

EFFETTI OTOTOSSICI DA FARMACI: UN'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Barbieri M.A.¹, Cicala G.¹, Cutroneo PM.² D'Andrea P.³, Freni F.⁴, Galletti F.⁴, Spina E.¹

¹ *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

² *Centro referente per la segnalazione spontanea, Aou policlinico g. martino, Messina, Italia*

³ *Dipartimento di Farmacia Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia*

⁴ *Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evo, Università degli studi di Messina, Messina, Italia*

Per ototossicità indotta da farmaci si intende l'insorgenza di lesioni reversibili o irreversibili a carico dell'orecchio interno che possono determinare la perdita temporanea o permanente dell'udito e/o disturbi dell'equilibrio. La probabilità di sviluppare una reazione avversa a livello del sistema auricolare dipende dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco ma anche da altri fattori quali la sensibilità individuale, la predisposizione genetica e l'eventuale compromissione della funzionalità renale.

L'obiettivo dello studio è stato quello di descrivere le reazioni avverse da farmaci (ADR) di tipo ototossico raccolte nel database informatizzato del sistema nazionale di segnalazione spontanea (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) nel periodo compreso tra gennaio 2001 e dicembre 2017. Sono state selezionate tutte le schede aventi almeno una reazione avversa afferente al System Organ Class (SOC) "patologie dell'orecchio e del labirinto" secondo classificazione MedDRA[®].

Le schede raccolte nell'intervallo di tempo considerato sono state 381.519 ad esclusione dei duplicati e dei dati di letteratura. Di queste, 7024 (1.8%) riportavano almeno una reazione avversa ototossica.

In riferimento alle caratteristiche dei pazienti, l'età media (\pm DS) era di 54.96 ± 20.88 anni e le segnalazioni che riguardavano pazienti di sesso femminile (n=4482, 63.8%) sono risultate più frequenti rispetto al sesso maschile (n=2488, 35.4%) con un rapporto femmine/maschi di 1.8 (circa 2:1). Per quanto concerne la gravità delle ADR, 4938 schede riportavano ADR di tipo non grave (70.3%) e 1575 schede ADR di tipo grave (22.4%) con una percentuale più alta nei report che avevano causato o prolungato un'ospedalizzazione (n=909/1575, 57.7%).

I farmaci più segnalati come sospetti (n=8069), correlati all'insorgenza di disturbi dell'orecchio e del labirinto e classificati secondo il sistema di classificazione Anatomico, Terapeutico e Chimico (ATC) in ATC di II livello, sono stati i farmaci analgesici N02 (n = 980, 12.2%) seguiti dagli antibiotici per uso sistemico J01 (n=597, 7.4%) e dai vaccini J07 (n=587, 7.3%). I principi attivi più riportati come farmaci sospetti (n>100) sono stati il tramadolo (n=335, 4.2%) la teriparatide (n=139, 1.7%), il pregabalin (n=130, 1.6%), il clopidogrel (n=116, 1.4%), l'associazione di paracetamolo e codeina (n=104, 1.3%) e la levofloxacina (n=102, 1.3%).

Le ADR totali di tipo ototossico sono state 7153 (alcune schede riportavano più di un evento avverso afferente al SOC considerato). La classificazione delle segnalazioni secondo MedDRA[®] per Preferred Term (PT) ha evidenziato un maggior numero di casi con l'insorgenza di vertigine

(n=6125, 85.6%). Tuttavia, altre reazioni clinicamente rilevanti e con un più alto numero di segnalazioni sono state il tinnito (n=384, 5.4%), l'ipoacusia (n=224, 3.1%), il dolore all'orecchio (n=109, 1.5%) e l'emorragia dell'orecchio (n=81, 1,1%).

I farmaci maggiormente associati all'insorgenza di vertigine sono stati il tramadolo (n=331), la teriparatide (n=134) e il pregabalin (n=127). Il tinnito, invece, compariva per lo più con la somministrazione di cisplatino, acido acetilsalicilico e ramipril, mentre l'ipoacusia dopo l'utilizzo di cisplatino, amikacina e azitromicina.

Nonostante l'*under-reporting* della segnalazione spontanea, i dati mostrano una grande rilevanza dell'ototossicità, motivo per il quale sono necessari ulteriori analisi per approfondire meglio il profilo di sicurezza dei farmaci correlati all'insorgenza di disturbi di origine vestibolare o cocleare.