

REAZIONI CUTANEE DA FARMACI PSICOTROPI

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

Sebbene la reale incidenza delle reazioni avverse ai farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADRs) sia difficile da determinare, esistono evidenze secondo cui le ADRs cutanee ai farmaci (*Cutaneous Adverse Drug Reactions*, CADRs) siano tra le ADRs più frequentemente osservate¹; le CADRs rappresentano, infatti, il 10-20% di tutti le ADRs segnalate^{2,3}. Tali reazioni possono variare da eruzioni cutanee esantematiche lievemente fastidiose fino ad eventi gravi e potenzialmente letali. Le tipologie di CADRs più severe sono rappresentate da eritema multiforme, orticaria, sindrome da ipersensibilità indotta da farmaci (DIHS), definita anche reazione con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), necrolisi epidermica, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN)⁴. Nei pazienti ospedalizzati, l'incidenza delle CADRs varia dall'1% al 3%^{5,6}, mentre nei soggetti che assumono farmaci psicotropi è stata stimata, approssimativamente, dal 2 al 5%⁷. A causa di una possibile maggiore incidenza di CADRs da farmaci psicotropi e di reazioni potenzialmente pericolose per la vita, è clinicamente importante determinare le cause ed i fattori di rischio delle CADRs nei pazienti sottoposti a trattamento con tali farmaci. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio associati alle CADRs, come ad esempio il sesso femminile^{6,8-11}, l'età avanzata^{8,12}, la presenza dell'allele HLA-B* 5801 e HLA-A* 3101¹³.

Nel presente studio sono state analizzate le ADRs fornite dal programma internazionale sulla sicurezza dei farmaci in psichiatria (*Arzneimet-gertsheit in der Psychiatrie*, AMSP); 214 sono stati i casi segnalati di CADRs gravi indotte da farmaci psicotropi, compresi gli anticonvulsivanti stabilizzanti dell'umore. Tra tutti gli eventi clinici gli esantemi sono stati le CADRs più severe, mentre il sintomo più comune è stato il prurito (50%), seguito da edema (12%). Infine, le CADRs potenzialmente letali sono state il 3%. La sospensione immediata del farmaco si è verificata nella maggior parte dei casi (circa il 95%), ed il trattamento farmacologico ha coinvolto antistaminici (circa il 50%) e steroidi (35,0%).

STUDIO

I dati relativi alle ADRs nel presente studio, sono stati raccolti nell'ambito del progetto AMSP (*Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie*), nell'intervallo di tempo dal 1993 al 2014. AMSP è un programma multicentrico internazionale di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci, che raccoglie sistematicamente i dati sulla psicofarmacoterapia e le ADRs di oltre 100 ospedali psichiatrici nei paesi di lingua tedesca (Germania, Austria e Svizzera). Il protocollo AMSP ha fornito linee guida specifiche per la valutazione delle ADRs in

relazione agli organi coinvolti; ad esempio, le CADRs sono state classificate come gravi quando hanno coinvolto l'intero corpo o una parte di esso¹⁴. Per ogni evento avverso è stata redatta una descrizione dettagliata e documentata insieme ai dati demografici, psichiatrici e somatici di base (comprese le diagnosi). Tutti i casi sono stati esaminati da uno psichiatra senior di ciascun ospedale. Lo studio è stato realizzato secondo un disegno caso-controllo “nested”, utilizzando l'approccio caso/non-caso¹⁵ per identificare nuove possibili cause ed i fattori di rischio delle CADRs. Le CADRs sono state definite come “casi”, mentre tutte le altre ADRs sono state considerate come “non-casi”. Le ADRs oggetto della ricerca sono state 9592; di queste, 474 sono state escluse a causa di informazioni incomplete, mentre 439 sono state escluse poiché non classificate come CADRs idonee ai fini dello studio, pertanto, alla fine sono state oggetto di analisi 8679 ADRs. Sono stati identificati 594 casi di CADRs (6.84%) e 8085 non-casi (93.16%). E' stato calcolato il reporting odds ratio (ROR), ovvero l'associazione tra l'esposizione al farmaco e CADRs (CI 95%). Inizialmente, è stata condotta un'analisi univariata standard del ROR per diversi fattori; successivamente, i ROR sono stati aggiustati per età, periodo di segnalazione, ospedale, numero di diagnosi e numero di farmaci concomitanti, mediante analisi di regressione logistica multivariata.

RISULTATI

Sono stati valutati 594 casi di CADRs e 8085 non-casi. La tabella 1 mostra le caratteristiche di base dei casi rispetto ai non-casi. Il numero di pazienti di sesso femminile è stato significativamente più elevato tra i casi. Nonostante le diversità nella composizione del campione, non vi è stata alcuna differenza significativa in termini di età media o numero medio di farmaci concomitanti tra i due gruppi di pazienti. Inoltre, non è emersa alcuna differenza significativa per quanto riguarda la monoterapia e la politerapia. Al fine di valutare se il periodo di riferimento potesse svolgere un ruolo determinante, l'intervallo di osservazione è stato suddiviso in tre periodi: 1993-2000, 2001-2007 e 2008-2014. È interessante notare che i casi segnalati sono stati significativamente inferiori rispetto ai non-casi durante il periodo osservazionale più recente. La tabella 2 rileva i gruppi diagnostici (secondo l'*International Classification of Diseases, ICD 10*) per casi e non-casi. Disturbi mentali e comportamentali dovuti all'uso di sostanze psicoattive, disturbi dell'umore (affettivo), disturbi della personalità e del comportamento negli adulti sono stati i gruppi diagnostici significativamente più coinvolti nei casi.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI CASI E DEI NON-CASI

Caratteristiche di base	Casi N=594	Non-casi N=8085
Età media	47.12	48.45
Sesso femminile	395 (66.50%)	4.521 (55.92%)
Numero medio di farmaci	3.88	3.97
Trattamento farmacologico		
Monoterapia	135 (22.73%)	1634 (20.21%)
Politerapia	282 (47.47%)	4025 (49.78%)
Periodo di riferimento		
1993–2000	138 (23.23%)	1462 (18.08%)
2001–2007	286 (48.15%)	3478 (43.02%)
2008–2014	170 (28.62%)	3145 (38.90%)

TABELLA 2. GRUPPI DIAGNOSTICI PER CASI E NON-CASI

Gruppi diagnostici: definizione	Casi N=594	Non-casi N=8085	ROR (95% IC)
F00-F09: disturbi psichici di natura organica, compresi quelli sintomatici	46 (7.74%)	1045 (12.93%)	0.57 (0.42-0.77)
F10-F19: disturbi psichici e comportamentali da uso di sostanze psicoattive	212 (35.69)	1406 (17.39%)	2.64 (2.21-3.15)
F20-F29: schizofrenia, disturbo schizotipico e disturbi deliranti			
F30-F39: disturbi dell'umore (affettivi)	137 (23.06%)	3351 (41.45%)	0.42 (0.35-0.52)
F40-F48: disturbi nevrotici, legati allo stress e somatoformi			
F50-F59: sindromi comportamentali associate a disfunzioni fisiologiche ed a fattori fisici	300 (50.51%)	3372 (41.71%)	1.43 (1.21-1.69)
F60-F69: disturbi della personalità e del comportamento nell'adulto	73 (12.29%)	818 (10.12%)	1.25 (0.96-1.61)
F70-F79: ritardo mentale	6 (1.01%)	114 (1.41%)	0.71 (0.31-1.63)
	60 (10.10%)	575 (7.11%)	1.47 (1.11-1.94)
	11 (1.85%)	208 (2.57%)	0.72 (0.39-1.32)

La tabella 3 mostra le classi di farmaci per casi e non-casi; un significativo aumento del ROR è stato osservato per gli antidepressivi, gli antidepressivi triciclici, i farmaci antiepilettici ed altri farmaci psicotropi (inclusi acamprosato, clometiazolo e disulfiram).

TABELLA 3. CLASSI DI FARMACI PER CASI E NON-CASI

Classe di farmaci	Cases N=594	Non-cases N=8085	ROR (95% IC)
Antidepressivi	411 (69.19%)	5,197 (64.28%)	1.25 (1.04–1.49)
Antidepressivi triciclici	98 (16.50%)	980 (12.12%)	1.43 (1.14–1.79)
SSRI	132 (22.22%)	1658 (20.51%)	1.11 (0.91–1.35)
SNRI	67 (11.28%)	995 (12.31%)	0.91 (0.70–1.18)
NaSSA	67 (11.28%)	1015 (12.55%)	0.89 (0.68–1.15)
MAOI	13 (2.19%)	116 (1.43%)	1.54 (0.86–2.74)
OAD	34 (5.72%)	442 (5.47%)	1.05 (0.73–1.50)
Antiepilettici	285 (47.98%)	1766 (21.84%)	3.30 (2.79–3.90)
Litio	47 (7.91%)	656 (8.11%)	0.97 (0.72–1.33)
Farmaci antiparkinson	43 (7.24%)	690 (8.53%)	0.84 (0.61–1.15)
Farmaci ipnotici	74 (12.46%)	889 (11.00%)	1.15 (0.89–1.48)
Derivati delle benzodiazepine	200 (33.67%)	2867 (35.46%)	0.92 (0.78–1.10)
Farmaci-Z	43 (7.24%)	641 (7.93%)	0.91 (0.66–1.25)
Antipsicotici	458 (77.10%)	9385 (116.08%)	0.66 (0.59–0.75)
Antipsicotici tipici	102 (17.17%)	2126 (26.30%)	0.76 (0.66–0.89)
Antipsicotici atipici	234 (39.39%)	5603 (69.30%)	0.29 (0.24–0.34)
Farmaci antidemenza	14 (2.36%)	252 (3.12%)	0.75 (0.44–1.29)
Tranquillanti	185 (31.14%)	2666 (32.97%)	0.92 (0.77–1.10)
Altri	31 (5.22%)	72 (0.89%)	6.13 (3.99–9.42)

SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; NaSSA: antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici; MAOI: inibitori delle monoamino ossidasi; OAD: altri antidepressivi, inclusi agomelatina, bupropione, nefazodone, reboxetina, tianeptina e trazodone.

Per quanto riguarda i singoli farmaci, un incremento rilevante del ROR è stato riscontrato nel caso della clomipramina, maprotilina, carbamazepina, lamotrigina clometiazolo, acamprosato e disulfiram (tabella 4).

TABELLA 4. CLASSI DI FARMACI PER CASI E NON-CASI

Farmaci	Cases (%) N=594	Non-cases (%) N=8085	ROR (95% IC)
Antidepressivi triciclici			
Amitriptilina	15 (2.53%)	248 (3.07%)	0.82 (0.48–1.39)
Clomipramina	19 (3.20%)	141 (1.74%)	1.86 (1.15–3.03)
Dibenzepina	3 (0.51%)	21 (0.26%)	1.95 (0.58–6.56)
Doxepina	15 (2.53%)	154 (1.90%)	1.34 (0.78–2.28)
Maprotilina	12 (2.02%)	73 (0.90%)	1.22 (2.26–4.19)
Nortriptilina	6 (1.01%)	66 (0.82%)	1.24 (0.54–2.87)
Trimipramina	24 (4.04%)	224 (2.77%)	1.48 (0.96–2.27)
Antiepilettici			
Carbamazepina	149 (25.08%)	378 (4.68%)	6.83 (5.52–8.44)
Clonazepam	5 (0.84%)	99 (1.22%)	0.69 (0.28–1.69)
Gabapentin	7 (1.18%)	47 (0.58%)	2.04 (0.92–4.53)

Lamotrigina	53 (8.92%)	187 (2.31%)	4.14 (3.01–5.68)
Oxcarbazepina	10 (1.68%)	93 (1.15%)	1.47 (0.76–2.84)
Pregabalin	7 (1.18%)	168 (2.08%)	0.56 (0.26–1.20)
Valproato	47 (7.91%)	674 (8.34%)	0.95 (0.69–1.29)
Altri			
Acamprosato	3 (0.51%)	9 (0.11%)	4.56 (1.23–16.87)
Clometiazolo	24 (4.04%)	50 (0.62%)	6.77 (4.13–11.09)
Disulfiram	3 (0.51%)	10 (0.12%)	4.10 (1.13–14.94)

Il modello di regressione logistica multivariata, impiegato nello studio, includeva le seguenti variabili: genere, età, periodo di tempo, ospedale di segnalazione, numero di diagnosi e numero di farmaci concomitanti, insieme a variabili per gruppi diagnostici. Questo modello ha permesso di identificare il sesso femminile, il gruppo diagnostico F10-19 (abuso di sostanze), la maprotilina, la carbamazepina, la lamotrigina ed il clometiazolo come fattori di rischio significativi per le CADR (tabella 5).

TABELLA 5. FATTORI DI RISCHIO CORRELATI CON LE CADR SECONDO LA REGRESSIONE LOGISTICA

Fattori di rischio	Casi (%) N=594	Non-casi (%) N=8085	ROR non aggiustato (95% IC)	ROR aggiustato (95% IC)
Sesso femminile	395 (66.50%)	4521 (55.92%)	1.57 (1.31–1.87)	1.75 (1.43–2.13)
Gruppo diagnostico				
F00-F09	46 (7.74%)	1045 (12.93%)	0.57 (0.42–0.77)	0.53 (0.32–0.87)
F10-F19	212 (35.69%)	1406 (17.39%)	2.64 (2.21–3.15)	1.68 (1.15–2.45)
F20-F29	137 (23.06%)	3351 (41.45%)	0.42 (0.35–0.52)	0.38 (0.26–0.56)
F30-F39	300 (50.51%)	3372 (41.71%)	1.43 (1.21–1.69)	0.80 (0.56–1.15)
F40-F49	73 (12.29%)	818 (10.12%)	1.25 (0.96–1.61)	0.89 (0.60–1.33)
F50-F59	6 (1.01%)	114 (1.41%)	0.71 (0.31–1.63)	0.48 (0.20–1.18)
F60-F69	60 (10.10%)	575 (7.11%)	1.47 (1.11–1.94)	0.82 (0.54–1.25)
F70-F79	11 (1.85%)	208 (2.57%)	0.72 (0.39–1.32)	0.60 (0.29–1.26)
Farmaci				
Clomipramina	19 (3.20%)	141 (1.74%)	1.86 (1.15–3.03)	1.35 (0.79–2.32)
Maprotilina	12 (2.02%)	73 (0.90%)	1.22 (2.26–4.19)	2.11 (1.09–4.10)
Carbamazepina	149 (25.08%)	378 (4.68%)	6.83 (5.52–8.44)	5.72 (4.45–7.37)
Lamotrigina	53 (8.92%)	187 (2.31%)	4.14 (3.01–5.68)	6.05 (4.20–8.72)
Acamprosato	3 (0.51%)	9 (0.11%)	4.56 (1.23–6.87)	2.70 (0.65–11.24)
Clometiazolo	24 (4.04%)	50 (0.62%)	6.77 (4.13–11.09)	2.34 (1.27–4.33)
Disulfiram	3 (0.51%)	10 (0.12%)	4.10 (1.13–4.94)	3.32 (0.81–13.59)

DISCUSSIONE

In questo studio caso-controllo, 594 pazienti affetti da gravi CADR (casi) sono stati confrontati con 8085 pazienti affetti da altre ADR (non-casi) riscontrate in un ampio programma di farmacovigilanza. Le CADR sono state il 6.8% di tutte le segnalazioni di ADR, ciò suggerisce che tali eventi avversi sono frequentemente correlati all'uso di farmaci psicotropi. L'età avanzata è stata associata alle CADR in generale⁸ o alle CADR indotte da farmaci antidepressivi¹². I risultati dello studio caso/non-caso hanno mostrato che non vi è alcuna differenza significativa nell'età media tra le CADR ed altre ADR. Ciò potrebbe essere dovuto alla natura dell'analisi, poiché il metodo caso/non caso confronta diverse ADR all'interno dello stesso set di dati. Pertanto, con tale approccio non è possibile identificare un fattore di rischio generalmente associato a tutte le ADR. Per quanto riguarda le CADR, è stata riscontrata una differenza di sesso con una maggiore incidenza nelle donne in generale^{6,8} o solo per determinati gruppi di farmaci (farmaci antidepressivi, antidepressivi triciclici, antiepilettici, lamotrigina)^{10,11,16}. Il numero di pazienti di sesso femminile è risultato significativamente più elevato nei casi (67%) rispetto ai non-casi (56%), il che dimostra chiaramente che la differenza di sesso rappresenta un fattore particolarmente importante per le CADR. In molti studi presenti in letteratura il sesso femminile è stato identificato come un fattore di rischio delle CADR⁸⁻¹¹, ma solo in uno è stato dimostrato che le donne presentano un più alto rischio di CADR unicamente in età fertile¹⁰. Questa interazione tra età e sesso potrebbe essere spiegata dall'attività degli ormoni sessuali in età fertile e dai loro effetti sul sistema immunitario. Esistono diversi meccanismi noti per le CADR, alcuni sono il risultato di cause non immunologiche, come la tossicità cumulativa, la fotosensibilità o le interazioni con altri farmaci; mentre, altri sono associati a reazioni immuno-mediate, come le reazioni allergiche¹⁷. Le donne sono state considerate "immuno-privilegiate", in quanto gli ormoni steroidei sessuali femminili migliorano le risposte immunitarie innate coinvolte negli stati sia fisiologici che patologici, mentre gli androgeni sopprimono principalmente tali risposte^{18,19}. È stato discusso, sulla base di dati epidemiologici, che le donne perdono il loro "vantaggio" immunologico dopo la menopausa, e che la terapia ormonale sostitutiva (HRT) mostra effetti benefici sul sistema immunitario¹⁹. Tra i casi ed i non-casi, non sono state riscontrate differenze significative in termini di numero medio di farmaci concomitanti, monoterapia, terapia combinata e politerapia. Tuttavia, esistono risultati contrastanti sul fatto che la politerapia costituisca un fattore di rischio per l'insorgenza delle CADR associate ai farmaci psicotropi. La politerapia, infatti, è stata riconosciuta come fattore di rischio per gli antidepressivi¹² e per gli stabilizzatori dell'umore (in particolare la combinazione di lamotrigina e valproato)¹⁹, mentre ciò non è stato riscontrato per gli antiepilettici nel corso di un altro studio¹¹. Pertanto, per identificare la politerapia e le combinazioni di diverse classi di farmaci come fattore di rischio per le CADR sono necessarie ulteriori ricerche.

Gli anni di riferimento sono stati suddivisi in tre gruppi (1993- 2000, 2001-2007 e 2008-2014), ed è stata osservata una differenza significativa tra le segnalazioni dei casi e dei non-casi durante il periodo compreso tra il 2008 ed il 2014. Durante l'ultimo periodo di osservazione, infatti, le segnalazioni delle CADR si sono ridotte di circa il 40% rispetto al secondo periodo, mentre le segnalazioni di altre ADRs non sono diminuite. Ciò indica una riduzione dei casi di CADR nel tempo rispetto ad altre forme di ADRs, presumibilmente dovuta a prescrizioni di farmaci diverse, ad esempio un più basso tasso di prescrizione di carbamazepina²¹ e di farmaci antidepressivi triciclici²² nel periodo osservazionale più recente. Il periodo di tempo tra l'inizio del trattamento farmacologico e l'insorgenza delle ADRs (tempo di insorgenza) è clinicamente importante. Nel corso dello studio è stato riscontrato un tempo medio di insorgenza di 17 giorni nei casi e di 59 giorni nei non-casi; mentre, il tempo mediano di insorgenza è stato di 6 giorni nei casi e di 10 giorni nei non-casi. Ciò ha permesso di stabilire che le CADR si sono manifestate leggermente prima rispetto al resto delle ADRs. Sono stati condotti diversi studi sull'associazione tra le CADR ed i farmaci psicotropi, in particolare per quanto riguarda i farmaci antiepilettici ed antidepressivi^{10-12,20,23}. Nel presente studio, sono state riscontrate associazioni positive tra clomipramina, maprotilina, carbamazepina, lamotrigina e le CADR; tali risultati sono apparsi in linea con quelli di altri trial condotti in precedenza^{10-12,20}. Inoltre, è stato osservato che farmaci prescritti per il trattamento della dipendenza da alcool (acamprosato, clometiazolo e disulfiram) sono stati associati alle CADR. Queste sostanze non sono solo strutturalmente differenti, ma vengono anche utilizzate per scopi terapeutici molto diversi; ad esempio, per il trattamento del delirium (clometiazolo), come farmaco anticraving (acamprosato) o come terapia di sospensione/avversione (disulfiram). Per quanto riguarda la relazione tra diagnosi e CADR è interessante notare che i gruppi diagnostici F1 (disordini mentali e comportamentali dovuti all'uso di sostanze psicoattive), F3 (disturbi dell'umore [affettivo]) e F6 (disturbi della personalità e del comportamento dell'adulto) sono stati più diffusi nei pazienti con CADR rispetto ai soggetti affetti da altre ADRs.

CONCLUSIONI

Importanti fattori di rischio di CADR identificati nel corso dello studio, sono rappresentati dal sesso femminile (soprattutto durante il periodo riproduttivo), dal gruppo diagnostico F1 (abuso di sostanze), e dai farmaci maprotilina, carbamazepina, lamotrigina e clometiazolo. Poiché le CADR possono risultare particolarmente pericolose, è importante essere consapevoli di tali fattori di rischio. A differenza di maprotilina, carbamazepina e clometiazolo, la lamotrigina gioca ancora un ruolo importante nella farmacoterapia psichiatrica; pertanto, i pazienti sottoposti a trattamento farmacologico con lamotrigina, in particolare i soggetti di sesso femminile, dovrebbero essere adeguatamente informati sul rischio di comparsa

delle CADR, e incoraggiati ad osservare rigorosamente tutte le misure precauzionali raccomandate. Inoltre, il presente studio pone l'attenzione sulle sostanze d'abuso, fattore di rischio significativo per le CADR. Finora, è stata prestata poca attenzione al gruppo diagnostico F1, il quale sembrerebbe favorire la probabilità di insorgenza delle CADR nei confronti di diversi farmaci. Nello studio caso/non-caso, attraverso la valutazione di tutte le prescrizioni e delle ADRs ad esse correlate, è possibile riscontrare nuove relazioni che devono essere, tuttavia, verificate mediante ulteriori indagini. Nel presente studio, l'abuso di sostanze ed il clometiazolo sono stati identificati come nuovi fattori di rischio associati alle CADR.

BIBLIOGRAFIA

1. Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol. Rev.* 53, 357–379.
2. Faich, G.A., Knapp, D., Dreis, M., Turner, W., 1987. National adverse drug reaction surveillance: 1985. *JAMA* 257, 2068–2070.
3. van der Linden, P.D., van der Lei, J., Vlug, A.E., Stricker, B.H., 1998. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J. Clin. Epidemiol.* 51, 703–708.
4. Mitkov, M.V., Trowbridge, R.M., Lockshin, B.N., Caplan, J.P., 2014. Dermatologic side effects of psychotropic medications. *Psycho-somatics* 55, 1–20.
5. Arndt, K.A., Jick, H., 1976. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston collaborative drug surveillance program. *JAMA* 235, 918–923.
6. Bigby, M., Jick, S., Jick, H., Arndt, K., 1986. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 256, 3358–3363.
7. Kimyai-Asadi, A., Harris, J.C., Nousari, H.C., 1999. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J. Clin. Psychiatry* 60, 714–725.
8. Naldi, L., Conforti, A., Venegoni, M., Troncon, M.G., Caputi, A., Ghiotto, E., Cocci, A., Moretti, U., Velo, G., Leone, R., 1999. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48, 839–846.
9. Fattinger, K., Roos, M., Vergeres, P., Holenstein, C., Kind, B., Masche, U., Stocker, D.N., Braunschweig, S., Kullak-Ublick, G.A., Galeazzi, R.L., Follath, F., Gasser, T., Meier, P.J., 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49, 158–167.
10. Alvestad, S., Lydersen, S., Brodtkorb, E., 2007. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 48, 1360–1365.
11. Wang, X.Q., Lang, S.Y., Shi, X.B., Tian, H.J., Wang, R.F., Yang, F., 2012. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 114, 862–865.
12. Warnock, J.K., Morris, D.W., 2002. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am. J. Clin. Dermatol.* 3, 329–339.
13. McCormack, M., et al., 2011. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N. Engl. J. Med.* 364, 1134–1143.
14. Grohmann, R., Engel, R.R., Möller, H.J., Rütger, E., van der Velden, J.W., Stübner, S., 2014. Flupentixol use and adverse reactions in comparison with other common first- and second-generation antipsychotics: data from the AMSP study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, 131–141. doi:10.1007/s00406-013-0419-y, Epub 2013 Jul 9.
15. Moore, N., Kreft-Jais, C., Haramburu, F., Noblet, C., Andrejak, M., Ollagnier, M., Begaud, B., 1997. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 44, 513–518.
16. Lange-Asschenfeldt, C., Grohmann, R., Lange-Asschenfeldt, B., Engel, R.R., Rütger, E., Cordes, J., 2009. Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: data from a multicenter surveillance program. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1258–1265.

17. Marzano, A.V., Borghi, A., Cugno, M., 2016. Adverse drug reactions and organ damage: the skin. *Eur. J. Intern. Med.* 28, 17–24.
18. Da Silva, J.A., 1999. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 876, 102–117.
19. Giefing-Kröll, C., 2015. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14, 309.
20. Warnock, J.K., Morris, D.W., 2003. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am. J. Clin. Dermatol.* 4, 21–30.
21. Druschky, K., Bleich, S., Grohmann, R., Engel, R.R., Kleimann, A., Stubner, S., Greil, W., Toto, S., 2018. Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients-data from the AMSP study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 268, 191–208.
22. Stübner, S., Grohmann, R., Greil, W., Zhang, X., Müller- Oerlinghausen, B., Bleich, S., Rüter, E., Möller, H.-J., Engel, R., Falkai, P., Toto, S., Kasper, S., Neyazi, A., 2018. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: current report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 814–821. doi:10.1093/ijnp/pyy048.
23. Amsterdam, J.D., Wang, C.H., Schwarz, M., Shults, J., 2009. Ven- lafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a ran- domized, parallel group, open-label trial. *J. Affect. Disord.* 112, 219–230.