

ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE NEUROPSICHIATRICHE PRESENTI NELLA BANCA DATI PHARMASEARCH

LAURA GALATTI*, SAFFI ETTORE GIUSTINI**, AURELIO SESSA**, GIOVANNI POLIMENI*, FRANCESCO SALVO*, EDOARDO SPINA*, ACHILLE P. CAPUTI*

* Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina;

** Area Farmaco, Società Italiana di Medicina Generale

PREMESSA

Le reazioni avverse neurologiche da farmaci rappresentano, secondo Moride et al.¹, il 15,5% del totale delle reazioni avverse da farmaci (ADR) che si presentano ad un Medico di Medicina Generale (MMG), seconde solo alle ADR gastrointestinali (34,6%). A fronte di tali statistiche, in presenza di sintomi psichiatrici, raramente si sospetta una ADR, soprattutto nei casi in cui il farmaco sia indicato per patologie che coinvolgono altri distretti. Il fenomeno è pertanto sottostimato e, tra l'altro, non esistono in letteratura dati italiani pubblicati relativi a studi sulle ADR neuropsichiatriche in Medicina Generale.

MATERIALI E METODI

Il database PharmaSearch raccoglie dal 2002 le ADR segnalate da una rete di MMG italiani che hanno volontariamente aderito al progetto, inviando via fax ad un centro coordinatore copia delle schede di segnalazione già inviate alle ASL di competenza.

Sono state pertanto esaminate tutte le segnalazioni di ADR neurologiche e psichiatriche pervenute in questi due anni e codificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come disordini del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico e disordini psichiatrici. Le segnalazioni sono state classificate in accordo con i criteri di imputabilità dell'OMS² e valutate da Esperti Neuropsichiatri, Farmacologi, Farmacisti e Medici di Medicina Generale. Sono state incluse nello studio solo le ADR classificate come "certe", "probabili" e "possibili", considerando anche comorbidità, eventuali terapie concomitanti, data di somministrazione del farmaco e di insorgenza della sintomatologia, esito e gravità delle reazioni, esito del *dechallenge* e del *rechallenge*.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra gennaio 2002 e dicembre 2003, 171 medici hanno inviato 1131 schede di segnalazione che riportavano 1892 ADR, a fronte di 179.786 pazienti da loro visitati durante il periodo dello studio. Tra le segnalazioni pervenute, 310 (27,4%) hanno coinvolto il SNC, per un totale di 440 ADR (241 neurologiche e 199 psichiatriche), le quali risultano

essere le prime in termini numerici (23,2% del totale delle ADR), superiori anche a quelle gastrointestinali. Sono state escluse da quest'analisi 40 segnalazioni, perché i dati erano incompleti o contraddittori. In totale, sono state incluse 270 segnalazioni che riportavano 391 reazioni neuropsichiatriche (213 ADR neurologiche e 178 psichiatriche); in particolare, 129 segnalazioni descrivevano solo ADR neurologiche, 93 solo psichiatriche e 48 entrambe.

Più precisamente, 189 donne (70,0%) e 81 maschi (30,0%) sono stati coinvolti nelle 270 segnalazioni, e l'età media di questi pazienti era $60,5 \pm 15,4$ anni. Dei 270 pazienti con ADR neuropsichiatriche, 90 (33,3%) soffrivano di patologie concomitanti, mentre 166 (61,5%) assumevano altri farmaci (in media 2,3 farmaci per paziente).

In base ai criteri dell'OMS per valutare l'imputabilità del farmaco nell'ADR, 42 (15,5%) segnalazioni sono state classificate come "certe", 144 (53,3%) come "probabili" e le restanti come "possibili".

Le ADR neuropsichiatriche più frequentemente segnalate sono state vertigini (16,4%), confusione (10,7%) e cefalea (10,0%).

I farmaci imputati nelle reazioni neuropsichiatriche sono per il 38,4% indicati per patologie del sistema nervoso (codice ATC = N). Nel caso delle ADR gravi questa percentuale sale al 48,8%.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), chinoloni, antidepressivi, oppioidi e farmaci per l'ulcera peptica, sono quelli più segnalati (Tab. I). In particolare, tra i FANS, le segnalazioni neuropsichiatriche da COXIB sono state 23 (71,9% di tutte le segnalazioni da FANS), rappresentando il 27,8% del totale delle segnalazioni da rofecoxib ed il 28,3% di quelle da celecoxib. La maggior parte delle ADR neuropsichiatriche da chinoloni presenti nel database di PharmaSearch sono imputate alla moxifloxacina (58,1%), ed il tremore è la reazione più frequentemente segnalata (7 segnalazioni). Tra gli antidepressivi, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono i più frequentemente coinvolti nelle ADR neuropsichiatriche (70%), in modo particolare la paroxetina. Tra gli oppioidi, la maggior parte delle ADR neuropsichiatriche, come vertigini e confusione, sono dovute al tramadolo. Infine, l'esomeprazolo, con 10

TABELLA I
Farmaci più frequentemente coinvolti nelle ADR neuropsichiatriche.

CLASSE DI FARMACI	N. SEGNALAZIONI (%)
FANS	32 (11,1)
Chinoloni	31 (10,8)
Antidepressivi	30 (10,5)
Opioidi	30 (10,5)
Farmaci per l'ulcera peptica	21 (7,3)
Ipolipidemizzanti	12 (4,2)
Antiepilettici	11 (3,8)
ACE-inibitori	10 (3,6)
β-bloccanti	6 (2,1)
Macrolidi e lincosamidi	6 (2,1)
Antipsicotici	5 (1,7)
Farmaci per l'ipertrofia prostatica	5 (1,7)
Miorilassanti	5 (1,7)
Sartani	5 (1,7)
Altri farmaci	78 (27,2)
Totale*	287 (100)

* = 8 segnalazioni erano associate a 2 farmaci, 3 erano associate a 3 farmaci ed 1 a 4 farmaci.

segnalazioni, è il farmaco gastrointestinale più segnalato nei problemi neuropsichiatrici (Tab. II).

Delle 391 ADR analizzate, 78 (19,9%) non sono previ-

ste nel foglietto illustrativo del farmaco, tra cui anomalie del pensiero da fluvastatina, allucinazioni da ceftriaxone, bradicinesia da aciclovir e disordini della personalità da telitromicina.

DISCUSSIONE

Nel 2003, le segnalazioni dei medici aderenti alla rete PharmaSearch hanno rappresentato il 10,1% di tutte le segnalazioni italiane³ ed il 25,3% di tutte quelle provenienti dalla Medicina Generale. La nostra analisi suggerisce che le ADR neuropsichiatriche sono tra le più comuni in Medicina Generale. In particolare, nel database di PharmaSearch, le ADR neuropsichiatriche più frequenti sono state vertigini, confusione, cefalea e sonnolenza. Questi dati sono sovrapponibili a quelli del sistema di farmacovigilanza nazionale nel quale, durante gli ultimi 5 anni, cefalea e vertigini rappresentano rispettivamente il 21,4 ed il 19,5% delle reazioni neurologiche, mentre la confusione il 21% delle ADR psichiatriche⁴.

Il nostro studio mostra che la maggior parte delle ADR neuropsichiatriche è stata causata da farmaci non neurologici (es. FANS, antibiotici, ecc). Infatti, solo il 38,4% delle ADR neuropsichiatriche sono state causate da farmaci per il SNC, nella maggior parte dei casi tramadolo ed antidepressivi.

Tra i farmaci non neurologici che hanno causato ADR neuropsichiatriche, il dato che riguarda i COXIB conferma i segnali d'allarme provenienti dall'Australia e dalla Nuova Zelanda, lanciati a fine 2001 ed inizio 2002, rispettivamente^{5,6}.

TABELLA II
ADR neuropsichiatriche gravi e farmaci coinvolti.

ADR GRAVI (N = 41)	FARMACI SOSPETTI (N = 53)
Allucinazioni (13)	Tramadolo (3), rofecoxib (2), aciclovir, carbamazepina, ceftriaxone, claritromicina, lansoprazolo, levofloxacina, metilprednisolone, norfloxacina, pentoxifillina, pramipexolo, quetiapina, tizanidina, trazodone, venlafaxina, zolpidem
Ipercinesia (6)	Moxifloxacina (2), carbamazepina, fentanil, mirtazapina, morfina, omeprazolo, quetiapina, trazodone.
Delirio (5)	Amitriptilina, gabapentin, morfina, pramipexolo, telitromicina, zolpidem
Amnesia (4)	Moxifloxacina (2), levofloxacina, zolpidem
Discinesia (3)	Amisulpride, clebopride, pimozone
Convulsioni (2)	Donepezil, tiocolchicoside
Emianopsia (2)	Diidrogesterone, meflochina
Scotoma (2)	Doxazosina, moxifloxacina
Ipcinesia	Valsartan
Iporoflessia	Pizotifene
Mielite	Ramipril, ticlopidina
Tentato suicidio	Venlafaxina

Per quanto riguarda i chinoloni, il SNC è considerato come il secondo organo bersaglio in termini di ADR causate da questi farmaci ⁷. Un recente studio di Leone et al. ⁸ conferma che circa il 22% delle ADR da chinoloni sono a carico del SNC.

L'elevata prevalenza di ADR associate a farmaci di recente commercializzazione, come confusione, delirio e disordini della personalità da telitromicina, vertigini da aceclofenac, confusione e sonnolenza da almotriptan e anomalie del pensiero da esomeprazolo, non solo evidenzia l'elevata frequenza di segnalazioni imputabili a farmaci di recente commercializzazione, come dimostrato in studi precedenti ^{9 10}, ma suggerisce ancora una volta come il principale scopo della farmacovigilanza sia quello di identificare nuove ADR associate a nuovi farmaci, il cui profilo di sicurezza non è stato ancora completamente chiarito dalle sperimentazioni cliniche.

Questo è il primo lavoro italiano che riguarda le ADR neuropsichiatriche in Medicina Generale e vuole enfatizzare la rilevanza clinica di tali ADR, le quali spesso si manifestano durante il trattamento con farmaci ampiamente utilizzati come FANS ed antibiotici e che probabilmente per questo frequentemente non vengono diagnosticate e sono conseguentemente sottostimate.

Bibliografia

- ¹ Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. *Under-reporting of adverse drug reactions in general practice*. Br J Clin Pharmacol 1997;43:177-81.
- ² <http://www.who-umc.org/index2.html>. Uppsala Monitoring Centre web site.
- ³ Ministero della Salute. www.ministerosalute.it, sito consultato l'11 febbraio 2004.
- ⁴ Ministero della Salute. www.ministerosalute.it, sito consultato il 17 aprile 2004.
- ⁵ Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). *Acute neuropsychiatric events with celecoxib and rofecoxib*. Aust Adv Drug React Bull 2003;22:3.
- ⁶ Intensive Medicines Monitoring Programme. Information for health professionals. *Acute psychiatric reactions with COX-2 inhibitors*. Prescriber update 2002;23:21.

- ⁷ Fish DN. *Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions*. Pharmacotherapy 2001;21(Suppl.10):253s-272s.
- ⁸ Leone R, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Piazzetta V, Cocci A, et al. *Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. An analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions*. Drug Safety 2003;26(2):109-20.
- ⁹ Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín Arias LH. *Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system*. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 483-488.
- ¹⁰ Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. *Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions*. Br J Clin Pharmacol 1999;48:623-7.

