

# Reazioni avverse a farmaci e disturbi psichiatrici correlati

## Adverse drug reactions and related psychiatric disorders

R. CARELLI  
G. SALVATI\*  
A. DI SOTTO  
G.F. PLACIDI

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Clinica Psichiatrica, Università di Firenze; \* Dipartimento di Biomedicina, Sezione di Immunologia, Università di Firenze

### Key words

Adverse drug reactions • Panic-agoraphobic spectrum disorders • Atopy

Correspondence: Dr. Rosanna Carelli, viale dei Cadorna 13, 50129 Firenze, Italy  
Tel. +39 055 485215  
rosanna167@interfree.it

### Summary

#### Objective

The purpose of this study was to examine the presence of panic-agoraphobic spectrum disorders and major psychiatric disorders in a group of subjects with adverse drug reactions (ADRs) (type B nonallergic reactions, with no evidence of immune-associated mechanisms) with respect to a group of atopic subjects.

#### Methods

Thirty subjects had ADRs (type B nonallergic reactions) and 30 were atopic. The characteristics of these subjects were compared with those of a control group of 30 healthy subjects (Table I). All 90 subjects were assessed through in vivo and/or in vitro allergy tests. Psychiatric evaluations were conducted through the administration of a standardized questionnaire for the evaluation of general psychopathology (SCL-90) and semi-structured interview that are able to correctly classify the main psychiatric disorders of the DSM-IV (MINI-International Neuropsychiatric Interview 5.0.1 Version) and diagnose panic-agoraphobic spectrum disorders (SCI-PAS).

#### Results

Fifty percent of subjects with ADRs showed panic-agoraphobic spectrum symptoms, compared to 20% of atopic patients and only 6.67% of healthy controls. Those with ADRs had higher scores on 7 of the 8 SCI-PAS domains (Tables II-III).

#### Conclusions

Panic-agoraphobic spectrum disorders and type B nonallergic ADRs are related, while panic-agoraphobic spectrum and atopy are not.

## Introduzione

Le reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions* [ADRs]), definite come una risposta avversa e involontaria all'assunzione di un farmaco, sono un'evenienza alquanto frequente.

È stato clinicamente osservato che soggetti con una condizione di spettro panico-agorafobico presentano una maggiore sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze <sup>1</sup>.

Il disturbo di panico è caratterizzato dalla presenza di attacchi di panico inaspettati e ricorrenti a cui fa seguito il timore di poter avere altri attacchi. Può essere o meno presente il timore di trovarsi in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile allontanarsi o nei quali potrebbe non essere disponibile un aiuto (agorafobia). Lo spettro panico-agorafobico comprende i criteri diagnostici e le caratteristiche associate del disturbo di panico così come descritti dal DSM-IV <sup>2</sup> accanto a segni, sintomi atipici, tratti e caratteristiche

temperamentali che possono presentarsi con il disturbo conclamato, precedere o far seguito alla sua piena espressione <sup>1</sup>.

La classificazione delle ADRs comprende reazioni di tipo A, le più frequenti, prevedibili, dose-dipendenti, correlate all'azione farmacologica; reazioni di tipo B, non prevedibili, dose-indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto piuttosto con la risposta individuale dei soggetti <sup>3</sup>. In quest'ultimo gruppo sono descritte le reazioni da ipersensibilità a farmaci che comprendono: reazioni allergiche (in cui meccanismi immunologici possono essere dimostrati) e reazioni non allergiche (in cui meccanismi immunologici non possono essere dimostrati) <sup>4</sup>. Le manifestazioni cliniche variano da quadri di orticaria-angioedema, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea), disturbi respiratori (dispnea, angioedema laringeo), manifestazioni cardiocircolatorie (bradicardia, ipotensione) fino all'anafilassi sistemica.

Le ADRs possono verificarsi dopo la somministrazione di una o più dosi del farmaco.

Alcuni soggetti riferiscono una reazione a un solo farmaco, mentre altri riferiscono una reazione a più molecole, anche farmacologicamente non correlate (*multiple drug allergy syndrome*)<sup>5</sup>.

La comparsa di una reazione in corso di trattamenti plurifarmacologici, insieme alla difficoltà di caratterizzare il meccanismo patogenetico di tutte le reazioni, rende la diagnosi delle reazioni a farmaci particolarmente difficile e determina la necessità, nella valutazione di farmaci alternativi a quelli che hanno provocato la reazione, dell'esecuzione del test di tolleranza orale a farmaci eseguito in singolo cieco verso placebo.

## Obiettivi

Il nostro studio si propone di analizzare i seguenti aspetti:

- valutare i sintomi dello spettro panico-agorafobico in un campione di soggetti con ADRs (reazioni di tipo B non allergiche) e valutarne le differenze rispetto a un campione di soggetti atopici e a un campione di controllo;
- evidenziare l'eventuale presenza dei principali disturbi psichiatrici in un campione di soggetti con ADRs (reazioni di tipo B non allergiche), di soggetti atopici e in soggetti di controllo.

## Materiali e metodi

Hanno partecipato allo studio 90 soggetti di cui:

- 30 soggetti con ADRs (reazioni di tipo B non allergiche) che consecutivamente accedevano al Dipartimento di Biomedicina, Sezione di Immunologia, dell'Università di Firenze, in regime di ricovero ordinario per eseguire il test di provocazione orale a farmaci;
- 30 soggetti atopici che consecutivamente accedevano all'ambulatorio di Allergologia presso lo stesso Dipartimento;
- 30 soggetti di controllo di cui 20 reclutati tra il personale infermieristico del Dipartimento di Biomedicina e del Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università di Firenze e 10 volontari esterni.

La diagnosi di ADRs è stata stabilita sulla base della storia clinica dei soggetti con riferimento ai farmaci causa di reazioni, alle manifestazioni cliniche da essi indotte, al periodo di insorgenza, al tipo di risoluzione, spontanea o farmaco-indotta.

L'atopia è definita come un'ipersensibilità mediata da cellule Th2 verso antigeni ambientali altrimenti innocui (allergeni) che si verifica in soggetti geneticamente predisposti<sup>6</sup>.

La diagnosi di atopia è stata posta in base alla valutazione anamnestica di malattia allergica (rinocongiuntivite, asma, orticaria) e alle prove allergologiche *in vivo* (*prick test*) e/o *in vitro* (dosaggio delle IgE totali e specifiche per allergeni inalanti o alimentari).

Erano esclusi dallo studio soggetti in età pediatrica, in gravidanza e affetti da gravi malattie cardiovascolari croniche, gravi malattie respiratorie croniche, patologia tiroidea, malattie sistemiche gravi, malattie neoplastiche, documentato disturbo psichiatrico. Per i controlli costituivano un criterio di esclusione, oltre che le sopradette condizioni fisiologiche e patologiche, anche le malattie allergiche quali rinocongiuntivite, asma e orticaria.

A tutti i 90 soggetti, previo consenso informato, sono stati somministrati i seguenti strumenti:

- l'intervista clinica strutturata per la valutazione dello spettro panico-agorafobico (SCI-PAS)<sup>17</sup>;
- il questionario di autovalutazione SCL-90 (*Symptom Check List 90*) per la valutazione della psicopatologia generale<sup>8</sup>;
- la *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI Versione italiana 5.0.1.)<sup>9</sup>, intervista strutturata breve per i principali disturbi psichiatrici del DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994).

## ANALISI STATISTICHE

L'analisi dei dati è stata condotta mediante l'utilizzo del programma di statistica STATA (Stata Corp. 2003. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation).

I dati relativi ai domini e al punteggio totale dello SCI-PAS e i dati relativi alle dimensioni della SCL-90 sono espressi come media  $\pm$  DS.

Per l'analisi dei risultati dello studio sono stati utilizzati i seguenti test statistici:

- l'analisi della varianza a un criterio di classificazione (*ANalysis Of VAriance* [ANOVA]) con la correzione di Bonferroni per i punteggi dello SCI-PAS e della SCL-90;
- il test "t" di Student per campioni indipendenti, con distribuzione normale delle popolazioni, per il punteggio totale dello SCI-PAS nei soggetti di sesso femminile e maschile;
- il coefficiente di correlazione di Pearson per la correlazione tra il punteggio totale dello SCI-PAS e l'età;
- il test chi-quadrato per le percentuali di soggetti con principali disturbi psichiatrici valutati con la MINI.

Il livello di significatività dei vari test è stato scelto al 5%.

## Risultati

Il campione consiste in 71 femmine e 19 maschi, suddivisi in tre gruppi di 30 soggetti ciascuno:

- primo gruppo: soggetti con ADRs di tipo B, non allergiche;
- secondo gruppo: soggetti atopici;
- terzo gruppo: soggetti di controllo.

La distribuzione per sesso varia nei tre gruppi, come si può osservare dalla Tabella I, con una predominanza di femmine nel gruppo di soggetti con ADRs e nel gruppo di controllo a causa di una maggiore incidenza di ADRs nel sesso femminile.

L'età media è di 51,1 anni (DS = 15,2) nel gruppo di soggetti con ADRs, di 38,7 anni (DS = 14,4) nel gruppo dei soggetti atopici e di 39,5 anni (DS = 11,7) nel gruppo di controllo a causa di una maggiore incidenza di ADRs in età più avanzata.

In riferimento al punteggio totale uguale o superiore a 35, soglia fissata per caratterizzare la presenza di una condizione di spettro, presentano un livello compatibile con la condizione di spettro panico-agorafobico: 15 (50,00%) soggetti con ADRs, 6 (20,00%) soggetti atopici e 2 (6,67%) soggetti di controllo.

L'analisi della varianza (ANOVA), relativa al punteggio totale dello SCI-PAS nei tre gruppi, evidenzia una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei soggetti con ADRs e il gruppo di controllo ( $p < 0,0005$ ) e tra il gruppo di soggetti con ADRs e il gruppo dei soggetti atopici ( $p = 0,017$ ) (Fig. 1).

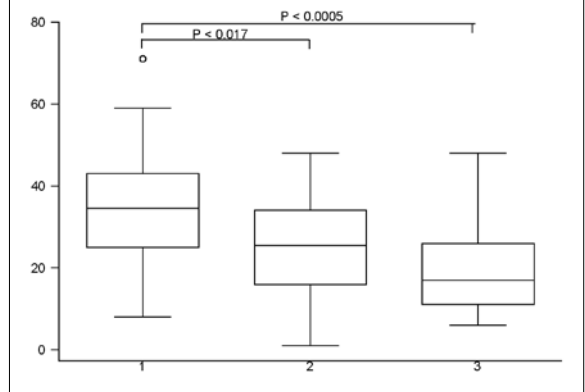
Il punteggio totale e i punteggi medi dei domini dello SCI-PAS (portati su scala da 0 a 100) sono riportati nella Tabella II.

I punteggi sono calcolati come un rapporto: la somma dei punteggi per ciascun dominio diviso il punteggio massimo per quel dominio.

I soggetti con ADRs hanno presentato punteggi più alti rispetto ai soggetti atopici e ai soggetti di controllo nel punteggio totale dello SCI-PAS e in 7 domini su 8: sensibilità alla separazione, sintomi di panico, sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze, aspettativa ansiosa, agorafobia, fobia delle malattie e ipocondria, sensibilità alla rassicurazione; hanno presentato, invece, un punteggio più basso rispetto agli altri due gruppi di soggetti solo nel dominio della sensibilità allo stress.

Una differenza statisticamente significativa tra soggetti con ADRs e controlli è stata osservata nei domini di: sintomi di panico ( $p = 0,001$ ), agorafobia ( $p = 0,002$ ), sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze ( $p < 0,0005$ ), sensibilità alla rassicurazione ( $p = 0,006$ ).

**Fig. 1.** Diagramma a scatola e baffi dei punteggi totali dello SCI-PAS nei tre gruppi. Gruppo 1: soggetti con reazioni avverse a farmaci; gruppo 2: soggetti atopici; gruppo 3: soggetti di controllo. Nella scatola è contenuto il 50% delle osservazioni. I limiti corrispondono al primo e terzo quartile. La linea dentro la scatola corrisponde alla mediana. *Box-and-whiskers plot diagram of SCI-PAS scores in the three groups. Group 1: individuals with adverse drug reactions; group 2: atopic patients; group 3: controls. Fifty percent of observations are contained in the box. Limits correspond to the first and third quartiles. The line within the box corresponds to the median.*



Una differenza statisticamente significativa tra soggetti con ADRs e soggetti atopici è emersa nei domini di: sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze ( $p < 0,0005$ ), sensibilità alla rassicurazione ( $p = 0,018$ ).

Al fine di valutare l'influenza del sesso sul punteggio totale dello SCI-PAS nei 90 soggetti, è stato eseguito il test "t" di Student per campioni indipendenti. L'analisi del punteggio totale tra i due sessi ha mostrato valori più alti nel sesso femminile (media 24,20; errore standard di misura [ESM] 1,35) rispetto al sesso maschile (media 17,56; ESM 2,77) con una differenza significativa tra i due sessi ( $p = 0,029$ ).

Al fine di valutare la correlazione tra l'età e il punteggio totale dello SCI-PAS nei 90 soggetti, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson ( $r = 0,29$ ). L'analisi ha mostrato una correlazione tra l'età e il punteggio totale dello SCI-PAS ( $p = 0,006$ ).

I punteggi medi delle dimensioni della SCL-90 nei tre gruppi sono riportati nella Tabella III.

**Tab. I.** Distribuzione per sesso dei tre gruppi di soggetti dello studio. *Distribution according to gender in the three study groups.*

Sesso	Soggetti con ADRs (n = 30)		Soggetti atopici (n = 30)		Soggetti di controllo (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Femminile	28	93,33	15	50	28	93,33
Maschile	2	6,67	15	50	2	6,67

ADRs = reazioni avverse ai farmaci.

**Tab. II.** Punteggi dello SCI-PAS dei tre gruppi di soggetti dello studio. *SCI-PAS scores in the three study groups.*

Domini	Gruppo A (gruppo 1): soggetti con ADRs (n = 30)		Gruppo B (gruppo 2): soggetti atopici (n = 30)		Gruppo C (gruppo 3): soggetti di controllo (n = 30)		Differenze significative tra gruppi (ANOVA)
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Sensibilità alla separazione	34,22	16,49	27,11	18,44	27,33	10,98	
Sintomi di panico	34,81	18,55	28,76	17,5	18,39	12,59	A vs. C (p = 0,001)
Sensibilità allo stress	31,67	27,8	41,67	29,6	50	26,26	C vs. A (p = 0,038)
Sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze	41,48	16,49	19,63	14,49	11,11	10,11	A vs. B (p < 0,0005); A vs. C (p < 0,0005)
Aspettativa ansiosa	32	27,59	24,67	26,09	18,67	25,69	
Agorafobia	28,27	16,64	20,13	15,24	15,47	9,84	A vs. C (p = 0,002)
Fobia delle malattie e ipocondria	19,33	25,45	16,67	15,83	10,67	17,99	
Sensibilità alla rassicurazione	19,87	10,1	12,46	10,35	11,53	10,05	A vs. B (p = 0,018); A vs. C (p = 0,006)
Punteggio totale	29,54	11,99	21,55	11,21	17,31	8,87	A vs. B (p = 0,015); A vs. C (p < 0,0005)

I soggetti con ADRs hanno presentato punteggi più alti rispetto ai soggetti atopici e al gruppo di controllo in 6 dimensioni su 9: somatizzazione, ossessività-compulsività, depressione, ansia, collera-ostilità e ansia fobica.

I soggetti atopici hanno presentato punteggi più alti rispetto ai soggetti con reazioni avverse a farmaci e al

gruppo di controllo in 3 dimensioni su 9: sensibilità, ideazione paranoide e psicoticismo.

Una differenza statisticamente significativa tra soggetti con ADRs e controlli è stata documentata nelle dimensioni di somatizzazione (p < 0,0005), depressione (p = 0,009), ansia (p = 0,018), ansia fobica focalizzata sui farmaci (p < 0,0005), collera-ostilità (p = 0,04).

**Tab. III.** Punteggi della SCL-90 dei tre gruppi di soggetti dello studio. *SCL-90 scores in the three study groups.*

Dimensioni	Gruppo A (gruppo 1): soggetti con ADRs (n = 30)		Gruppo B (gruppo 2): soggetti atopici (n = 30)		Gruppo C (gruppo 3): soggetti di controllo (n = 30)		Differenze significative tra gruppi (ANOVA)
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Somatizzazione	50,43	9,48	43,48	4,96	43,17	4,83	A vs. B (p < 0,0005); A vs. C (p < 0,0005)
Ossessività-compulsività	39,12	5,6	38,68	4,81	36,56	3,05	
Sensibilità	37,65	2,99	38,03	4,31	37,04	2,71	
Depressione	37,22	5,42	34,72	3,72	33,88	3,33	A vs. C (p = 0,009)
Ansia	39,28	6,58	36,93	2,91	35,95	3,35	A vs. C (p = 0,018)
Collera-ostilità	41,87	4,7	41,4	2,8	39,51	3,02	A vs. C (p = 0,040)
Ansia fobica	49,26	2,88	42	2,05	41,7	2,03	A vs. B (p < 0,0005); A vs. C (p < 0,0005)
Ideazione paranoide	41,72	4,85	42,16	4,27	39,86	1,99	
Psicoticismo	38,67	3,08	38,86	3,57	36,97	1,8	B vs. C (p = 0,042)

Una differenza statisticamente significativa tra soggetti con ADRs e atopici è stata documentata nelle dimensioni di somatizzazione ( $p < 0,0005$ ) e ansia fobica per i farmaci ( $p < 0,0005$ ).

La Tabella IV mostra in percentuale la frequenza dei principali disturbi psichiatrici del DSM-IV, valutati con la MINI, nei tre gruppi di soggetti: nessuna differenza significativa è emersa fra i tre gruppi.

Tuttavia gli episodi depressivi maggiori erano più frequenti nei soggetti con ADRs rispetto ai soggetti atopici (43,33% vs. 30,00%) e nei controlli (43,33% vs. 26,67%), mentre la frequenza degli episodi depressivi maggiori era pressoché sovrapponibile nei soggetti atopici e nei controlli (30,00% vs. 26,67%).

Il disturbo di panico era presente in un solo soggetto in ciascun gruppo (3,33%).

L'agorafobia era più frequente nei soggetti con ADRs che nei soggetti atopici (40,00% vs. 23,33%), così come nei soggetti con ADRs rispetto ai controlli (40,00% vs.

23,33%). Nessuna differenza è stata riscontrata, invece, tra soggetti atopici e controlli (23,33% vs. 23,33%).

Il disturbo d'ansia generalizzata era più frequente nei soggetti con ADRs che nei soggetti atopici (33,33% vs. 20,00%) e nei controlli (33,33% vs. 10,00%). Inoltre, era più frequente nei soggetti atopici rispetto ai controlli (20,00% vs. 10,00%).

Nel gruppo dei soggetti con reazioni avverse a farmaci è stato effettuato il confronto di percentuali tra atopici e non atopici.

Tale confronto, eseguito con il test chi-quadrato, non ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi ( $p = 0,144$ ).

## Discussione

Dallo studio è emerso che i soggetti di sesso femminile presentano allo SCI-PAS un punteggio totale più

**Tab. IV.** Principali disturbi psichiatrici nei tre gruppi di soggetti valutati con la MINI. *Major psychiatric disorders in the three groups as assessed through the MINI.*

Disturbo psichiatrico	Gruppo A (gruppo 1): soggetti con ADRs (n = 30)	Gruppo B (gruppo 2): soggetti atopici (n = 30)	Gruppo C (gruppo 3): soggetti di controllo (n = 30)	p
Episodio depressivo maggiore	43,33%	30,00%	26,67%	n.s.
Episodio depressivo maggiore con manifestazioni melanconiche	6,67%	3,33%	3,33%	n.s.
Distimia	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Ideazione suicidaria	6,67%	3,33%	10,00%	n.s.
Episodio (ipo)maniacale	3,33%	0,00%	3,33%	n.s.
Disturbo di panico	3,33%	3,33%	3,33%	n.s.
Agorafobia	40,00%	23,33%	23,33%	n.s.
Fobia sociale	3,33%	6,67%	3,33%	n.s.
Disturbo ossessivo-compulsivo	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Disturbo post-traumatico da stress	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Abuso e dipendenza alcolica	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Disturbi da uso di sostanze psicoattive	3,33%	3,33%	0,00%	n.s.
Disturbi psicotici	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Anoressia nervosa	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Bulimia nervosa	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.
Disturbo d'ansia generalizzata	33,33%	20,00%	10,00%	n.s.
Disturbo antisociale di personalità	0,00%	0,00%	0,00%	n.s.

p = risultati del test chi-quadrato

alto rispetto ai soggetti di sesso maschile (punteggio medio totale 27,44 vs. 20,21) con una differenza significativa ( $p = 0,039$ ) tra i due generi.

Questo dato concorda con i dati della letteratura che indicano una maggiore incidenza del disturbo di panico nel sesso femminile<sup>10</sup>.

Il gruppo dei soggetti con ADRs ha mostrato un maggior numero di soggetti femminili rispetto al gruppo dei soggetti atopici (28 vs. 15). Questa caratteristica rispecchia i dati epidemiologici che mostrano una maggiore incidenza delle ADRs nel sesso femminile<sup>11</sup>.

Il 50% dei soggetti con ADRs presenta caratteristiche psicopatologiche inquadrabili nello spettro panico-agorafobico.

Esiste un'associazione significativa tra spettro panico-agorafobico e ADRs. I soggetti con ADRs presentano, inoltre, una maggiore sensibilità alla rassicurazione rispetto al gruppo di controllo.

Un'associazione significativa esiste anche tra alcune dimensioni psicopatologiche quali somatizzazione, ansia, depressione e ADRs.

In letteratura è riportato come panico e ansietà si correlano alla comparsa di alcune manifestazioni cliniche che insorgono nel corso di reazioni non allergiche agli anestetici locali e legate a procedure che inducono timore (anestesia locale per interventi odontoiatrici)<sup>12</sup>. L'evidenza di un significativo panico sottosoglia emerso dal nostro studio supporta questa osservazione, estendendola anche ad altre classi di farmaci.

Sebbene alcuni disturbi psichiatrici più importanti (episodio depressivo maggiore, agorafobia, disturbo d'ansia generalizzata) siano più frequenti nei soggetti con ADRs rispetto ai soggetti atopici e ai soggetti di controllo, tuttavia la differenza non è statisticamente significativa.

Nel nostro studio la percentuale di soggetti depressi con atopia (30%) è decisamente inferiore a quella (73,1%) riportata da Kennedy et al. in un precedente studio<sup>13</sup> così come la percentuale di soggetti con disturbo di panico e atopia (3,33%) è di gran lunga inferiore a un altro dato (71,8%) dello stesso autore<sup>14</sup>. Tali differenze sono probabilmente da attribuire alla selezione dei soggetti atopici valutati, negli studi citati, esclusivamente sulla base di un'anamnesi positiva

per ADRs, reazioni avverse ad alimenti o dermatite da contatto e non su una documentata reazione IgE specifica con test *in vivo* e *in vitro* o una documentata reazione cellulo-mediata con *patch test*.

## Conclusioni

I dati del nostro studio hanno evidenziato che esiste un'associazione significativa tra spettro panico-agorafobico e ADRs, in particolare reazioni di tipo B, non prevedibili e non allergiche (ovvero non mediate da meccanismi immunologici), mentre non c'è associazione tra spettro panico-agorafobico e atopia.

Un'associazione significativa esiste anche tra alcune dimensioni psicopatologiche quali somatizzazione, ansia e depressione e ADRs.

Nessuna associazione significativa, invece, è emersa tra principali disturbi psichiatrici (disturbi di asse I) e ADRs.

Riteniamo pertanto utile sottolineare l'importanza dell'applicazione del modello di "spettro" a questo sottogruppo di soggetti che presentano reazioni non allergiche a farmaci.

In conclusione, anche se era clinicamente noto che soggetti con una sintomatologia di spettro panico-agorafobico presentassero una maggiore sensibilità ai farmaci e ad altre sostanze<sup>1</sup>, il nostro studio dimostra che i soggetti con uno spettro panico-agorafobico (50%) manifestano più frequentemente reazioni non prevedibili e non allergiche a più molecole, anche farmacologicamente non correlate.

Panico e ansietà, pertanto, possono correlarsi alla comparsa di manifestazioni cliniche riferite dai soggetti che presentano una reazione avversa in seguito alla somministrazione di uno o più farmaci. Questo dato deve essere tenuto presente nella diagnostica differenziale delle ADRs, in particolare delle reazioni di tipo B non allergiche, e nella valutazione delle reazioni che si osservano in corso di test di provocazione.

In considerazione dell'associazione significativa rilevata tra ADRs e spettro panico-agorafobico, riteniamo utile una collaborazione plurispecialistica al fine di un migliore inquadramento diagnostico e terapeutico di questo tipo di reazioni.

## Bibliografia

- 1 Cassano GB, Michelini S, Shear MK, Coli E, Maser JD, Frank E. *The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms*. Am J Psychiatry 1997;154(Suppl.6):27-38.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press 1994.
- 3 Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson SC.

- 4 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI Position statement from EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- 5 Gruchalla RS, Pirmohamed M. *Antibiotic allergy*. N Engl J Med 2006;354:601-9.
- 6 Romagnani S. *Atopic allergy and other hypersensitivities*.

- Interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial agents and the immune system.* *Curr Opin Immunol* 1997;9:773-5.
- <sup>7</sup> Shear MK, Frank E, Rucci P, Fagiolini DA, Grochocinski VJ, Houck P, et al. *Panic-agoraphobic spectrum: reliability and validity of assessment instruments.* *J Psychiatr Res* 2001;35:59-66.
- <sup>8</sup> Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. *SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report.* In: Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised 1976.* DHEW Publication No. (ADM) 76-338, 1976.
- <sup>9</sup> Sheehan DV, Lecrubier Y. *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).* University of South Florida, Institute for Research in Psychiatry, Tampa, Florida and INSERM-Hospital de la Salpêtrière, Paris, France, 1994.
- <sup>10</sup> Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. *Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey.* *Am J Psychiatry* 2002;159:55-8.
- <sup>11</sup> Gomes ER, Demoly P. *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
- <sup>12</sup> Adkinson NF. *Drug allergy.* In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles and practice.* St. Louis: Mosby 1998, p. 1212-24.
- <sup>13</sup> Kennedy BL, Morris RL, Schwab JJ. *Responsivity of allergic depressed subjects to antidepressant medications: a preliminary study.* *Depression* 1996;3:286-9.
- <sup>14</sup> Kennedy BL, Morris RL, Schwab JJ. *Allergy in panic disorder patients: a preliminary report.* *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:265-8.