

Subscriuiu-vos al Butlletí Groc en format electrònic

A partir de 2011, la distribució d'aquest butlletí només es farà per via electrònica.

Cal que ens feu arribar l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre a:

www.icf.uab.cat/subs_BG

També podeu consultar tots els números publicats a:

www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_c.asp

bg

Antiepilèptics i risc de suïcidi: un problema complex

Ara fa gairebé tres anys, l'FDA nord-americana va alertar sobre un augment del risc de suïcidi en pacients tractats amb antiepilèptics per a diverses indicacions. Aquesta notícia va generar preocupació entre professionals i pacients, i va ser motiu de forta controvèrsia.

Epilèpsia i suïcidi

En alguns estudis s'ha suggerit que les persones epilèptiques tenen unes tres vegades més risc de suïcidi que la població general.¹ La relació entre epilèpsia i suïcidi s'ha avaluat en alguns estudis observacionals, en els quals s'ha observat que els pacients epilèptics tenen més risc de trastorns psiquiàtrics que els no epilèptics. Malgrat això, tant si hi ha malaltia psiquiàtrica com si no, el risc de suïcidi entre les persones epilèptiques és més alt en les fases precoces de la malaltia, habitualment durant els primers mesos després del diagnòstic. La causa de l'augment de risc de suïcidi associat a l'epilèpsia no és del tot clara, però s'hi han implicat diversos factors, com depressió i ansietat.

La metanàlisi de l'FDA

L'any 2005, després d'haver rebut notificacions de suïcidis en pacients tractats amb alguns antiepilèptics, l'FDA va promoure una metanàlisi d'assaigs clínics.² A principis de 2008, els resultats van mostrar un augment del risc d'ideació i de conducta suïcides en pacients tractats amb antiepilèptics per a l'epilèpsia, el trastorn bipolar, la migranya i altres situacions.³ S'hi van incloure 199 assaigs clínics comparatius amb placebo sobre 11 antiepilèptics en diferents indicacions, en més de 27.000 pacients tractats amb antiepilèptics i 16.000 amb placebo. La durada mitjana va ser de 75 dies. Els resultats van mostrar que els pacients tractats amb aquests fàrmacs presenten gairebé el doble de risc de pensament o de comportament suïcida (0,43%) comparats amb els que rebien placebo (0,24%). Això correspon a un excés de risc de 2 pacients addicionals per cada 1.000 tractats (vegeu la figura 1). El risc va ser més alt una setmana després d'haver iniciat el tractament, es va mantenir fins almenys 24 setmanes, i va ser independent de la

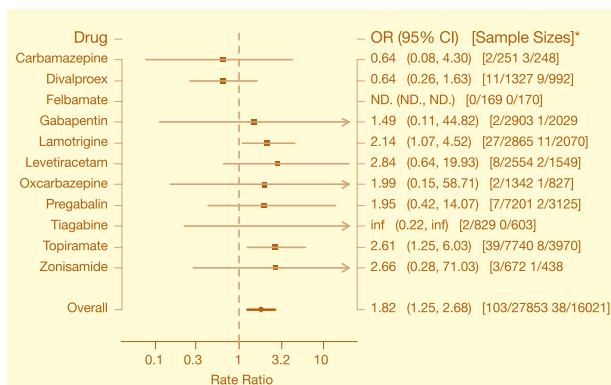


Figura 1. Risc relatiu d'ideació i comportament suïcida en una metanàlisi de 199 assaigs clínics controlats amb placebo amb 11 antiepilèptics, amb 43.892 participants.

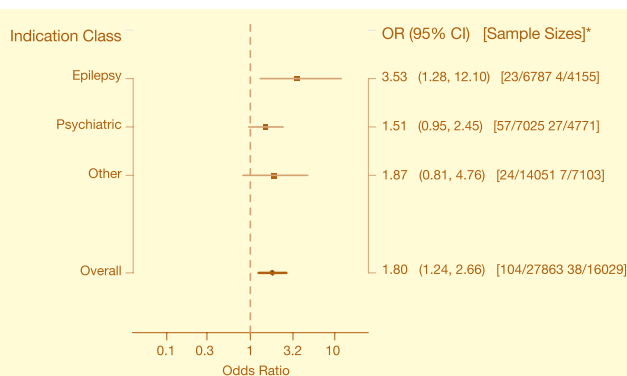


Figura 2. Risc relatiu d'ideació i comportament suïcida en la metanàlisi de l'FDA, segons la indicació de l'antiepilèptic.

indicació del fàrmac (epilèpsia, trastorn bipolar, dolor neuropàtic o altres), bé que més alt en l'epilèpsia (risc de 3,5; IC95% 1,3-12,1). Vegeu la figura 2. Tot i que l'ús de carbamazepina i àcid valproic no es van associar a un augment significatiu del risc, l'FDA va considerar que tots els antiepilèptics poden augmentar-ne el risc i va recomanar una vigilància estreta dels pacients davant la possible aparició de canvis del comportament.⁴

Posteriorment, es van modificar les fitxes tècniques dels antiepilèptics, per alertar sobre l'augment del risc d'ideació i de conducta suïcida associat amb aquests fàrmacs.⁵ Alguns autors van considerar que l'alarma era injustificada i que la preocupació de l'FDA sobre tots

els antiepilèptics podria ser excessiva, sobretot perquè la metanàlisi només va trobar efectes estadísticament significatius per a dos fàrmacs.⁶ No obstant, el fet que s'hi trobés la mateixa tendència per a tots els fàrmacs fa pensar en un possible efecte de grup.

Després de la metanàlisi...

Tot i que els resultats d'alguns estudis realitzats després de la metanàlisi de l'FDA semblen contradir-ne les troballes, la naturalesa observacional en limita la solidesa (vegeu el Quadre 1).⁷⁻¹³ Cal tenir en compte que una metanàlisi d'assaigs clínics té més fiabilitat per identificar

Quadre 1. Principals estudis publicats després de la metanàlisi sobre ús d'antiepilèptics i risc de suïcidi.

- En un estudi observacional en pacients amb **trastorn bipolar** no s'hi van observar diferències significatives en les taxes d'intent de suïcidi entre els pacients tractats amb un antiepilèptic en comparació dels no tractats amb un antiepilèptic o amb liti. No obstant, quan s'avaluaven individualment, el tractament amb **carbamazepina** o amb **topiramate** es va associar a un risc més elevat d'intent de suïcidi que el dels no tractats.⁷ A més, si s'hi considerava el període sencer d'observació, el risc d'intent de suïcidi era un 57% més alt en el grup tractat amb antiepilèptics que en el grup de comparació.⁸
- Els resultats d'un estudi danès, a partir de registres nacionals de prescripcions, comorbiditat, diagnòstic psiquiàtric i causa de mort, suggereixen que **clonazepam**, **àcid valproic**, **lamotrigina** o **fenobarbital** poden augmentar el risc de suïcidi poc després d'iniciar el tractament.⁹ L'inici del tractament amb antiepilèptics es va associar al doble de risc de suïcidi.
- En un estudi a partir d'una base de dades nord-americana en persones de 66 anys o més tractades amb un antiepilèptic en monoteràpia, s'hi va observar un petit increment de la freqüència de comportament suïcida en els tractats amb **lamotrigina** o **levetiracetam**, en comparació dels tractats amb gabapentina, però amb incertesa estadística.¹⁰
- Els resultats d'un altre estudi observacional suggereixen que **gabapentina** (d'un 42%), **lamotrigina** (d'un 84%), **oxcarbazepina** (del doble), **tiagabina** (de més del doble) i **àcid valproic** (d'un 65%) incrementen el risc de comportament suïcida.¹¹
- En un altre estudi l'ús d'antiepilèptics no es va associar a un augment del risc d'**intent de suïcidi o suïcidi consumat** entre els pacients amb epilèpsia ni tampoc entre els pacients amb trastorn bipolar, però es va associar a un increment del risc en **pacients amb depressió** i entre els que no tenien epilèpsia, depressió ni trastorn bipolar.¹²
- En un estudi observacional s'hi van comparar 453 pacients epilèptics amb antecedent d'autolesió o de conducta suïcida (casos) amb prop de 9.000 pacients epilèptics sense aquests antecedents (controls). L'ús actual d'algun dels **nous antiepilèptics que augmenten el risc de depressió**, com **levetiracetam**, **tiagabina**, **topiramate** i **vigabatrina**, es va associar a un augment del risc d'autolesió o conducta suïcida de tres vegades, en comparació de la no utilització l'any anterior.¹³

i quantificar relacions de causalitat. En la meta-anàlisi es va analitzar el risc segons el diagnòstic que havia motivat la prescripció i es va comprovar que era significativament elevat per a totes les indicacions, i de magnitud similar per a totes elles (vegeu la figura 2). També cal puntualitzar que en la metanàlisi es va registrar un nombre molt baix d'intents de suïcidi, de manera que aquesta variable va ser substituïda per "ideació o comportament suïcida". En canvi, en algun d'aquests estudis la variable va ser més dura (intent de suïcidi o suïcidi consumat). Cal ser prudent, a més, en interpretar aquests resultats, ja que els antiepilèptics són sovint prescrits fora d'indicació per al tractament de la impulsivitat i la inestabilitat de l'humor,¹⁴ característiques freqüents en pacients amb trastorn bipolar no diagnosticat.

D'altra banda, no es pot descartar un biaix de selecció en algun estudi, perquè els pacients tractats amb antiepilèptics associats a més risc de suïcidi podrien tenir formes més greus d'epilèpsia.¹⁵

Promoció en indicacions no autoritzades i biaix de publicació

Atès que l'epilèpsia és un mercat limitat i que molts pacients ja estan ben controlats amb el tractament que prenen, les companyies que han desenvolupat un nou fàrmac busquen ampliar-ne el mercat amb noves indicacions (vegeu el Quadre 2).¹⁶⁻²²

D'altra banda, s'ha descrit **biaix de publicació** d'assaigs clínics (tendència a publicar només els assaigs favorables al fàrmac) relatius al tractament del trastorn bipolar amb lamotrigina i gabapentina. Així es dissemina una idea exagerada de la seva eficàcia.²³ Per exemple, l'anàlisi de les publicacions sobre els assaigs amb gabapentina en indicacions no autoritzades (profilaxi de la migranya, tractament del trastorn bipolar i del dolor neuropàtic) va mostrar que els resultats d'eficàcia s'havien publicat de manera selecti-

va.²⁴ Es van identificar 20 assaigs en documents interns del laboratori, dels quals només se n'havien publicat 12; en vuit d'aquests 12 la variable principal objecte de la publicació era diferent de la prevista en el protocol inicial.

A més, els efectes adversos no sempre es descriuen de manera adequada en les publicacions sobre assaigs clínics.²⁵

Reflexions sobre els antiepilèptics

El tractament farmacològic de l'epilèpsia va començar l'any 1857 amb l'entusiasme generat per les propietats antiepilèptiques del bromur potàssic.²⁶ El descobriment casual dels efectes antiepilèptics del fenobarbital el 1912 i el desenvolupament de la fenitoïna el 1938 es van seguir de la comercialització de primidona, etosuximida, carbamazepina i àcid valproic, i del reconeixement de l'efecte antiepilèptic de les benzodiazepines. En els darrers 20 anys s'han desenvolupat i comercialitzat 11 fàrmacs per a l'epilèpsia refractària, com vigabatrina, zonisamida, oxcarbazepina, lamotrigina, felbamaf, gabapentina, topiramaf, tiagabina, levetiracetam, pregabalina, i lacosamida. L'ampliació de la llista de fàrmacs aprovats només s'ha traduït en millores modestes de la vida de les persones amb epilèpsia.

D'altra banda, el model actual per avaluar els nous fàrmacs en l'epilèpsia refractària és molt qüestionable. Els assaigs que mostren la suposada eficàcia i tolerabilitat d'un nou antiepilèptic, dissenyats principalment per a obtenir-ne l'autorització de comercialització, són poc informatius per ajudar a prendre decisions clíniques.²⁷ Els fàrmacs hi acostumen a ser comparats amb placebo. A més, la reducció de la freqüència de convulsions durant unes setmanes o mesos és inadequada per avaluar els efectes a llarg termini. Les revisions sistemàtiques d'aquests estudis reforcen les proves d'eficàcia i tolerabilitat, però no poden demostrar que un fàrmac determinat sigui superior

Quadre 2. Promoció en indicacions no autoritzades

- Alguns antiepilèptics s'han aprovat en altres indicacions a més de l'epilèpsia, com el trastorn bipolar (carbamazepina, lamotrigina, valproic, valpromida), el dolor neuropàtic (carbamazepina, gabapentina, pregabalina) o la profilaxi de la migranya (topiramaf), entre d'altres.
- D'altra banda, als Estats Units i al Regne Unit recentment s'hi han imposat **sancions per promoció il·legal** d'aquests fàrmacs per a indicacions no autoritzades. Els casos de la promoció de gabapentina (Neurontin®, 400 milions de dòlars de multa)^{16,17} i de pregabalina (Lyrica®, 2.300 milions)¹⁸ per Pfizer, de topiramaf (Topamax®, 6,14 milions) per McNeil¹⁹ o d'oxcarbazepina (Trileptal®, 422,5 milions) per Novartis,²⁰ en són alguns exemples.
- Es calcula que als Estats Units un 74% de les prescripcions d'antiepilèptics són per a indicacions no autoritzades.²¹
- Fa uns anys, a través de la targeta groga a Catalunya vam identificar una sèrie de casos greus de glaucoma i miopia atribuïts a topiramaf, gairebé tots ells en pacients que el prenen per a indicacions no autoritzades; malauradament, no coneixem dades sobre la proporció de prescripcions en aquestes indicacions a Catalunya ni a Espanya.²²

a un altre en algun aspecte. Malgrat l'elevat i creixent nombre de fàrmacs disponibles per a l'epilèpsia refractària, no hi ha dades comparatives entre ells que ens permetin seleccionar-ne els que tinguin millor relació benefici-risc. Calen assaigs pragmàtics a llarg termini, comparatius entre els tractaments nous i els de referència, en els quals s'hi avaluï el nombre de dies lliures de convulsions, així com el nombre de convulsions, la qualitat de vida i la relació entre cost i eficàcia.

Conclusió

Estudis recents suggereixen que els antiepilèptics poden augmentar el risc de comportament suïcida, sobretot al principi del tractament. Aquest risc pot modificar substancialment la relació benefici/risc segons l'eficàcia del fàrmac en cadascuna de les indicacions en què se l'utilitza. Quan el tractament amb un d'aquests fàrmacs suprimeix les convulsions en un pacient epilèptic, es pot dir que l'efecte beneficiós supera clarament els possibles riscos del tractament. Però en indicacions en les quals l'eficàcia no ha estat ben demostrada, no és acceptable un risc de suïcidi. Atès l'ús creixent dels antiepilèptics en indicacions diferents de l'epilèpsia, cal avaluar acuradament la seva relació benefici-risc en cada situació i en cada pacient.

L'elevat nombre d'antiepilèptics comercialitzats en els darrers 20 anys només s'ha traduït en millores modestes per als pacients epilèptics.

Bibliografia

- 1 Mula M, Bell GS, Sander JW. Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:613-18.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951743/?tool=pubmed

- 2 Anònim. Scrip 2005;3050:13.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73626
- 3 FDA. Antiepileptic drugs and suicidality. 31 de gener de 2008.
www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100200.htm
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf
- 4 Avorn J. N Engl J Med 2008;359:991-94.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83910
- 5 Gutha M. Scrip 2008;3425/26:13.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84792
- 6 Hesdorffer DC, Kanner AM. Epilepsia 2009;50:978-86.
- 7 Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Arch Gen Psychiatry 2009;66:1354-60.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87238
- 8 Mentari EK, Stone M, Hammad TA. Arch Gen Psychiatry 2010;67:972.
- 9 Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:518-24.
- 10 VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, et al. BMC Med 2010;8:4.
- 11 Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. JAMA 2010;303:1401-09.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88264
- 12 Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. N Engl J Med 2010;363:542-51.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=89023
- 13 Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Neurology 2010;75:335-40.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88791
- 14 Zebley BD, Ferrando SJ. N Engl J Med 2010;363:1873.
- 15 Mula M, Sander JW. Neurology 2010;75:300-01.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88792
- 16 Landefeld CS, Steinman MA. N Engl J Med 2009;360:103-06.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85067
- 17 Faigen N. Scrip 2008;3405/06:30-31.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84225
- 18 Tanne JH. BMJ 2009;339:591.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86750
- 19 FDA. Maig 2010.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88597
- 20 Wilson D. NY Times 2010; 30 de setembre.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=89134
- 21 Stafford RS. N Engl J Med 2008;358:1427-29.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82522
- 22 Cereza G, Pedrós C, García N, Laporte J-R. Br J Clin Pharmacol 2005;60:578-79.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75276
- 23 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Trials 2010;13:11-37.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88544
- 24 Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. N Engl J Med 2009;361:1963-71.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87221
- 25 Ioannidis JPA. Arch Intern Med 2009;169:1737-39.
www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87034
- 26 Brodie MJ. Seizure 2010; doi:10.1016/j.seizure.2010.10.027.
- 27 Anònim. Drug Ther Bull 2009;47:49.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.