



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. FORSEA ANA-MARIA (UMFCD)

CONF. DR. CHIRIAC ANCA MIRELA (UM)

Student-doctorand:

GHIORDĂNESCU ILEANA-MARIA

ANUL 2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ/MEDICINĂ
DENTARĂ/FARMACIE

MATHEMATICAL MODELLING FOR DRUG
HYPERSENSITIVITY REACTIONS - FROM
PHENOTYPING TO ENDOTYPING

MODELARE MATEMATICĂ ÎN REACȚIILE DE
HIPERSENSIBILITATE MEDICAMENTOASĂ – DE LA
FENOTIP LA ENDOTIP

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. FORSEA ANA-MARIA (UMFCD)

Cuprinsul tezei de doctorat

	no page number
Preface (English and French)	
I. General part	1
1. Mathematical models in Drug Hypersensitivity Reactions	2
2. Current state of knowledge for the three specific studies included	6
2.1. The ICM Study – current state of knowledge	6
2.2. The penicillins study – current state of knowledge	10
2.3. The NSAIDs study – current state of knowledge	17
I.Bis. Partie générale - Résumé (French)	22
1.Bis. Modèles mathématiques dans les RHM	22
2.Bis. État des connaissances actuel pour les 3 études spécifiques incluses.	23
II. Original Research Part	27
3. Research hypothesis and study objectives	28
3.Bis. Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude	29
4. General research methods..	30
4.Bis. Méthodes générales de recherche	32
5. The ICM Study	34
5.1. Study's specific hypothesis, aim and objectives.	34
5.2. Methods	35
5.2.1. Study subjects	35
5.2.2. Data collected	36
5.3. Results	38
5.3.1. Descriptive analysis results	38
5.3.2. The incidences of (multiple) ST reactivity	40
5.3.3. Manhattan distance results	44
5.3.4. Odds ratio analysis	48
	53

5.Bis. Étude sur les PCI – Résumé	56
6. The penicillins Study	57
6.1. Study’s specific hypothesis, aim and objectives	57
6.2. Methods	58
6.2.1. Study design and data sources	58
6.2.2. Description of the four allergy prediction strategies	62
6.2.3. Statistical analysis	64
6.2.4. Comparative evaluation of strategies	66
6.3. Results	67
6.3.1. Descriptive analysis	67
6.3.2. Combined-score model	70
6.3.3. Performance of the ENDA and Blumenthal strategies.	73
6.3.4. Performance of the scoring strategies	77
6.4. Discussion	86
6.Bis. Etude sur les pénicillines – Résumé	88
7. The NSAIDs Study	89
7.1. Study’s hypothesis, aim and objectives	89
7.2. Methods	90
7.3. Results	96
7.3.1. Descriptive analysis	96
7.3.2. Model construction	100
7.3.3. CA4TCH evaluation	105
7.3.4. Association between CA ₄ TCH scores and current phenotypes	110
7.3.5. CA4TCH predictions for the subjects with uncertain allergy status.	112
7.4. Discussion	114
7.Bis. Etude sur les AINS – Résumé	116

8. Conclusions, Future directions and personal contributions.	117
8.1. Conclusion	117
8.2. Achievements	118
8.3. Future directions	119
8.4. Funding	119
8.5. Acknowledgement	119
8.6. Personal contribution	119
8.Bis. Conclusions, orientations futures et contributions personnelles	121
8.1.Bis. Conclusions	121
8.2.Bis. Réalisations	122
8.3.Bis. Orientations futures	123
8.4.Bis. Financement	123
8.6.Bis. Contribution personnelle	123
Appendix 1	125
References	136

Problema fundamentală

Modele matematice în reacțiile de hipersensibilitate la medicamente

Modelele matematice oferă un cadru precis pentru înțelegerea proceselor naturale și ca urmare, sunt instrumentale în formularea de ipoteze, evaluarea efectelor perturbărilor asupra sistemelor și luarea de decizii informate.¹ În medicină, ele sunt esențiale în studiile epidemiologice, programele de prevenție, studiile clinice, evaluările stării de sănătate și analizele cost-eficacitate.² Modelele matematice analizează simultan mai mulți factori de prognostic, cum ar fi datele demografice, semnele sau simptomele bolilor și rezultatele paraclinice pentru a calcula probabilitatea ca un eveniment să se producă.³ Ele pot fi clasificate, în funcție de rezultatul urmărit, în modele diagnostice, terapeutice sau prognostice.⁴ În plus, în funcție de suportul oferit în decizia medicală, modelele pot fi împărțite în modele de predicție (scoruri de predicție), care generează probabilități fără a face recomandări, și reguli de decizie, care oferă recomandări bazate pe riscul estimat pentru a asista medicii în managementul afecțiunilor.⁵⁻⁷

Dezvoltarea unui model de predicție clinică cuprinde trei stadii^{8,9}: derivarea modelului,¹⁰ validarea externă a acestuia¹¹ și analiza de impact.⁶ În faza de derivare, se construiește modelul multivariabil și se evaluează performanța sa predictivă inițială. În această fază, se utilizează tehnici de validare internă, cum ar fi eșantionarea divizată, validarea încrucișată (CV) sau bootstrapping-ul.^{7,12,13} În faza de validare externă, se testează acuratețea modelului pe o cohortă diferită, dar relevantă, de subiecți.¹² Analiza de impact se efectuează prin studii comparative care investighează dacă implementarea modelului influențează conduita terapeutică, îmbunătățește rezultatele pacientului sau modifică costurile asociate asistenței medicale.^{14,6,8,9} De-a lungul timpului, numeroase modele de prognostic cum ar fi modelul pentru estimarea riscului de accident vascular cerebral la subiecții cu fibrilație atrială,¹⁵ modelele de suport în diagnosticul emboliei pulmonare¹⁶ sau al bolii Alzheimer,¹⁷ precum și un model care permite evaluarea riscului de a avea un diagnostic de afecțiune intrabdominală severă la subiecții care se prezintă la Camera de Gardă, au fost dezvoltate.

În ultimele două decenii, literatura științifică s-a concentrat pe dezvoltarea de modele care studiază farmacocinetica medicamentelor, interacțiunea lor cu celulele sistemului imun¹⁹⁻²¹ și reacțiile adverse la medicamente (RAM).²² Studiul acestor reacții este crucial prin prisma implicațiilor clinice semnificative, estimări recente sugerând ca un procent între 3 și 6% dintre internările în spital se datorează diverselor RAM. În plus, RAM afectează 10–

15% dintre pacienții spitalizați,^{23,24} conducând la creșterea morbidității, prelungirea spitalizărilor și creșterea riscului de mortalitate.²³ Majoritatea RAM sunt previzibile și dependente de doză. Cu toate acestea, 10-20% din RAM, inclusiv reacțiile de hipersensibilitate la medicamente (RHM), sunt imprevizibile.^{24,25}

RHM sunt independente de mecanismul de acțiune farmacologic al medicamentului și sunt bazate pe predispoziția individuală.²⁶ Studiul lor necesită înțelegerea interacțiunii dintre fenotip (caracteristicile clinice cum ar fi cronologia imediată sau non-imediată a reacțiilor index sau simptomele), endotip (identificarea mecanismelor responsabile de apariția reacției) și biomarkeri. Informații legate de toate aceste aspecte pot fi stocate în masive de date precum sistemele de evidență electronică (EHR),²⁷ sau Modulul de Alergii al Partners Health Care System (Massachusetts, US),²⁸ DAHD (Drug Allergy and Hypersensitivity Database),²⁹ sau Registrele Naționale de Alergie la medicamente.³⁰

Stadiul actual al cunoșterii pentru cele trei studii specifice incluse în teză

Datorită frecvenței de apariție și mecanismelor lor specifice, RHM generate de substanțele de contrast iodate (SCI), peniciline și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt printre cele mai studiate modele. Această teză se concentrează pe trei studii separate care utilizează modelarea matematică pentru a explora RHM produse de aceste substanțe. Fiecare studiu va fi discutat independent, primul fiind identificat ca **studiul SCI**, al doilea ca **studiul peniciline** și al treilea, ca **studiul AINS**.

SCI sunt esențiale pentru îmbunătățirea diagnosticului *in vivo* imagistic al unei game largi de afecțiuni. Pe măsură ce piața de substanțe de contrast continuă să se extindă, în principal prin utilizarea pe scară largă a SCI,³¹⁻³³ este de așteptat să crească și numărul de RAM la SCI. Acestea pot fi clasificate ca RAM farmacologice/toxice de tip A și RAM de tip B/RHM.³⁴ În funcție de cronologia lor, RHM la SCI se clasifică în reacții imediate (RI) și reacții non-imediate (RNI),³⁵⁻³⁷ severitate acestora variind de la ușoară la reacții amenințătoare de viață. În ceea ce privește mecanismul imunologic, există dovezi care susțin prezența IgE specifice împotriva SCI în RI, în special atunci când reacția inițială a fost severă.^{34,38-45} În RNI există de asemenea dovezi pentru interacțiuni haptene și farmacologice între moleculele de SCI și receptorii celulelor T (TCR).⁴⁶⁻⁴⁹

Chiar dacă structurile responsabile de inducerea răspunsului imun nu au fost identificate, testarea cutanată pozitivă (TC) la SCI a fost utilizată ca marker *in vivo* pentru existența memoriei imunologice. Analiza rezultatelor subiecților cu TC pozitive a alimentat

căutarea de pattern-uri de reactivitate cutanată. Reactivitatea în TC la multiple SCI a fost raportată la 20-75% dintre subiecții sensibilizați la SCI.^{41,50,51,52} În plus, există diferențe între diferențe între pattern-ul de reactivitate între RI și RNI.^{53,54,55}

În timp ce RNI au fost asociate în principal cu un pattern de reactivitate extins în TC, RI au fost asociate cu un pattern mai îngust de reactivitate în TC, inclusiv mono-reactivitate.^{55,56} Pentru a explica pattern-urile de reactivitate *in vivo* observate la TC, mai multe clasificări chimice bidimensionale (2D) în trei până la opt clase au fost propuse, pe baza prezenței de radicali alifatici comuni ai inelului benzenic.^{53,55,57,58} Cu toate acestea, aceste clasificări sunt, la momentul actual, insuficiente pentru a permite predicția unor alternative sigure pentru toate situațiile clinice. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare cu un număr mai mare de pacienți per studiu și, eventual, o nouă perspectivă, dincolo de structura 2D, pentru a interpreta rezultatele observate la TC.^{53,37,57} În teorie, sunt posibile diferențe între pattern-urile de reactivitate în TC între RI și RNI. Acestea pot rezulta din diferențele în structura epitopului, care este conformațional (3D) pentru epitopii celulelor B, și liniar pentru epitopii celulelor T.⁵⁹ Astfel, suprapunerea unei dimensiuni sterice (3D) la clasificările 2D existente ar putea facilita predicția reactivității la SCI alternative la subiecții cu antecedente de RHM induse de SCI.

Alergiile la peniciline sunt RHM cel mai frecvent înregistrate în fișele medicale ale pacienților, cu o prevalență variind între 6 și 31% în funcție de țările, centrele și populațiile interesate.^{60,83-101} Cu toate acestea, între 77% și 99% dintre pacienții etichetați ca alergici la peniciline pot primi aceste antibiotice în siguranță.^{60,61-67} Existența unei etichete de alergie la peniciline este asociată cu morbiditate și mortalitate crescute⁶⁸ și utilizarea de antibiotice de linia a doua,⁶⁹ cum ar fi fluorochinolonele, macrolidele, lincosamidele sau aminoglicozidele, care pot avea eficiență mai scăzută și sunt mai frecvent responsabile de generarea de efecte adverse.⁷⁰ În plus, la acești subiecți, există un risc crescut de rezistență la antimicrobiene⁶⁸ și de readmisie în spital.⁷¹

Pentru a diferenția subiecții alergici de cei non-alergici și pentru a permite utilizarea în regim de urgență a penicinelor, în ultimul deceniu au fost publicate mai multe strategii. Cu toate acestea, există o heterogenitate semnificativă în ceea ce privește populația țintă (copii⁷² versus adulți^{73,74,75}), fenotipul clinic al RHM (RI⁷⁶ versus RNI^{74,75}), nivelul și cadrul intervenției (farmacie,⁷⁷ spital,^{62,64} Cameră de gardă,⁶⁵ ambulatoriu⁷⁸) și rezultatul urmărit al acestor strategii (de exemplu, îndepărtarea etichetei de alergie la penicilină,⁷³ determinarea

riscului de a dezvolta o erupție cutanată similară cu cea din istoricul clinic în timpul provocării la peniciline⁷⁹).

Mai multe review-uri de literatură⁸⁰⁻⁸² descriu diferitele strategii publicate până la momentul actual. Cu toate acestea, în prezent este dificil de ales și implementat în practică strategia cea mai adecvată.

AINS sunt unul dintre cei mai frecvent raportați factori declanșatori pentru RHM, un procent între 1,9% și 3,5% din populația generală adultă prezentând reacții la aceste medicamente.^{83,84}

Existența unei etichete de alergie la AINS impactează analgezia perioperatorie, este asociată cu rate crescute de utilizare postpartum și cu doze cumulative mai mari de opioide,⁸⁵ precum și cu o augmentare a riscului de a fi diagnosticat cu capsulită adezivă în primii 2 ani după repararea artroscopică a coafei rotatorilor.⁸⁶

Un test de provocare orală (TPO) este tipic necesar pentru a explora RHM la AINS. În prezent, aceste teste sunt efectuate doar în clinici specializate de alergologie și au demonstrat rezultate negative în 40-86% din cazuri pentru majoritatea fenotipurilor descrise^{87,88,89} cu excepția bolii respiratorii exacerbate de AINS (NERD) în care TPO sunt pozitive în 86 până la 100% din cazuri.⁹⁰

Factorii de risc pentru un TPO pozitiv care au fost identificați până la momentul actual includ o reacție recentă la AINS (în ultimii 5 ani),⁹¹ expunerea anterioară la AINS, ≥ 2 reacții la AINS,⁹² o reacție index cu cronologie imediată (≤ 1 oră),⁹² anafilaxia ca reacție index,⁹³ prezența urticariei cronice spontane,⁹⁴ a astmului și atopiei asociate.⁹⁵ În ceea ce privește sexul pacientului, literatura de specialitate raportează rezultate contradictorii, unele studii indicând sexul feminin⁹⁶ ca factor de risc, în timp ce altele sugerează sexul masculin.⁸⁸ În plus, un studiu recent observă că vârsta sub 40 de ani, reacțiile index cu manifestare respiratorie repetate și reacțiile index cu manifestare respiratorie severă cresc semnificativ probabilitatea unui TPO pozitiv la subiecții cu NERD.⁹⁰

Cu toate acestea, în prezent nu există instrumente care să permită stratificarea riscului în cazul RHM la AINS.⁹⁷

Ipoteza de cercetare și obiectivele tezei

Scopul general lucrării este de a oferi utilizatorilor finali (clinicieni, unități sanitare), prin analiza bazelor de date extensive retrospective, instrumente de decizie validate (algoritmi, instrumente de stratificare a riscului) pentru optimizarea prospectivă a managementului pacienților cu RHM.

Ipoteza generală: Emitem ipoteza că instrumentele de predicție sunt eficiente în prevenirea unei noi RHM la SCI, peniciline și AINS la pacienții cu istoric de reacții de hipersensibilitate la aceste medicamente/substanțe.

Obiectivul principal al tezei a fost dezvoltarea și evaluarea performanței a diferite instrumente de predicție prin aplicarea acestora pe cohorte mari extrase din DAHD.

Obiective secundare:

- Calcularea sensibilității, specificității, acurateței, valorii predictive negative (NPV) și valorii predictive pozitive (PPV) a algoritmilor de predicție
- Analiza distribuției pacienților în fenotipuri stabilite
- Asistarea clinicienilor în prevenția secundară a RHM

Metodologia generală de cercetare

Proiectele incluse în teză au fost realizate la Montpellier în unitatea de alergologie a Spitalului Universitar din Montpellier. Toate studiile au fost aprobate de către Comitetul Instituțional de Etică al Spitalului Universitar din Montpellier înainte de inițierea colectării datelor. Consimțământul informat scris a fost obținut de la toți participanții la studii. Lucrarea descrisă în teză a fost realizată conform Codului de Etică al Asociației Medicale Mondiale (Declarația de la Helsinki) pentru experimente care implică oameni.

Tip studiului: analiză retrospectivă de cohortă folosind date extrase din DAHD.

Populația studiată: pacienți cu antecedente compatibile cu RHM la medicamente cunoscute ca inductori frecvenți precum SCI, penicilinele și AINS îndrumați pentru investigații alergice către unitatea de alergologie a Spitalului Universitar din Montpellier, Franța.

Surse pentru date: DAHD, dosarele pacienților și EHR.

Colectarea datelor: de la toți pacienții, am colectat următoarele: date demografice, inclusiv vârsta la momentul testării și vârsta la reacție, semiologia și cronologia evenimentelor (RHM), medicamentul(ele) responsabil(e), clasele chimice cărora le aparțin medicamentele, numărul de evenimente, informații privind tratamentul primit pentru reacție, patologia asociată subiacentă relevantă, medicamentele utilizate în timpul testelor alergologice, rezultatele testelor alergologice, intervalul de timp dintre data reacției și data testelor, cronologia testului dacă acesta a fost pozitiv.

RHM au fost clasificate ca imediate sau non-imediate, pe baza clasificărilor europene pentru clasele respective de medicamente.

Definițiile semiologice utilizate au fost în concordanță cu cele mai recente linii directoare.

Clasificările fenotipurilor au fost în concordanță cu cele mai recente publicații. Cazurile dificil de caracterizat au fost discutate în cadrul reuniunilor de cercetare.

Testele alergologice (TC, TPO) au fost efectuate conform protocoalelor locale care respectă recomandările europene pentru medicamentele respective. Pentru TC (prick și intradermic), s-au folosit forme injectabile ale medicamentelor, disponibile pe piața franceză.

Analyze statistice:

Variabilele categoriale au fost rezumate ca procente, iar variabilele continue ca valori medii și intervale interquartile. Pentru a evalua asocierea dintre un rezultat pozitiv la testarea alergologică și fiecare dintre celelalte variabile clinice, am efectuat regresie logistică univariată și am calculat odds ratios (OR), cu intervale de încredere de 95% și valori p asociate. Pentru a obține un model sparse, au fost aplicate proceduri de selecție variabilă forward, backward și LASSO. Pentru a evalua stabilitatea procedurii de selecție a variabilelor și performanța predictivă a acestora, am efectuat validare încrucișată (CV) 10-fold.

Performanța instrumentelor de stratificare a riscului dezvoltate a fost evaluată folosind curbele ROC, aria sub curbă (AUC), precum și sensibilitatea, specificitatea, NPV și PPV, la pragul de probabilitate de maximizare a sensibilității și specificității (indicele Youden).

În studiul SCI, pentru a cuantifica similitudinea dintre diferitele SCI în pattern-ul de sensibilizare în TC, am calculat distanțele Manhattan pentru fiecare pereche de produse și am vizualizat matricea de distanță rezultată folosind o diagramă de scalare multidimensională (MDS). Ca o analiză suplimentară, am utilizat regresia logistică pentru

fiecare pereche de produse, în întregul set de date, ajustând pentru cronologie. Analizele au fost efectuate utilizând IBM SPSS Statistics v26 și R v4.0.1.

Studiul SCI – Rezumat

„Skin-test-reactivity patterns in patients allergic to Iodinated Contrast Media: a refined view”⁹⁸

Obiectiv: de a rafina perspectiva actuală asupra reacțiilor alergice la SCI prin analiza pattern-urilor de reactivitate în TC la pacienții care au reacționat anterior la SCI.

Metodologie: Pacienții cu antecedente de reacții alergice la SCI și TC pozitive, care s-au prezentat la Spitalul Universitar Montpellier între 2004 și 2022, au fost incluși în studiu. Diferența relativă dintre două produse SCI a fost măsurată prin distanța Manhattan. OR au fost calculate pentru toate perechile de produse din grupurile RI și RNI.

Rezultate: Un total de 181 de pacienți au fost incluși în studiu. Analiza OR a identificat asocieri semnificative între SCI clasic cross-reactive, cum ar fi iohexol-ioversol, iohexol-iomeprol, iomeprol-ioversol, iohexol-iodixanol în grupul TC RI și iohexol-ioversol, iopromid-iohexol, iomeprol-ioversol în grupul TC RNI. Au fost identificate, de asemenea, asocieri mai puțin frecvente, cum ar fi ioxitalamat-amidotrizoat în grupul TC RI și amidotrizoat-iopamidol, amidotrizoat-ioxitalamat în grupul TC RNI. Rezultatele au fost reflectate de distanța Manhattan, care a sugerat existența de clustere conținând atât același SCI clasic asociate, cât și asocierile neobișnuite, care, presupunem, ar putea fi legate de similitudini în structura 3D a SCI respective.

Discuții: Am comparat rezultatele obținute pentru diversele SCI cu informațiile disponibile pe PubChem,⁹⁹ o bază de date publică creată de National Library of Medicine, privind produsele similare în 2D și 3D cu fiecare SCI analizat. Aceste informații ar putea explica asocierile neobișnuite identificate în studiul nostru între produse provenind din clase chimice diferite, cum ar fi amidotrizoatul, iopamidolul și ioxitalamatul, care însă prezintă asemănări în structura lor 3D. Mai mult decât atât, SCI cu structură 3D particulară (iodixanol, iopromid) sau pentru care un produs 3D similar nu a putut fi identificat (iobitridol, ioxaglat) au fost produsele care au prezentat cele mai restrânse pattern-uri de reactivitate în TC, în principal în citirea imediată. Acest lucru confirmă rolul structurii 3D, în special în reacțiile mediate de IgE.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina dacă clasificarea 3D poate completa clasificările actuale 2D pentru a explica mono- și multi-reactivitatea în TC în detaliu.

Studiul peniciline – Rezumat

„Comparative performance of four penicillin allergy prediction strategies in a large cohort”¹⁰⁰

Obiectiv: de a compara performanța a patru strategii de predicție pentru alergia la peniciline într-o cohortă mare independentă.

Metodologie: studiu retrospectiv al subiecților cu antecedente de hipersensibilitate la peniciline care s-au prezentat pentru investigații alergologice în perioada 01/2014 – 12/2021 la Spitalul Universitar Montpellier. Rezultatul urmărit al studiului a fost un test alergologic pozitiv la peniciline.

Rezultate: Din cei 1884 de participanți incluși, 382 (20,3%) au prezentat un test alergologic pozitiv la peniciline. Strategiile ENDA și Blumenthal au demonstrat sensibilitate relativ crescută cu specificitate scăzută și, prin construcție, nu au clasificat incorect subiecții pozitivi cu reacții index severe. Scorul PEN-FAST<3 a avut o valoare predictivă negativă de 90% (95%CI, 88%-91%), cu o sensibilitate de 66% (95%CI, 62%-71%) și o specificitate de 73% (CI95%, 71%-75%) și a dezetichetat incorect 18 subiecți cu anafilaxie și 15 cu alte reacții severe non-imediate. Pentru scorul Chiriac adaptat, specificitatea corespunzătoare unei sensibilități de 66% a fost de 73% (95%CI, 70%-75%). Invers, la un prag de specificitate de 73%, sensibilitatea a fost de 65% (95%CI, 61%-70%). Încercările de îmbunătățire a acestor algoritmi de predicție nu au modificat semnificativ performanța.

Discuții: Strategiile ENDA și Blumenthal sunt sigure pentru subiecții cu risc înalt, dar capacitatea lor de dezetichetare este limitată. În schimb, scorurile de predicție au arătat performanță satisfăcătoare pentru dezetichetare însă cu prețul unui număr mai mare de subiecți pozitivi cu risc înalt incorect identificați. Prin urmare, niciuna dintre strategiile menționate anterior nu a atins un echilibru optim între iatrogenitate și costurile asociate evitării neneesare a penicilinelor.

Studiul AINS – Rezumat

„Development of a risk-stratification tool for non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity on a large cohort”

Obiectiv: de a prezice un TPO pozitiv la AINS.

Metode: studiu retrospectiv al subiecților cu antecedente de hipersensibilitate la AINS, care s-au prezentat în perioada februarie 2001 – decembrie 2020 la unitatea de alergologie a Spitalului Universitar Montpellier pentru investigații alergologice. A fost generat un scor de risc pentru predicția unui TPO pozitiv pe baza elementelor extrase din istoricul clinic, folosind o metodologie bazată pe date.

Rezultate: Din cei 1304 subiecți incluși, 232 au avut cel puțin un TPO pozitiv la orice AINS și 803 au avut TPO negativ la AINS suspectate (conform istoricului clinic). Variabilele selectate în scorul de risc CA₄TCH au inclus cronologia reacției, semiologia de tip anafilaxie sau simptome respiratorii, aspirina ca AINS suspectat, astmul subiacent, urticaria cronică spontană, atopia, timpul dintre reacție și TPO și numărul de clase chimice de AINS suspectate. CA₄TCH a demonstrat o sensibilitate de 78,5% (95%CI: 69,8-85,3) și o specificitate de 70,4% (95%CI: 64,8-79,3), PPV de 43,3% (95%CI: 39,7-49,6) și NPV de 91,9% (95%CI: 89,7-94,2), pentru o prevalență de 22,4%. În plus, CA₄TCH a dezetichetat corect 565 (70,4%) subiecți negativi și a clasificat corect 97,6% dintre subiecții pozitivi cu fenotipuri reactive încrucișate.

Discuții: CA₄TCH a fost dezvoltat folosind o metodologie bazată pe date și se aliniază cu observațiile specialiștilor și cu recomandările ghidurilor europene privind riscurile și severitatea simptomelor asociate cu fenotipurile de RHM la AINS definite anterior. CA₄TCH permite predicții personalizate la prezentarea pacientului în clinică și poate fi integrat sau utilizat alături de sistemele de clasificare existente atât de către specialiști cât și de către nespecialiști.

Concluzii, direcții viitoare și contribuții personale

Concluzia generală a tezei este că modelarea matematică în RHM la SCI, peniciline și AINS poate îmbunătăți semnificativ stratificarea riscului pacienților, facilita identificarea subiecților care pot efectua TPO în siguranță și revela similitudini între produsele testate care pot clarifica mecanismele RHM și ajuta la prezicerea de alternative sigure pentru pacienții cu RAM. Cu toate acestea, aceste instrumente nu sunt încă pe deplin pregătite

pentru utilizare clinică generală, deoarece fie necesită validare prospectivă, fie sunt eficiente și sigure doar în anumite contexte clinice. Este important de remarcat că nici măcar instrumentele validate extern, cum este cazul strategiilor de predicție a alergiilor la peniciline, nu au atins echilibrul ideal între asigurarea siguranței pacientului și minimizarea evitării inutile a medicamentelor.

Studiul SCI – concluzie specifică

Concluzie: Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a stabili dacă clasificarea 3D poate completa clasificările 2D pentru a explica monoreactivitatea și reactivitatea multiplă la SCI în TC. Modelele in silico, chiar și atunci când sunt susținute de rezultatele TC, necesită validare clinică înainte de a putea ghida eficient alegerea empirică a unei SCI alternative. Reactivitatea clinică relevantă poate fi demonstrată numai prin reexpunere (de exemplu, TPO). Este necesară validarea ulterioară a rezultatelor cu o cohortă independentă de pacienți.

Studiul peniciline – concluzie specifică

Concluzie: Strategiile ENDA și Blumenthal sunt sigure pentru subiecții cu risc ridicat, dar capacitatea lor de a efectua eficient dezetichetare este limitată. În schimb, scorurile de predicție au demonstrat performanță adecvată pentru dezetichetare, însă cu prețul unui număr mai mare de subiecți pozitivi cu risc înalt incorect identificați. Prin urmare, niciuna dintre strategiile menționate anterior nu a atins un echilibru optim între iatrogenitate și costurile asociate cu evitarea inutilă a expunerii la penicilina. Un număr semnificativ de publicații susține integrarea instrumentelor de stratificare a riscului bazate pe elemente din istoricul clinic cu fișele electronice ale pacienților și Politicile de stewardship.^{64,82,101,102,103} Cu toate acestea, este puțin probabil să poată fi aduse îmbunătățiri suplimentare ale preciziei acestor instrumente pe baza elementelor provenite exclusiv din istoricul clinic. Prin urmare, atunci când se selectează un instrument specific pentru un anumit cadru de practică clinică, ar trebui luați în considerare diverși factori, cum ar fi tipul de centru/clinică - cu impact direct asupra prevalenței alergiei la peniciline și severității și distribuției diverselor semiologii, particularitățile sistemului medical privind procedurile de trimitere și obiectivele urmărite (dezetichetare prin TPO direct, înlocuirea antibioticelor în regim de urgență, triajul pacienților pentru distribuție în clinici dedicate RHM, etc.).

În timp ce non-specialiștii pot folosi aceste instrumente pentru a determina ce pacienți pot efectua TPO direct în timpul spitalizărilor și pot urma recomandările strategiilor pentru

înlocuirea antibioticelor, alergologii pot beneficia în primul rând de scorurile de predicție a riscului pentru a efectua triajul și distribuția pacienților în clinici dedicate RHM. În plus, în timpul procesului de triaj, aceștia pot oferi recomandări scrise non-specialiștilor și farmaciștilor pentru gestionarea pacienților cu risc scăzut în afara centrelor terțiare de alergologie, făcând referire la scorul (strategia) utilizat(ă) și la semnificația acestuia.

Studiul AINS - concluzie specifică

Concluzii: Scorul CA₄TCH a fost dezvoltat pe o cohortă retrospectivă mare de subiecți suspecți de hipersensibilitate la AINS la care s-a efectuat TPO. Derivarea sa folosește o metodologie bazată pe date care rămâne agnostică față de clasificările imunologice actuale, aliniindu-se însă în același timp cu observațiile și recomandările de specialitate bazate pe riscurile și severitatea simptomelor asociate fiecărui fenotip. Scorul CA₄TCH oferă un cadru unificat pentru predicția unui TPO pozitiv la AINS, evitând astfel necesitatea definirii unui număr tot mai mare de subfenotipuri, pe baza unor algoritmi de diagnostic din ce în ce mai complecși. Având în vedere diferențele între protocoalele de testare între diversele centre clinice, faptul că scorul CA₄TCH se bazează exclusiv pe elemente din istoricul clinic implică un potențial de a fi utilizat încă de la prima prezentare a pacientului pentru a genera o predicție. Prin urmare, scorul poate fi utilizat alături de sau în cadrul clasificărilor existente. Scorul necesită validare externă.

Realizări:

- Toate obiectivele au fost atinse cu succes (valabil pentru toate cele trei studii clinice).
- În prezent, rezultatele a două^{98,100} dintre studii au fost publicate în JACI: In Practice, una dintre cele mai citate reviste de alergologie din lume.
- Una dintre publicații¹⁰⁰ a fost selectată ca Practice Changer și Latest Research Summary de către Editorii JACI: In Practice, indicând impactul substanțial al rezultatelor noastre.

Ultima publicație (studiul AINS) se află în prezent în curs de evaluare la JACI: In Practice.

Direcții viitoare:

Colaborarea cu Universitatea din Montpellier și Spitalul Universitar Montpellier este prevăzută să continue și dincolo de încheierea programului de doctorat.

Finanțare:

Studentul doctorand, IMG, a fost susținută de Bursa de Cercetare Carol Davila pentru Cooperare Internațională de 6 luni (decizia nr. 1.298/ 31.05.2021, Ctr. nr. 19.714/03.08.2021) oferită de Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București România.

Acknowledgements:

Doctorandul dorește să sublinieze că rezultatele parțiale ale acestei cercetări au fost prezentate la Conferința WAO & BSACI UK 2022, la Congreșele EAACI anii 2022 și 2023 și la Forumul GAFA ANACARE 2022.

Contribuție personală:

Doctorandul a efectuat:

- colectarea datelor din DAHD, EHR și dosarele pacienților pe care le-a efectuat în timpul activității ca bursier străin (6 luni în cadrul grantului de cercetare Carol Davila pentru Cooperare Internațională) apoi ca inginer de cercetare la CHU-Montpellier (6 luni - martie 2022-septembrie 2022) - rol principal în colectarea datelor

- redactarea metodologiei pentru studiul AINS și a contribuit la toate celelalte metodologii - pentru studiul peniciline - rol egal, studiu SCI - rol de suport

- analiza statistică în SPSS v.26 pentru cele trei studii împreună cu cei doi colegi statisticieni - prof. Nicolas Molinari și Iuliana Ciocanea-Teodorescu - contribuție egală

- reprezentările grafice ale rezultatelor - rol suport

- prezentările (poster și prezentări orale) rezultatelor parțiale ale cercetării la Congresul European, Mondial și Francez de Alergologie și Imunologie Clinică

- redactarea celor trei articole - contribuție principală/egală

- interpretarea rezultatelor și revizuirea critică a manuscrisului pentru conținut intelectual important și aprobarea versiunii finale a celor trei articole.

Bibliografie selectivă:

1. Marion G, Lawson D. An Introduction to Mathematical Modelling. 2015. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14163399>. DOI:10.5860/choice.32-5134.
2. Verma BI, Ray SK, Srivastava RN. Mathematical models and their applications in medicine and health. *Health Popul Perspect Issues*. 1981 Jan-Mar;4(1):42-58.
3. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1377-1384. doi: 10.1001/jama.2017.12126.
4. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*. 1997 Feb 12;277(6):488-94.
5. Reilly BM, Evans AT. Translating Clinical Research into Clinical Practice: Impact of Using Prediction Rules To Make Decisions. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):201. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00009.
6. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338(jun04 2):b606-b606. doi:10.1136/bmj.b606.
7. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. Springer New York; 2009. doi:10.1007/978-0-387-77244-8.
8. Steyerberg EW, Moons KGM, Van Der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381.
9. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):79-84. doi: 10.1001/jama.284.1.79.
10. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(mar31 1):b604-b604. doi:10.1136/bmj.b604.
11. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(may28 1):b605-b605. doi:10.1136/bmj.b605.
12. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-19425-7.
13. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012;98(9):683-690. doi:10.1136/heartjnl-2011-301246.
14. Labarère J, Bertrand R, Fine MJ. How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):513-527. doi:10.1007/s00134-014-3227-6.
15. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;134(22):1697-1707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802.
16. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-492. doi:10.1007/s11239-015-1250-2.

17. Sala I, Illán-Gala I, Alcolea D, et al. Diagnostic and Prognostic Value of the Combination of Two Measures of Verbal Memory in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):909-918. doi: 10.3233/JAD-170073.
18. Aaronson EL, Chang Y, Borczuk P. A prediction model to identify patients without a concerning intraabdominal diagnosis. *Am J Emerg Med.* 2016 Aug;34(8):1354-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.063.
19. Danhof M, De Jongh J, De Lange ECM, Della Pasqua O, Ploeger BA, Voskuyl RA. Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling: Biophase Distribution, Receptor Theory, and Dynamical Systems Analysis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47(1):357-400. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105154.
20. Zou H, Banerjee P, Leung SSY, Yan X. Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges. *Front Pharmacol.* 2020;11:997. doi:10.3389/fphar.2020.00997.
21. Ploeger BA, Van Der Graaf PH, Danhof M. Incorporating Receptor Theory in Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Modeling. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(1):3-15. doi: 10.2133/dmpk.24.3.
22. Kidd BA, Wroblewska A, Boland MR, et al. Mapping the effects of drugs on the immune system. *Nat Biotechnol.* 2016;34(1):47-54. doi:10.1038/nbt.3367
23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 Apr 15;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
24. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):S3-S15. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.002.
25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350.
26. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol Select.* 2023 Aug 9;7:122-139. doi: 10.5414/ALX02422E.
27. Li L, Foer D, Hallisey RK, et al. Improving Allergy Documentation: A Retrospective Electronic Health Record System-Wide Patient Safety Initiative. *J Patient Saf.* 2022;18(1):e108-e114. doi:10.1097/PTS.0000000000000711.
28. Blumenthal KG, Park MA, Macy EM. Redesigning the allergy module of the electronic health record. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2016;117(2):126-131. doi:10.1016/j.anai.2016.05.017.
29. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1001. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009.
30. Al-Ahmad M, Edin J, Musa F, Rodriguez-Bouza T. Drug Allergy Profile From a National Drug Allergy Registry. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 8;11:555666. doi: 10.3389/fphar.2020.555666. doi:10.3389/fphar.2020.555666.
31. Wang CL, Asch D, Cavallo J, et al. Statement from the ACR Committee on Drugs and Contrast Media on the Intravenous Iodinated Contrast Media Shortage. *Eur J Radiol.* 2023 Jul;164:110853. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110853.
32. Contrast Media Market Size, Share & Trends Analysis Report by Modality (MRI, X-ray/CT, Ultrasound), by Product Type (Iodinated, Gadolinium-based), by Application (Cardiovascular Disorders), by Region, and Segment Forecasts, 2022-30. Report ID: 4538880. 2022. Accessed August 16 2022. <https://www.researchandmarkets.com/reports/4538880/contrast-media-market-size-share-and-trends>.

33. Europe Imaging Agents Market Forecast 2028. Report ID: GR2144. 2022. Accessed August 16 2022. <https://www.graphicalresearch.com/industry-insights/2144/europe-imaging-agents-market>.
34. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:157-169. doi: 10.1159/000315949.
35. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005 Feb;60(2):150-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00745.x.
36. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: Hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):156-164. doi:10.1016/j.anai.2019.11.022
37. Brockow K. Diagnosing and Managing Patients with Reactions to Radiocontrast Media. *Current Treatment Options in Allergy*. 2021;8(3):210-221. doi:10.1007/s40521-021-00287-x
38. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology*. 1998 Oct;209(1):183-90. doi: 10.1148/radiology.209.1.9769830.
39. Laroche D, Lefrancois C, Aimone-Gastin I, et al. A naphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy*. 1999;54 Suppl 58:13-6.
40. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(3):666-670. doi:10.2214/AJR.07.2872.
41. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):234-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
42. Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, Hirankarn N, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(5):387-393. doi:10.1016/j.anai.2010.12.020.
43. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: A study of 38 cases. *European Journal of Radiology*. 2011;77(3):495-501. doi:10.1016/j.ejrad.2009.09.019.
44. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. 2013;68(9):1203-1206. doi:10.1111/all.12214.
45. Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions-potential and limitations. *Front Pharmacol*. 2016;7(JUN). doi:10.3389/fphar.2016.00171
46. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Contrast media Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1965-75. doi: 10.1007/s003300000543.
47. Kanny G, Pichler W, Morisset M, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):179-85. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.012.
48. Keller M, Lerch M, Britschgi M, et al. Processing-dependent and -independent pathways for recognition of iodinated contrast media by specific human T cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):257-268. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03425.x.

49. Lerch M, Keller M, Britschgi M, et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1529-1536. doi:10.1016/j.jaci.2007.02.007.
50. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud AA. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis.* 2004 Jun;50(6):359-66. doi: 10.1111/j.0105-1873.
51. Morales-Cabeza C, Roa-Medellín D, Torrado I, et al. Immediate reactions to iodinated contrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):553-557. doi:10.1016/j.anai.2017.08.014.
52. Torres Jaén MJ, Gomez F, Doña I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2012;67(7):929-935. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02840.x.
53. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2218-2224. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.005.
54. Gamboa P, Sánchez de Vicente J, Galán C, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to iomeprol: Diagnostic value of skin tests and cross-reactivity with other iodinated contrast media. *Allergy.* 2022 Dec;77(12):3641-3647. doi: 10.1111/all.15433.
55. Doña I, Bogas G, Salas M, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol.* 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.575437.
56. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: A meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(6):625-637. doi:10.1111/all.12589.
57. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2021;76(5):1325-1339. doi:10.1111/all.14656.
58. Schmid AA, Böhm IB. Cross-Reactivity and Polyvalent Reactivity in Patients with Iodinated Contrast Medium Allergy: How to Use the Terms Correctly. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2021;182(8):725-727. doi:10.1159/000514974.
59. Ferdous S, Kelm S, Baker TS, Shi J, Martin ACR. B-cell epitopes: Discontinuity and conformational analysis. *Mol Immunol.* 2019;114:643-650. doi:10.1016/j.molimm.2019.09.014.
60. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):139-148.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.045.
61. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy.* 2002;57(12):1151-1158. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23700.x.
62. Park M, Markus P, Matesic D, Li JTC. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):681-687. doi:10.1016/S1081-1206(10)61100-3.
63. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of β -lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):355-359. doi:10.1016/S1081-1206(10)60882-4.
64. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *Journal of Hospital Medicine.* 2013;8(6):341-345. doi:10.1002/jhm.2036.

65. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, Codispoti CD, Moellman JJ. The Use of Penicillin Skin Testing to Assess the Prevalence of Penicillin Allergy in an Emergency Department Setting. *Ann Emerg Med.* 2009;54(1):72-77. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.12.034.
66. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778.e1-778.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.034.
67. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pacific Allergy.* 2013;3(2):115-119. doi:10.5415/apallergy.2013.3.2.115.
68. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ.* Published online June 27, 2018;k2400. doi:10.1136/bmj.k2400.
69. Blumenthal KG, Kuper K, Schulz LT, et al. Association Between Penicillin Allergy Documentation and Antibiotic Use. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1120. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2227.
70. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910. doi:10.1093/cid/ciw462.
71. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1649-1654.e4. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.033.
72. Searns JB, Stein A, MacBrayne C, et al. 1332. Single Dose Oral Amoxicillin Challenge is a Safe and Effective Strategy to Delabel Penicillin Allergies among Low Risk Hospitalized Children. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(Supplement_1):S677-S678. doi:10.1093/ofid/ofaa439.1514.
73. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403.
74. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Oct;115(4):294-300.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.011.
75. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/all.14122.
76. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Jan;128(1):27-32. doi: 10.1016/j.anai.2021.07.005.
77. Turner NA, Wrenn R, Sarubbi C, et al. Evaluation of a Pharmacist-Led Penicillin Allergy Assessment Program and Allergy Delabeling in a Tertiary Care Hospital. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219820. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9820.
78. Brusco NK, Bury S, Chua KYL, Vogrin S, Holmes NE, Trubiano JA. Penicillin Allergy Delabeling Program: an exploratory economic evaluation in the Australian context. *Internal Medicine Journal.* 2023;53(1):74-83. doi:10.1111/imj.15532.
79. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):218-222. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.025.

80. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlaa123. doi:10.1093/jacamr/dlaa123.
81. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *Am J Med.* 2020;133(4):452-462.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.09.017.
82. Staicu ML, Jeffres MN, Jones BM, Stover KR, Wagner JL, Bland CM. Penicillin-allergy delabelling resources for clinicians practicing in resource-limited settings: a full educational resource review of the grey literature. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(2):dlad014. doi:10.1093/jacamr/dlad014.
83. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy.* 2016;71(9):1305-1313. doi:10.1111/all.12881.
84. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Experimental Allergy.* 2004;34(10):1597-1601. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02070.x.
85. Li L, Chang Y, Smith NA, Losina E, Costenbader KH, Laidlaw TM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug “allergy” labeling is associated with increased postpartum opioid utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;153(3):772-779.e4. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.025.
86. Morgan AM, Li ZI, Garra S, et al. Patient-reported allergies are associated with increased rate of postoperative stiffness after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2024;33(5):1050-1057. doi:10.1016/j.jse.2023.09.006.
87. Li L, Bensko J, Buchheit K, Saff RR, Laidlaw TM. Safety, Outcomes, and Recommendations for Two-Step Outpatient Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1286-1292.e2. doi:10.1016/j.jaip.2021.11.006.
88. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity: Risk factors for a positive NSAID provocation test. *Clin Exp Allergy.* 2011 Jan;41(1):96-103. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03648.x.
89. Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019;28(3). doi:10.15570/actaapa.2019.25.
90. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 May;100(5):420-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60465-6.
91. White AA, Lang DM. Aspirin/NSAID Challenge Should Be Performed Routinely in Patients With Self-Reported Aspirin/NSAID Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2022;10(5):1293-1294. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.049.
92. Rebelo Gomes E, Geraldes L, Gaspar Â, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):269-275. doi:10.1159/000452627.
93. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Jun;82(6):554-8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63166-3.
94. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):561-565. doi:10.1684/ejd.2008.0480.

95. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(2):48-53.
96. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L. Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):737-743.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.006.
97. Copaescu AM, Li L, Blumenthal KG, Trubiano JA. How to Define and Manage Low-Risk Drug Allergy Labels. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(5):1095-1106. doi:10.1016/j.jaip.2024.03.021.
98. Ghiordanescu IM, Molinari N, Ciocănea-Teodorescu I, et al. Skin Test Reactivity Patterns in Patients Allergic to Iodinated Contrast Media: A Refined View. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(3):705-713.e6. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.040.
99. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed August 16 2022.
100. Ghiordanescu IM, Ciocănea-Teodorescu I, Molinari N, et al. Comparative Performance of 4 Penicillin-Allergy Prediction Strategies in a Large Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Published online July 2024:S2213219824007438. doi:10.1016/j.jaip.2024.07.012.
101. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-2351. doi:10.1056/NEJMra1807761.
102. Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, et al. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(6):dlac116. doi:10.1093/jacamr/dlac116.
103. Vyles D, Antoon JW, Norton A, et al. Children with reported penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):558-565. doi:10.1016/j.anai.2020.03.012.