,91%, alergii la alte medicamente decât anestezicele. Mecanismul IgE mediat (de tip anafilactic) s-a confirmat la 81,82% dintre pacienți, la restul

mecanismul reacției fiind interpretat ca non-IgE mediat (anafilactoid). Agenții etiologici principali au fost în majoritate curarele (50%), urmate de hipnotice (16,67%), antibiotice și latex (câte 11,11%) și alte substanțe (11,11%). Tipul de reacție (IgE sau non-IgE mediat) nu a fost influențat statistic semnificativ de către valoarea IgE totale, severitatea clinică a reacției sau de către sexul pacienților ($p > 0,05$). În comparație cu alte centre de alergoanestezie, rezultatele noastre au fost cele mai apropiate de cele raportate de către autorii francezi, fără diferențe semnificative statistic în ceea ce privește sexul, mecanismul reacției și agenții etiologici cel mai frecvent implicați, așa cum sunt descriși în literatură (curare, antibiotice și latex), deși au fost diferențe la hipnotice ($p < 0,01$). În comparație cu rezultatele autorilor norvegieni au fost diferențe semnificative în ceea ce privește agenții etiologici, și anume curarele ($p < 0,01$), iar comparativ cu rezultatele spaniole, au fost observate diferențe atât în ceea ce privește mecanismul reacției ($p < 0,05$) cât și agenții etiologici, și anume antibioticele ($p < 0,05$).

Discuții, concluzii: Predominanța feminină a reacțiilor alergice perianestezice, rezultată în studiul nostru, a fost pusă în evidență și de către alți autori. Mecanismul IgE-mediat a fost pus în evidență în cazul lotului nostru în 82% din cazuri, și în majoritatea cazurilor în alte rapoarte. Agenții etiologici dominanți au fost curarele în cazul nostru precum și în cazul autorilor francezi și norvegieni, dar nu și în cazul spaniolilor unde domină antibioticele. În studiul actual hipnoticele ocupă poziția secundă, urmate de latex și antibiotice. Acestea din urmă sunt a doua cauză de anafilaxie perianestezică în raportul francez.

Alergia medicamentoasă autoraportată a fost identificată la 40,91% dintre pacienții cu anafilaxie perianestezică, în comparație cu procentul de 7,8-8,3% în populația generală, ceea ce sugerează faptul că alergia la alte medicamente decât anestezicele ar putea reprezenta un factor de risc pentru sensibilizarea la anestezice, în concordanță cu rezultatele de la capitolul anterior al tezei.

Capitolul 4 cuprinde studiul *„Determinarea concentrațiilor maxime nonreactive pentru midazolam, ketamină și metamizol – studiu la voluntari sănătoși. Importanța interpretării testului cutanat alergologic la medicamente utilizând două concentrații de test”*.

Obiective: definirea concentrațiilor maxime pentru midazolam, ketamină și metamizol care să nu fie asociate cu reacții fals pozitive la testele cutanate alergologice la voluntari sănătoși nonatopici (stabilirea experimentală a acestor concentrații).

Material si metoda: La studiu au consimțit să participe 41 voluntari sănătoși cărora li s-au aplicat teste cutanate prick și intradermice folosind diverse concentrații de medicamente, obținute prin diluții din soluțiile comerciale de midazolam, ketamină și metamizol. Metodologia de realizare și interpretare a testelor cutanate prick și intradermice a fost în conformitate cu recomandările ghidurilor de specialitate. Pentru testele intradermice am realizat corelarea raportului rezultat între diametrul mediu al papulei la 20 de min de la injectare (RW – reading weal) și diametrul mediu al papulei de injecție (IW – initial weal), raport notat RW/IW, pe de o parte, și diferite concentrații ale soluțiilor testate, pe de altă parte. Raportul RW/IW apreciază reacția cutanată la injectarea intradermică a substanței studiate. Analiza statistică a folosit coeficientul de corelație Pearson.

Rezultate: La testarea prick nu s-au obținut pozitivități la substanțele testate. La testul intradermic creșterea raportului RW/IW este corelată cu creșterea concentrației la toate substanțele testate.

Am definit 2 concentrații pentru fiecare substanță, fiecare având posibile implicații în diagnosticul de alergie la medicamente. Prima concentrație, numită C1, este cea mai mare concentrație la care aria de testare nu se modifică după injectarea substanței, astfel că raportul $RW/IW \leq 1$. A doua concentrație, numită C2, este concentrația cea mai mare la care $RW/IW < 2$ și la care papula nu se dublează la nici un subiect. Orice concentrație care depășește C2 începe să producă reacții pozitive ($RW/IW \geq 2$). Aceste reacții pozitive la martori nonalergici sunt de fapt reacții fals pozitive. Modelul matematic care exprimă corelația între concentrația de medicament și reacția cutanată (RW/IW) este linear pentru midazolam ($r=0,88$ și $p<0,01$), logaritmic linearizat pentru ketamina ($r=0,84$ și $p<0,01$) și logaritmic pentru metamizol ($r=0,90$ și $p<0,01$). Conform observațiilor noastre, pentru ketamină C1 are valoarea 0,1 mg/ml, pentru midazolam de 0,1 mg/ml, iar pentru metamizol de 5 mg/ml. C2 se observă la ketamină la 0,25 mg/ml, la midazolam la 0,25 mg/ml și la metamizol la 50 mg/ml.

Discutii, concluzii: Se pune problema evitării atât a reacțiilor fals pozitive cât și a reacțiilor fals negative, care sunt chiar mai periculoase decât primele. În acest sens, testarea intradermică cu concentrații mai apropiate decât cele rezultate din diluții zecimale în cazul testelor intradermice seriate pare mai oportună.

Utilizarea în paralel a C1 și a C2 ar putea să reducă numărul de erori datorate unor rezultate fals pozitive, respectiv fals negative și să amelioreze interpretarea testelor intradermice. S-a evidențiat o corelație statistic semnificativă între concentrația substanței testate și magnitudinea reacției cutanate prin realizarea unui model matematic.

CONCLUZII GENERALE:

- Depistarea compușilor implicați în declanșarea reacțiilor alergice perianestezice reprezintă un pas esențial în reducerea riscului de anafilaxie în cursul procedurilor anestezice ulterioare; acest demers face apel la un algoritm diagnostic standardizat care include teste in vivo și in vitro efectuate atât imediat, cât și la distanță, în raport cu momentul accidentului alergic perianestezic.
- Alergia medicamentoasă autoraportată de către pacienții chirurgicali, la alte substanțe decât cele specifice anestezice ar putea constitui un factor de risc pentru sensibilizarea latentă la curare, cu implicații pentru efectuarea preanestezică a testelor la ABNM la acest subgrup de pacienți, în scopul evitării accidentelor anafilactice perianestezice.
- Rezultatele inițiale ale primului Centru de Alergoanestezie din Romania arată că reacțiile alergice perianestezice au predominantă feminină și sunt în majoritate IgE mediate. Agenții etiologici principali sunt curarele (50%), hipnoticele (17%), antibioticele și latexul (câte 11%). Există atât similarități cât și diferențe în raport cu rezultatele altor centre europene de alergoanestezie.
- Utilizarea în paralel a doua concentrații la testarea intradermica, C1 și a C2, determinate experimental pentru fiecare medicament, ar putea să reducă numărul de erori datorate unor rezultate fals pozitive, respectiv fals negative și să amelioreze interpretarea testelor intradermice.

Curriculum vitae:

1. **Nume:** GHERMAN-IONICĂ

2. **Prenume:** NADIA

3. **Data și locul nașterii:** 8 martie 1968, Turda, Jud. Cluj

4. **Cetățenie:** română

5. **Stare civilă:** căsătorita

6. **Telefon:** +40742020268; **e-mail:** nadiaghermanionica@yahoo.com

7. **Educație:**

- studii liceale: Colegiul Național Mihai Viteazu, Turda, secția matematică-fizică, 1982-1986 (diplomă de bacalaureat)

- studii universitare: UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj, 1986 – 1993 (diplomă de medic)

- rezidențiat în Alergologie-Imunologie Clinică, 1995-1999 (medic specialist)

- concurs de primariat în specialitatea Alergologie-Imunologie Clinică, 2005 (medic primar)

8. **Titlul științific:** Doctorand;

9. **Experiența profesională:**

Perioada:	1994-1995	1995-1999	1999-2005	2005-2011
Locul:	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
Instituția:	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Județean Cluj	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Județean Cluj
Funcția:	preparator	Preparator, rezident Alergologie și Imunologie clinică	Asistent, medic specialist Alergologie și Imunologie clinică, doctorand	Asistent, medic primar Alergologie și Imunologie clinică, doctorand

10. **Locul de muncă actual:** UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina de Imunologie, asistent universitar; activitate clinică integrată la Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, ca medic primar Alergologie și Imunologie Clinica

11. **Membri al asociațiilor profesionale:**

- Societatea de Imunologie din România;
- Societatea Română de Alergologie și Imunologie Clinică;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology;
- World Allergy Organization.

12. **Limbi străine cunoscute:** franceză, engleză, italiană, maghiară

13. **Participări recente la manifestări științifice (postere și prezentări orale, publicate în reviste și volume de rezumate ale manifestărilor științifice):**

- **Gherman-Ionică N**, Sfichi M, Bologa R, Hagău N. *Etiologia reacțiilor anafilactice perianestezice- rezultatele preliminare ale primului centru roman de alergoanestezie*. Al II-lea Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinica, Cluj-Napoca, prezentare orală, 2011.

- Bologa R, **Gherman-Ionică N**, Hagău N-“*Correlation between specific IgE antibodies and skin tests for penicillins*”, 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Istanbul, Turkey, 11-15 iunie 2011.

- **Gherman-Ionică N**, Hagău N. *Anafilaxia perianestezică: abordarea diagnostică a unei forme particulare de alergie medicamentoasă*. Al II-lea Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică, Cluj-Napoca, prezentare orală, 2011.

- **Gherman-Ionică N**, Hagău N, Bologa R, Jurca C. *New insights in neuromuscular blocking agents (NMBA) Hypersensitivity reactions*. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, prezentare orală, 2010.

- 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.

- 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.

- Camelia Berghea, **Nadia Gherman-Ionica**. *Diagnosticul reacțiilor induse de aspirina AINS*. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;49.

-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.

- **Gherman-Ionică N**, Bologa R, Indrei C, Hagău N. *Reacțiile alergice perioperatorii*. A 18-a Conferință Națională a Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică, Bucuresti, prezentare orală, 2009.

- **Gherman-Ionică N**. *Skin tests in the diagnosis of allergy to anaesthetic drugs*. Al 35-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, prezentare orală, 2009.

- **Gherman-Ionică N**. *Allergoanaesthesia survey*. Al 35-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, prezentare orală, 2009.

14. **Cursuri postuniversitare, workshop-uri :**

-Cours de Genetique et Immunologie, CEFOR, sub patronajul TEMPUS-PHARE, CNRS si INSERM, Iași, 1996 (participant)

-International Training Course on Biomembranes and Diseases, Cluj-Napoca, 1995 (participant)

-Anticorpii monoclonali in arsenalul terapeutic alergologic-terapia anti-IgE, curs preconferinta SRAIC pentru EMC, Cluj 2006(lector)

- Al II-lea Workshop Național de Imunoterapie Specifică, Brașov, 19-20 martie 2010 (participant)

15. **Capitole publicate în volume colective, prin care se aduc contribuții la dezvoltarea activităților didactice/profesionale:**

1. Cristea V, Crișan M, **Gherman N**. *Sistemul complement*. În: Curs de Imunologie – Facultatea de Medicină. Cristea V, Crișan M (sub red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, p. 73-81, 2011.

2. Cristea V, Crișan M, **Gherman N**. *Fazele răspunsului imun și cooperarea dintre celulele implicate*. În: Curs de Imunologie – Facultatea de Medicină. Cristea V, Crișan M (sub red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, p. 111-125, 2011.

3. Cristea V, Crișan M, **Gherman N**. *Sistemul complement*. În: Curs de Imunologie pentru studenții Facultății de Farmacie. Cristea V, Crișan M (sub red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, p. 110-120, 2011.

4. Cristea V, Crișan M, **Gherman N**. *Fazele răspunsului imun și cooperarea dintre celulele implicate*. În: Curs de Imunologie pentru studenții Facultății de Farmacie. Cristea V, Crișan M (sub red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, p. 138-157, 2011.

16. **Capitole publicate in volume colective** aparute în edituri recunoscute prin care se aduc contribuții la dezvoltarea domeniului:

1.Hagău N, **Gherman-Ionică N**. *Managementul gravidei cu istoric de alergie la anestezicele locale*. În: Copotioiu SM, Azamfirei L (sub red). Actualități în anestezie și terapie intensivă. Mama și copilul. Editura University Press, Tg. Mures, p. 196-206, 2009.

2. **Gherman-Ionică N**. *Terapia anti-imunoglobulină E*. În: Tratat de imunoterapie. Dejica D (Ed.), Editura Mega, Cluj Napoca, p. 305-315, 2006.

3. **Gherman-Ionică N**. *Modificatorii de leucotriene în afecțiunile alergice*. În: Prezent și viitor în bolile alergice, Dumitrașcu D (ed.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, p. 123-133, 2004.

4. **Gherman N**. *Scleroza sistemică progresivă (sclerodermia). Spondilita anchilozantă. Polimiozita și dermatomiozita (sindromul miozitic). Sindromul Sjogren*. În: Tratat de imunologie clinică, vol 1, cap.8 (colagenoze) D Dejica (ed.), Editura Dacia Cluj Napoca, p. 334-353, 1997.

17. **Articole publicate in extenso în reviste de specialitate de circulație internațională, indexate ISI, recunoscute CNCSIS A, și reviste naționale CNCSIS B+ indexate BDI prin care se aduc contribuții la dezvoltarea domeniului:**

1.**Gherman-Ionică N**, Bologa R, Cocu S, Cristea C, Dirzu D, Hagău N. *Proposal for use of two concentrations for metamizol to intradermal testing*. Farmacia 2011; 59: 578-589.

2. Hagău N, Bologa RO, Indrei CL, Longrois D, Dirzu DS, **Gherman-Ionică N**. *Maximum non-reactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing- study in non-allergic healthy volunteers*. Anaesth Intensive Care 2010 ; 38: 513-518.

3. **Gherman-Ionică N**, Brezoski ES, Sfichi M, Bologa R, Hagau N. *Perianaesthetic Anaphylaxis. Initial results of the first Romanian allergeo-anaesthesia center.* J Rom Anest Terap Int 2011; 18.
4. Bologa RO, Cristea V, **Gherman-Ionică N**, Maxim M, Csipak G, Brezoski E, Hagau N. *Prevalența alergiei la antibiotice raportată de pacienții din ambulatorul de alergologie.* Clujul Medical 2010; 83: 508-512.
5. Bologa RO, Cristea V, **Gherman-Ionică N**, Tranca S, Dirzu DS, Hagau N. *Corelația între istoricul de alergie și testele cutanate pozitive la peniciline în cazul alergiei de tip imediat.* Clujul Medical 2010; 83: 318-323.
6. Hagău N, Alb I, Bene L, Cocu S, **Gherman-Ionică N**, Indrei C. *Concordanța între istoricul de alergie medicamentoasă și testele alergologice într-un centru de alergoanestezie.* J Rom Anest Terap Int 2010; 17: 29-33.
7. Bologa RO, Hagău N, **Gherman-Ionică N**, Cristea V. *Stadiul actual privind alergiile de tip imediat la peniciline.* Clujul Medical 2009; 82: 475-479.
8. **Gherman-Ionică N**, Bologa R, Indrei C, Hagau D, Dirzu D, Tranca S, Hagau N. *Bilanțul alergologic la pacientul cu risc de anafilaxie perianestezică.* J Rom Anest Terap Int 2009; 16: 44-54.

18. Participarea în programe de cercetare-dezvoltare naționale și internaționale -Granturi prin competiție:

1. **CEEX 223** - Școala de Vară Internațională de Alergologie și Imunologie Clinică și promovarea parteneriatului internațional pentru realizarea unei propuneri în Programul PC7 SCO-ALERGO-SEP, 2006-2009, finalizat (membru în comitetul științific)
2. **PN II Parteneriate 41-062** – Citometria de flux ca metodă de investigație celulară în alergoanestezie în scopul reducerii riscului de anafilaxie perianestezică, 2007-2010, finalizat (membru)

19. Stagi de documentare și schimb de experiență profesională în străinătate: CHU Nancy, Franța, dec. 2007, domeniul alergoanestezie, în cadrul PN 41-062/14.09.2007.

20. Contribuții profesionale:

-Membru în cadrul echipei de alergoanestezie, la primul Centru Român de Alergoanestezie, înființat la Catedra ATI II a UMF „Juliu Hațieganu” Cluj, cu rolul de a standardiza (în acord cu ghidurile de specialitate) și de a coordona testele alergologice *in vivo* (teste cutanate și de provocare) la medicația specifică anestezică și alte clase de medicamente la pacienții cu reacții de hipersensibilitate la medicamente.

**IMMUNO-ALLERGOLOGICAL INVESTIGATIONS IN
PERIANAESTHETIC DRUG ALLERGY**

–DOCTORAL THESIS ABSTRACT–

Author: **Nadia Gherman-Ionică**

Scientific Coordinator: **Prof. Doru I. Dejica, Ph. D.**



“Tuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy

October 2011

SUMMARY

Abbreviations	4
Foreword	5

GENERALITIES

CHAPTER 1. Perianaesthetic allergic reactions and the approach to patients with suggestive history of allergy to specific anaesthetic medication

1.2. Epidemiological data on perianaesthetic anaphylaxis	8
1.3. Risk factors in perianaesthetic anaphylaxis.....	9
1.4. Approach to patients at risk of perianaesthetic anaphylaxis	11
1.4.1. Clinical manifestations during the perianaesthetic reaction	12
1.4.2. Allergological investigations in perianaesthetic anaphylaxis.....	13
1.4.2.1. Investigations which may prevent the first allergic reactions in patients without perianaesthetic allergic case-history	13
1.4.2.2. Investigations designed to reduce the risk of perianaesthetic anaphylaxis in patients with this type of reactions in their history.....	14
1.4.2.2.1. Investigations performed at the time of the anaphylactic event...14	
1.4.2.2.2. Investigations at distance in relation to the anaphylactic event	16
1.4.3. Valorisation of the results of the allergologic survey.....	26

SPECIAL PART. PERSONAL CONTRIBUTIONS

CHAPTER 2. Prevalence of positive allergy tests, *in vivo* and *in vitro*, at specific anaesthetic drugs, in patients with prior history of drug allergy, other than anaesthetics

28	
2.1. Introduction and study reason	28
2.2. Objectives	29
2.3. Patients and method.....	30
2.3.1. Subjects group	30
2.3.2. Tested drugs and concentrations.....	37
2.3.3. The method of test performance and interpretation (skin tests, flowcytometric basophil activation tests, specific and total IgE's)	39
2.3.4. Statistical method	41
2.4. Results	43
2.5. Discussions	59
2.6. Conclusions on this stage	67

CHAPTER 3. Identification of the triggering substances in perianaesthetic allergic reactions - initial results of the first Romanian Alergo-Anaesthesia Center (UMF Cluj, Anaesthesia and Intensive Care Department)

69	
3.1. Introduction and study reason	69
3.2. Objectives	70
3.3. Material and method.....	70
3.3.1. Subjects group	70
3.3.2. Tested drugs and concentrations.....	76

3.3.3. The method of test performance and interpretation (skin tests, flowcytometric basophil activation tests, specific and total IgE's)	77
3.3.4. Statistical method.....	83
3.4. Results	83
3.5. Discussions	102
3.6. Conclusions on this stage	106

CHAPTER 4. Determination of maximum non-reactive concentrations of midazolam, ketamine and metamizol – study on healthy volunteers.

The importance of use of two concentrations to intradermal testing	108
4.1. Introduction and study reason.	108
4.2. Objectives.	110
4.3. Material and method.....	110
4.3.1. Tested drugs and concentrations.....	110
4.3.2. Subjects group	112
4.3.3. The method of test performance and interpretation.....	112
4.3.4. Statistical method.....	113
4.4. Results	114
4.4.1. Results for the prick tests to midazolam, ketamine and metamizol.....	114
4.4.2. Results for the intradermal tests to midazolam, ketamine and metamizol.....	114
4.5. Discussions	121
4.6. Conclusions on this stage	126
General conclusions	128
Bibliography	130
Annex (articles published in professional journals as first author).....	135

Key Words : perianaesthetic anaphylaxis, drug allergy, neuromuscular blocking agents, skin tests, BAT, specific IgE.

The paper has 135 pages and is structured in four chapters. The first 26 pages are the Introduction and Chapter 1, which present the current state of the knowledge in the chosen field (allergoanaesthesia). The following 103 pages contain the special part, organized in chapters 2, 3 and 4, each representing a separate study in itself, ushering novelties topical sections on allergoanaesthesia. The last 5 pages contain references, namely 135 titles, denoting a thorough documentation in a new and dynamic field. The proportions of the component parts are in accordance with the specific requirements of a doctoral thesis.

GENERALITIES

In Chapter 1 summarizes perianaesthetic allergic reactions and how to deal with the patient at risk of perianaesthetic anaphylaxis.

Perianaesthetic anaphylaxis, and anaphylactic reactions in different contexts, are mainly the result of massive release of mediators from sensitized mast cells and basophils.

The clinical effects are similar in the case of the release of mediators from mast cells and basophils by IgE or non-IgE mediated pathways.

Causes that can trigger a perianaesthetic anaphylactic reaction are many, due to the fact that patients undergoing anesthesia are exposed to a large number of substances in a short period of time (neuromuscular blocking agents NMBA, hypnotics, opioids, antibiotics, local anaesthetics, blood products, plasma expanders, latex, disinfectants, etc).

Identifying the risk factors for perianaesthetic anaphylaxis is an important step and it is performed during the preanaesthetic consultation. The most important risk factor is represented by the existence of an perianaesthetic anaphylactic reaction in the patient's medical history.

The allergologic survey represents the standardized approach to a patient at risk of perianaesthetic anaphylaxis. It is an important step in establishing the diagnosis and it is part of the strategy to reduce the risk of anaphylaxis to surgical patients. Ideally, the survey is made in an interval of at least 4-6 weeks from the anaphylactic episode (remote tests compared with the moment of the anaphylactic episode). Identifying risk factors for perianaesthetic anaphylaxis is an important step and it is performed during the preanaesthetic consultation . The most important risk factor is represented by the existence of an anaphylactic reaction in the patient's medical history.

During the reaction the blood sampling for tryptase is recommended (immediate type investigation in relation with the anaphylactic episode). The patient who reports a suggestive clinical episode of a perianaesthetic anaphylactic reaction benefits, during the survey, from completing a decisional algorithm designed to reduce the risk of anaphylaxis in a subsequent intervention.

The allergologic survey aims at identifying, through specific investigations – skin prick tests (SPT) and intradermal tests (IDT), specific IgE measurements, cellular activation tests to drug allergens - the substance / substances that are incriminated in the perianaesthetic anaphylactic reaction (the etiology of the reaction).

It also offers safe alternatives that can be used in a new intervention. The summary of the results is communicated to the anesthetist who will use the information for choosing an anesthetic technique with minimal risk to the patient.

SPECIAL PART

Chapter 2 of the thesis covers the study “Prevalence of positive allergy tests, *in vivo* and *in vitro*, at specific anaesthetic drugs, in patients with prior history of drug allergy, other than anaesthetics”

The main objective of the study was to determine the prevalence of positive tests, SPT and IDT, specific IgEs to drugs and of BAT (flowcytometric basophil activation test), to neuromuscular blocking agents - NMBAs, hypnotics and opioids. Other objectives consisted in the correlation of *in vivo* test results with those obtained *in vitro*, as well as with the presence of atopic diseases, with the total IgE value in the serum and with the history of general anaesthesia.

Patients and method: 37 volunteers with a history of immediate-type hypersensitivity reactions to drugs other than anaesthetics (antibiotics and anti-inflammatory) were tested *in vivo* (SPT and IDT) and *in vitro* (specific IgE measurements – RIA, basophil activation test - Flow2CAST) to 11 anaesthetics. The data were analyzed statistically by determining accuracy, χ^2 test, and odds ratio.

Results: The prevalence of positive SPT was 1.72%, 6.25% of the IDT, 10.32% of the specific IgEs and 8,60% of the BAT, out of all tests applied. NMBA's produced the highest number of positive tests *in vivo* and *in vitro*. There was a surprisingly large number (11/37 cases) of positive IDT to midazolam. A total of four subjects (10.81%) had positive SPT to NMBA's. Subjects with crossreactivity to NMBA's were revealed. There is a statistically significant difference (chi-square test, $p < 0.05$) between the concordance of positive BAT / positive SPT (5 of 7 tests, 71.42%) and positive BAT/ positive IDT (3 of 25 cases, 12 %). There is no statistically significant difference between RIA-positive IgEs / positive SPT (2 of 7, 28.57%) and RIA-positive IgEs / positive IDT. The accuracy of *in vitro* tests compared with SPT and IDT was determined for the 407 overlapping observations. BAT accuracy versus SPT was 91.89% and BAT versus IDT was 87.75%. RIA-IgEs accuracy versus SPT was 88.94% and versus IDT, 86.28%. Odds-ratio for predisposing factors such as atopic disease history, the IgEt value or general anesthesia history were also determined. These factors were not statistically relevant for the positivity of skin tests to the drugs studied.

Discussions, conclusions:

Positive history of allergy to medication was the only predictive factor for the positivity of SPT to anaesthetics in a Spanish study. In our study 10.81% of patients experienced positive SPT to NMBA's, well above the percentage of the general population without risk factors (1.6%-2,8%). The latent sensitisation to NMBA's detected in a population was

correlated with an increased incidence of anaphylactic reactions to NMBA's. Accuracy of SPT versus BAT was the best. The large number of positive IDT to midazolam suggests an excessive test concentration.

Self-reported drug allergy by surgical patients, to other drugs than anaesthetics, could be a risk factor for latent sensitization to NMBA's, with implications for preanaesthetic skin testing to NMBA's in this subset of patients, in order to avoid perianaesthetic anaphylactic events.

The first results regarding the ethiology of perianaesthetic reactions in our country are presented in Chapter 3, "*Identification of the triggering substances in perianaesthetic allergic reactions - initial results of the first Romanian Allergo-Anaesthesia Center (UMF Cluj, Anaesthesia and Intensive Care Department)*".

Objectives: The main objective of the study is the determination of the substance / substances involved in triggering the immediate type hypersensitivity reactions in patients with perianaesthetic allergic accidents that have addressed the first Allergo-Anaesthesia Center in our country, during January, 2008 – June, 2010. Another objective was making comparisons with results reported by other European allergoanesthesia centers.

Patients and method: A total of 22 patients with a history suggestive of perianaesthetic immediate-type hypersensitivity reactions were included in the study. IDT and SPT tests were conducted according to the methodology recommended by guidelines. In order to optimize the diagnosis, the drug specific IgEs (RIA method) and the flowcytometric basophils activation tests (Flow2Cast method) were performed. Immediate-type hypersensitivity reactions can be divided into IgE mediated (positive skin tests \pm positive specific IgE) and non-IgE mediated. In order to compare the results with other European allergo-anaesthesia centers, regarding the main ethiological agents detected, the reports of three centers were selected: French, Spanish and Norwegian. Statistical analysis was performed by applying the χ^2 test with Yates correction where appropriate.

Results: Patients with perianaesthetic anaphylaxis were mostly women (59.09%), average age group was 35 ± 19 . 45.45% of these had a history of atopic diseases and 40.91%, allergies to medications other than anaesthetics. The IgE mediated reactions (anaphylactic type) was confirmed in 81.82% of cases, the other reactions was interpreted as non-IgE mediated (anaphylactoid). The ethiologic agents were mainly the NMBA's (50%), followed by hypnotics (16.67%), antibiotics and latex (11.11% each) and other substances (11.11%).

The reaction type (IgE or non-IgE mediated) was not significantly influenced by the amount of total IgE, by the clinical severity of the reaction or by the sex of the patient ($p > 0.05$). In comparison with other allergeo-anaesthesia centers, our results were closest to those reported by French authors, with no statistically significant differences regarding gender, the mechanism of the reaction and the etiologic agents most frequently involved, as are described in literature (NMBA's, antibiotics and latex), although there were differences in hypnotics ($p < 0.01$).

Compared with the results of the Norwegian authors there were significant differences in terms of ethiological agents, namely NMBA's ($p < 0.01$), and compared with the Spanish results, differences were observed both in terms of the reaction mechanism ($p < 0.05$) and of the etiologic agents (antibiotics) ($p < 0.05$).

Discussions, conclusions: Female predominance in the perianaesthetic allergic reactions, resulting in our study, was also emphasized by other authors. IgE-mediated mechanism has been emphasized for our group of patients in 82% of cases, and in most cases in other reports. The dominant etiologic agents were the NMBA's in our work, as well as in the case of the French and Norwegian authors, but not in the case of the Spanish, where the antibiotics dominated. In the current study hypnotics rank second, followed by latex and antibiotics. The latter are the second leading cause of perianaesthetic anaphylaxis in the French report.

Self-reported drug allergy was identified in 40.91% of patients with perianaesthetic anaphylaxis, compared with 7.8 to 8.3% percentage in the general population, suggesting that allergy to drugs other than anaesthetics can be a risk factor for sensitisation to anaesthetics, according to the results from the previous chapter of this thesis.

Chapter 4 covers the study "*Determination of maximum non-reactive concentrations of midazolam, ketamine and metamizol – study on healthy volunteers. The importance of use of two concentrations to intradermal testing*".

Objectives: To define the maximum concentrations for midazolam, ketamine and metamizol that are not to be associated with false-positive reactions to skin testing in healthy nonatopic volunteers (experimental defining of these levels).

Material and method: 41 healthy volunteers agreed to participate in the study. Skin prick and intradermal tests were applied using different drug concentrations obtained by dilution of commercial solutions of midazolam, ketamine and metamizole. The methodology of prick and intradermal skin test performance and interpretation was made according to

specific guidelines. For intradermal tests we observed the correlation between the RW/IW ratio (RW= reading weal or average diameter of the weal in 20 minutes after injection; IW= initial weal or average diameter of the injecting weal), on the one hand, and various concentrations of test solutions, on the other. The RW/IW ratio appreciates skin reaction to intradermal injection of the studied substance. Statistical analysis used the Pearson correlation coefficient.

Results: During prick testing, no subject developed any positive reaction. For the intradermal test, the increase of the RW/IW ratio is correlated with increasing of the concentration for all tested substances. We defined two concentrations for each substance, with possible implications in the diagnosis of drug allergy. The first concentration, named C1, is the highest concentration for which the test area does not change after the injection of the substance, so the RW/IW ratio ≤ 1 . The second concentration, C2, is the highest concentration for which the test area is modified, but the RW/IW ratio is < 2 and the weal did not double in any of the subjects. Any concentration exceeding C2 begins to produce positive reactions (RW/IW ≥ 2).

These positive reactions in non-allergic controls are actually false positive reactions. The mathematical model expressing the correlation between the drug concentration and the skin reaction (RW/IW ratio) is linear for midazolam ($r = 0.88$ and $p < 0.01$), linearized logarithmic for ketamine ($r = 0.84$ and $p < 0.01$) and logarithmic for metamizol ($r = 0.90$ and $p < 0.01$). According to our observations, for the ketamine C1 has a value of 0.1 mg/ml, for midazolam of 0.1 mg/ml, and for metamizol of 5 mg/ml. C2 is observed for ketamine at 0.25 mg/ml, for midazolam at 0.25 mg/ml and for metamizol at 50 mg/ml.

Discussions, conclusions: There is the question of avoiding false positive reactions as well as the false negative reactions, which are even more dangerous. In this respect, testing with more clustered concentrations than those resulting from decimal dilutions in the case of intradermal tests seems more appropriate. Using C1 and C2 in parallel as reading concentrations could reduce the number of errors due to false positive results, and respectively false negative ones. A statistically significant correlation between the concentration of the tested substance and the magnitude of skin reaction by creating a mathematical model was shown.

GENERAL CONCLUSIONS:

The identification of the agents responsible for the perianaesthetic anaphylactic reaction represents an essential step in reducing the risk of anaphylaxis during further procedures.

This implies a standardized diagnostic algorithm that includes in vivo and in vitro investigations performed immediately and at least 4-6 weeks after the moment of allergic event.

Self-reported drug allergy by surgical patients, to substances other than anaesthetics, could be a risk factor for latent sensitization to NMBA's, with implications for preanaesthetic testing in this subset of patients, in order to prevent perianaesthetic anaphylaxis induced by NMBA's.

The initial results of the first alergy-anaesthesia center in Romania show that allergic reactions occur predominantly in females and are mostly IgE mediated. The main ethiologic agents are NMBA's (50%), hypnotics (17%), antibiotics and latex (11% each). There are both similarities and differences as compared with results of other European alergy-anaesthesia centers.

Our observations favour the parallel use of two concentrations for intradermal testing, C1 and C2, experimentally determined for each drug . This approach could reduce the number of errors due to false positive and false negative results respectively, and to improve the interpretation of intradermal tests.

Curriculum vitae:

1. Name: GHERMAN-IONICĂ

2. First name: NADIA

3. Date and birthplace: 8 march 1968, Turda, Cluj county

4. Citizenship: romanian

5. Marital status: married

6. Phone: +40742020268; **e-mail:** nadiaghermanionica@yahoo.com

7. Education:

- high-school studies: Mihai Viteazu National College, Turda, matematics-physics section, 1982-1986 (high-school diploma)

- university studies: UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj, 1986 – 1993 (physician degree)

- rezident in Allergology and Clinical Immunology, 1995-1999 (specialist physician)

- MD (senior) in Allergology and Clinical Immunology, 2005 (senior MD)

8. Scientific title: PhD candidate;

9. Professional experience:

Period:	1994-1995	1995-1999	1999-2005	2005-2011
Place:	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
Institution:	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Emergency County Hospital, Cluj	UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Emergency County Hospital, Cluj
Function:	Preparer	Preparator, rezident Allergology and Clinical Immunology	Assistent, specialist in Allergology and Clinical Immunology, PhD candidate	Assistent, senior MD in Alergology and Clinical Immunology, PhD candidate

10. Current workplace: UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Immunology department, university assistent; hospital activity: Emergency County Hospital, Cluj, as senior MD in Alergology and Clinical Immunology

11. Member of professional associations:

- Romanian Society of Immunology;
- Romanian Society of Allergy and Clinical Immunology;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology;
- World Allergy Organization.

12. Foreign languages: french, english, italian, hungarian

13. Recent participations in scientific events (posters and oral presentationas, published in journals and volumns of scientific events):

- **Gherman-Ionică N**, Sfichi M, Bologa R, Hagău. *Ethiologic agents in perianaesthetic anaphylaxis- preliminary results of the first romanian allergeo-anaesthesia center*. 2nd Congress of the Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology, Cluj-Napoca, oral presentation, 2011.

- Bologa R, **Gherman-Ionică N**, Hagău N-“*Correlation between specific IgE antibodies and skin tests for penicillins*”, 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Istanbul, Turkey, 11-15 iunie 2011.

- **Gherman-Ionică N**, Hagău N. *Perianaesthetic anaphylaxis: a drug allergy in a standars approach*. 2nd Congress of the Romanian Society of Allergology. and Clinical Immunology, Cluj-Napoca, oral presentation, 2011.

- **Gherman-Ionică N**, Hagău N, Bologa R, Jurca C. *New insights in neuromuscular bocking agents (NMBA) Hypersensitivity reactions*. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, prezentare orală, 2010.

- 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.

- 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.

- Camelia Berghea, **Nadia Gherman-Ionica**. *Diagnosis of adverse reactions aspirin/NSAID induced*. Joint Meeting of Immunology and Clinical Allergology, Sibiu, România, 28 Aprilie-1 Mai 2010, ISBN:978-973-88744-3-5;49.

-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.

- **Gherman-Ionică N**, Bologa R, Indrei C, Hagău N. *Perioperative anaphylaxis*. 18th Conference of the Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology, Bucuresti, oral presentation, 2009.

- **Gherman-Ionică N**. *Skin tests in the diagnosis of allergy to anaesthetic drugs*. 35th Congress of the Romanian Society of Anaesthesia and Intensive Care, Sinaia, oral presentation, 2009.

- **Gherman-Ionică N**. *Allergoanaesthesia survey*. 35th Congress of the Romanian Society of Anaesthesia and Intensive Care, Sinaia, oral presentation, 2009.

14. Postuniversity courses, workshops :

-Cours de Genetique et Immunologie, CEFOR, sub patronajul TEMPUS-PHARE, CNRS si INSERM, Iași, 1996 (participant)

-International Training Course on Biomembranes and Diseases, Cluj-Napoca, 1995 (participant)

-Therapy with anti-IgE monoclonal antibodies. Continuing medical education course, Cluj 2006 (lecturer)

- Second National Workshop of Specific Immunotherapy, Braşov, 2010 (participant)

15. Chapters published in collective volumes, to contribute at development of didactical/professional activities:

1. Cristea V, Crişan M, **Gherman N**. *The complement system*. In: Curs de Imunologie – Facultatea de Medicină. Cristea V, Crişan M (red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Haţieganu”, Cluj Napoca, p. 73-81, 2011.

2. Cristea V, Crişan M, **Gherman N**. *The dynamic immune response and cell cooperations*. In: Curs de Imunologie – Facultatea de Medicină. Cristea V, Crişan M (red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Haţieganu”, Cluj Napoca, p. 111-125, 2011.

3. Cristea V, Crişan M, **Gherman N**. *The complement system*. In: Curs de Imunologie pentru studenții Facultății de Farmacie. Cristea V, Crişan M (red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Haţieganu”, Cluj Napoca, p. 110-120, 2011.

4. Cristea V, Crişan M, **Gherman N**. *The dynamic immune response and cell cooperations* In: Curs de Imunologie pentru studenții Facultății de Farmacie. Cristea V, Crişan M (red.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Haţieganu”, Cluj Napoca, p. 138-157, 2011.

16. Chapters published in collective volumes issued by established publishers, with a contribution to domain development:

1.Hagău N, **Gherman-Ionică N**. *The management of the pregnant women with history of local anaesthetic allergy*. In: Copotoiu SM, Azamfirei L (sub red). Actualități în anestezie și terapie intensivă. Mama și copilul. Editura University Press, Tg. Mures, p. 196-206, 2009.

2. **Gherman-Ionică N**. *Anti-IgE therapy*. In: Tratat de imunoterapie. Dejica D (Ed.), Editura Mega, Cluj Napoca, p. 305-315, 2006.

3. **Gherman-Ionică N**. *Leukotriene modifiers in allergic diseases*. In: Prezent și viitor în bolile alergice, Dumitraşcu D (ed.), Editura Medicală Universitară “Iuliu Haţieganu”, Cluj Napoca, p. 123-133, 2004.

4. **Gherman N**. *Progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ankylosing spondilitis. Polimyositis and dermatomyositis (myositic syndrome). Sjogren's syndrome*. In: Tratat de imunologie clinică, vol 1, cap.8. D Dejica (ed.), Editura Dacia Cluj Napoca, p. 334-353, 1997.

17. Articles published in extenso in specialist journals of international reach, ISI indexed, CNCSIS A recognised, and CNSIS B+ national journals BDI indexed, with contributions to domain development:

1.**Gherman-Ionică N**, Bologa R, Cocu S, Cristea C, Dirzu D, Hagău N. *Proposal for use of two concentrations for metamizol to intradermal testing*. Farmacia 2011; 59: 578-589.

2. Hagău N, Bologa RO, Indrei CL, Longrois D, Dirzu DS, **Gherman-Ionică N**. *Maximum non-reactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing- study in non-allergic healthy volunteers*. Anaesth Intensive Care 2010 ; 38: 513-518.

3. **Gherman-Ionică N**, Brezowski ES, Sfichi M, Bologa R, Hagau N. *Perianaesthetic Anaphylaxis. Initial results of the first Romanian allergeo-anaesthesia center*. J Rom Anest Terap Int 2011; 18.

4. Bologa RO, Cristea V, **Gherman-Ionică N**, Maxim M, Csipak G, Brezoski E, Hagau N. *Prevalence of self reported antibiotics allergy in out-unit patients*. Medical Cluj 2010; 83: 508-512.
5. Bologa RO, Cristea V, **Gherman-Ionică N**, Tranca S, Dirzu DS, Hagau N. *Correlation between history of allergy to penicillins and positive skin tests for immediate-type allergy*. Medical Cluj 2010; 83: 318-323.
6. Hagău N, Alb I, Bene L, Cocu S, **Gherman-Ionică N**, Indrei C. *Concordance between history of drug allergy and diagnostic tests in an allergeo-anaesthesia center*. J Rom Anest Terap Int 2010; 17: 29-33.
7. Bologa RO, Hagău N, **Gherman-Ionică N**, Cristea V. *Present concept on immediate allergic reactions to penicillins*. Medical Cluj 2009; 82: 475-479.
8. **Gherman-Ionică N**, Bologa R, Indrei C, Hagau D, Dirzu D, Tranca S, Hagau N. *The allergologic survey of the patient at risk for perioperative anaphylaxis* . J Rom Anest Terap Int 2009; 16: 44-54.

18. Participation in research-development national and international projects:

3. **CEEX 223** – International summer school on Allergy and Clinical Immunology (Program PC7 SCO-ALERGO-SEP, 2006-2009, finalized (scientific committee member)
4. **PN II Parteneriate 41-062** – Flowcitometry as cellular investigation method in allergeoanaesthesia, aiming to reduce the risk of perianaesthetic anaphylaxis, 2007-2010, finalized (member)

19. Training, documentation and experience exchange: CHU Nancy, France, dec. 2007, allergeoanaesthesia field, part of PN 41-062/14.09.2007.

20. Professional contributions:

-Member of the allergeoanaesthesia operational team, located in the first Romanian Allergeoanaesthesia Center, part of the Anaesthesia and Intensive Care Department at the UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj. The responsibility is to standardize (according to guidelines) and to coordinate *in vivo* allergy testing (skin tests, provocation tests) to anaesthetics and other drug classes in patients with drug hypersensitivities.