

Terapia farmacologica e suicidio: l'esperienza del Gabapentin e della Quetiapina. Considerazioni medico-legali basate su una meta-analisi

Claudio Simeone, Vincenzo Mastronardi, Francesco Massoni, Serafino Ricci*

Riassunto

Il Gabapentin e la Quetiapina sono due farmaci appartenenti a due categorie farmaceutiche diverse e presentano diverse indicazioni terapeutiche. Essi condividono la negativa caratteristica di essere legati ad un possibile coinvolgimento in episodi di suicidio. Inoltre il recente uso off-label del Gabapentin per la terapia dei disturbi bipolari ha fatto sì che entrambi i farmaci possano essere impiegati per trattare la stessa patologia, aprendo la possibilità di una loro associazione nei pazienti refrattari alla monoterapia, con l'eventualità che i singoli effetti collaterali si sommino.

Obiettivo di questo lavoro è stimare, attraverso l'analisi della letteratura scientifica disponibile, il legame esistente tra l'assunzione di Gabapentin e/o Quetiapina ed il rischio di ideazione e/o comportamenti suicidari, individuare un possibile meccanismo d'azione che possa spiegarlo e valutare il possibile utilizzo di questi farmaci come mezzo per porre in atto il suicidio.

Il medico nel prescrivere Gabapentin o Quetiapina deve essere consapevole dei rischi che essi comportano e ne deve fornire al proprio paziente una completa informazione che gli consentano di prestare un consenso consapevole alla terapia. Inoltre, attraverso visite regolari, deve porre in atto un attento monitoraggio durante tutto l'arco del trattamento che gli consenta di rilevare segni di allarme e stabilire tutti gli accorgimenti, comportamentali e terapeutici, che permettano di ridurre o prevenire il rischio di comportamenti suicidari nei pazienti. Tutto ciò risulta ancor più importante alla luce della possibilità di una terapia di associazione con i due farmaci, sulla quale non esistono studi specifici.

Résumé

La gabapentine (Gabapentin) et la quétiapine (Quetiapina) sont deux médicaments appartenant à des catégories pharmaceutiques différentes ayant des indications thérapeutiques distinctes. Ils ont en commun la caractéristique négative d'être liés à une augmentation possible du risque de suicide. En outre, la prescription non conforme de médicaments (*off-label use*) comme la gabapentine, récemment choisie a fait que les deux médicaments peuvent être utilisés pour le traitement des troubles bipolaires, ouvrant la possibilité de faire prendre les deux aux patients jugés réfractaires à la monothérapie : le risque est que l'effet secondaire de l'un se somme à celui de l'autre.

Grâce à l'analyse de la littérature scientifique, l'objectif de cette étude est : d'évaluer la relation entre l'assomption de la gabapentine et de la quétiapine et le risque d'idéation suicidaire et/ou de passage à l'acte ; d'identifier un mécanisme d'action pouvant expliquer ce risque ; évaluer l'usage de ces médicaments comme moyen de passage à l'acte dans la crise suicidaire.

Le médecin qui prescrit la gabapentine (Gabapentin) ou la quétiapine (Quetiapina) doit être conscient de leurs risques et doit en informer le patient le plus complètement possible afin que ce dernier puisse donner, en toute conscience, un son consentement à la thérapie. En outre, par le biais de consultations régulières, le médecin doit effectuer un monitoring attentif du traitement pour détecter les signaux d'alarme et trouver les échappatoires, comportementales et thérapeutiques, pour réduire ou prévenir le risque suicidaire chez les patients.

Tout cela est plus important encore, vu la possibilité de l'association de deux médicaments sur laquelle il n'existe aucune étude spécifique.

Abstract

Gabapentin and Quetiapina are two drugs belonging to two different pharmaceutical classes thus offering different therapeutic indications. They both share the negative feature of being related to a possible implication in suicidal events.

Moreover, the latest off-label use of Gabapentin for the bipolar disorders therapy has allowed the use of both these

* Simeone C. – Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico legali e dell'apparato locomotore – Sapienza Università di Roma;

Mastronardi V. – Psichiatra, criminologo clinico, titolare della cattedra di Psicopatologia forense – Sapienza Università di Roma;

Massoni F. – Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico legali e dell'apparato locomotore – Sapienza Università di Roma;

Ricci S. - Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico legali e dell'apparato locomotore, professore associato confermato – Sapienza Università di Roma.

drugs in the treatment of the same pathology, thus opening the possibility of their combination in treating those patients refractory to single-drug therapy. By doing in this way, there is the possibility of joining their separate side effects.

The aim of this study is to assess, through the analysis of the available scientific literature, the tie between the administration of Gabapentin and/or Quetiapina and the risk of conceiving and/or practicing suicidal behaviours so that to recognize a possible action mechanism able to explain such behaviours. In this way researchers intend to estimate the possible use of these drugs as a means to commit suicide.

When prescribing Gabapentin or Quetiapina, physicians must be aware of the risks of these drugs so that to accurately inform patients who have to give their conscious assent to the therapy.

Moreover, through regular visits, caregivers have to implement an attentive monitoring throughout the whole therapy time in order to spot any signs alerting all possible therapeutic procedures necessary to prevent or reduce the risk of suicidal behaviours in patients. All these considerations appear to be more important in the light of the possibility of a therapy combining these two drugs, which has not yet been specifically studied.

1. Introduzione.

Il Gabapentin, un amminoacido analogo del GABA (acido gamma-aminobutirrico) concepito come spasmolitico, è risultato essere più efficace come antiepilettico. Pertanto la Food and Drug Administration (FDA) ne ha approvato l'uso per il trattamento adiuvante di episodi convulsivi parziali complessi in pazienti dai 12 anni in poi e di convulsioni parziali in bambini dai 3 ai 12 anni. Alcuni studi clinici¹ hanno evidenziato l'efficacia del Gabapentin nel trattamento del dolore neuropatico e come tale la stessa FDA ne ha approvato l'utilizzo nella nevralgia post-erpetica negli adulti e per altri tipi di dolore neuropatico periferico. In Italia il Gabapentin è indicato nella terapia dell'epilessia (come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali dai 6 anni di età in poi ed in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali dai 12 anni in poi) e nel trattamento del dolore neuropatico periferico (quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia post-erpetica). Di recente si sta

assistendo all'uso *off-label* del Gabapentin per la terapia del disturbo d'ansia generalizzato², della *restless legs syndrome* (sindrome delle gambe senza riposo)³ e dell'emicrania⁴. Alcuni psichiatri lo prescrivono anche per il trattamento dei disordini bipolari⁵ e come stabilizzatore dell'umore⁶, anche se tale uso appare controverso⁷, in quanto in alcuni studi è risultato meno efficace del placebo⁸.

Il meccanismo d'azione del Gabapentin è ancora poco conosciuto. Nonostante sia strutturalmente correlato al neurotrasmettitore GABA e venga erroneamente considerato un GABA-mimetico,

uncontrolled literature", *Clin J Pain*, 17(4), 2001, pp. 284-295.

² Blanco C., "Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis", *Depress Anxiety*, 18(1), 2003, pp. 29-40.

³ Agarwal P., "Gabapentin enacarbil - clinical efficacy in restless legs syndrome", *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 2010, pp. 151-8.

⁴ Jiménez-Hernández MD, "Effectiveness and safety of gabapentin in the preventive treatment of migraine", *Rev Neurol*, 35(7), 2002, pp. 603-6.

⁵ Cascade E., "Varying uses of anticonvulsant medications", *Psychiatry*, 5(6), 2008, pp. 31-3.

⁶ Lovell RW., "Mood stabilizer combinations for bipolar disorder", *Am J Psychiatry*, 156(6), 1999, pp. 980-1.

⁷ Mack A., "Examination of the evidence for off-label use of gabapentin", *Journal of Managed Care Pharmacy*, 9(6), 2003, pp. 559-568.

⁸ Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G., "Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy", *Bipolar Disorders*, 2000, pp. 249-255.

¹ Rowbotham M., "Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial", *JAMA*, 280(21), 1998, pp. 1837-42; Quilici S., "Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain", *BMC Neurol*, 2009; Mellegers MA., "Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and

esso non agisce sulle sinapsi GABAergiche. Gli studi indicano che l'attività anticonvulsivante, analgesica ed ansiolitica del Gabapentin è dovuta al suo legame alla subunità alpha2-delta ($\alpha 2\delta$) dei canali del calcio voltaggio dipendenti⁹. Tramite questo legame il farmaco riduce la capacità della subunità alpha2-delta ($\alpha 2\delta$) di favorire la traslocazione sulla superficie cellulare dei canali del calcio voltaggio dipendenti¹⁰, inibendo la loro funzione e modulando, in definitiva, il rilascio del neurotrasmettitore in condizioni di aumentata eccitabilità¹¹.

Tra i vari farmaci antiepilettici, il Gabapentin presenta un profilo di effetti collaterali relativamente sicuro. Gli effetti indesiderati più comuni sono: sonnolenza, vertigini, cefalea; nausea, vomito, dispepsia; disordini del movimento e del sistema muscolo-scheletrico (tremori, atassia, mancanza di coordinamento, astenia, debolezza e sensazione di stanchezza, dolori muscolari ed artralgie); disartria; diplopia, nistagmo e visione offuscata; parestesie; amnesia, confusione ed instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero, insonnia e sogni inusuali; perdita di appetito, diarrea, stitichezza, dolore addominale, secchezza delle fauci; febbre, brividi, sintomi influenzali; leucopenia e trombocitopenia; edema facciale, porpora, lividi a seguito di traumi fisici, eruzione

⁹ Taylor CP, Angelotti T, Fauman E., "Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2\delta$ (alpha2delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery", *Epilepsy Res*, 73, 2007, pp. 137-150.

¹⁰ Hendrich J, Tran Van Minh A, Heblich F, et al., "Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the $\alpha 2\delta$ ligand gabapentin", *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 2008, pp. 3628-3633.

¹¹ Dooley D, Taylor CP, Donevan SD et al., "Ca²⁺ channels alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission", *Trends Pharmacol Sci*, 28, 2007, pp. 75-82.

cutanea, prurito, acne. In letteratura sono riportati rari casi di epatite ed ittero colestatico¹², casi di pancreatite acuta e casi di morte improvvisa inspiegati¹³. In caso di sovradosaggio, i sintomi possono includere capogiri, visione doppia o offuscata, disturbi dell'eloquio, sonnolenza, letargia, debolezza e diarrea lieve. Gli episodi di tossicità acuta con pericolo di vita per il paziente sono rari anche con sovradosaggi di Gabapentin fino a 49 g, anche se l'associazione con altri farmaci che deprimono il Sistema Nervoso centrale (SNC) può portare al coma.

L'assunzione di Gabapentin e di altri farmaci antiepilettici può determinare un aumento del rischio di suicidio o l'insorgere di idee e comportamenti suicidari¹⁴. Pertanto, nel 2008, la Food and Drug Administration (FDA)¹⁵ ha emesso un avviso in cui metteva in guardia sulla possibilità che i farmaci antiepilettici, tra cui il Gabapentin, possano essere associati ad un aumentato rischio di ideazione e di comportamento suicidario ed ha richiesto alle ditte produttrici di riportare sui farmaci un'avvertenza al riguardo.

¹² Bureau C, Poirson H, Péron JM, Vinel JP., "Gabapentine-induced acute hepatitis", *Gastroenterol Clin Biol*, 27, 2003, pp. 1169-70.

¹³ Lathers CM, Schraeder PL., "Clinical pharmacology: drugs as a benefit and/or risk in sudden unexpected death in epilepsy?", *J Clin Pharmacol*, 42(2), 2002, pp. 123-136.

¹⁴ Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, Schneeweiss S., "Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death", *JAMA*, 303(14), 2010, pp. 1401-9.

¹⁵ FDA/Center for Drug Evaluation and Research, "Information for Healthcare Professionals Suicidality and Antiepileptic Drugs", January 31, 2008, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4344b1_10_01_Tripleptal%20Healthcare%20Professional%20Notice.pdf

La Quetiapina¹⁶ è un derivato dibenzotiazepinico appartenente alla categoria degli antipsicotici di nuova generazione, noti anche come antipsicotici “atipici”, per la caratteristica di possedere un effetto di antagonismo sui recettori serotoninergici 5-HT₂ e di bloccare il recettore dopaminergici D₂ con minore affinità rispetto agli antipsicotici tipici o di prima generazione, per i quali sono divenuti una valida alternativa in virtù dei minori effetti collaterali, soprattutto extrapiramidali (distonia acuta, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardiva e *rabbit syndrome* o “sindrome del coniglio”, che consiste in contrazioni involontarie e continue dei muscoli periorali). L’uso di questo farmaco è indicato nei pazienti adulti affetti da psicosi acute e croniche e viene utilizzato come trattamento di prima linea della schizofrenia, sia negli episodi acuti sia nelle recidive¹⁷, e per la terapia degli episodi di mania associati a disturbo bipolare¹⁸, in monoterapia o come terapia aggiuntiva al litio o all’acido valproico. Al contrario degli altri antipsicotici, la Quetiapina è risultata efficace nel trattamento della depressione bipolare¹⁹ e pertanto viene utilizzata per la terapia degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare, ricalcando l’impiego *off-label* del Gabapentin nei disturbi bipolari.

¹⁶ Misra LK, Erpenbach JE, Hamlyn H, Fuller WC., “Quetiapine: a new atypical antipsychotic,” *S. D. J. Med.*, 51, 1998, pp. 189-193.

¹⁷ Baldwin CM, Scott LJ., “Quetiapine extended release: in schizophrenia”, *CNS Drugs*, 23, 2009, pp. 261-269.

¹⁸ Vieta E, Mullen J, Brecher M, et al., “Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies”, *Curr Med Res Opin*, 21, 2005, pp. 923-934.

¹⁹ Sajatovic M., Mullen J.A., Sweitzer D.E., “Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis”, *J Clin Psychiatry*, 63, 2002, pp. 1156-1163.

Recentemente le indicazioni della Quetiapina, nella formulazione a rilascio prolungato, sono state estese al trattamento aggiuntivo di episodi depressivi maggiori nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) con risposta subottimale alla monoterapia con farmaci antidepressivi (Gazzetta Ufficiale n. 168 del 21 luglio 2011).

L’effetto terapeutico della Quetiapina è dovuto all’azione antagonista su un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali a livello del sistema nervoso centrale. Mostra un’elevata affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT₂), dopaminergici D₁ e D₂, istaminergici (H₁) ed α ₁-adrenergici, un’affinità minore per i recettori α ₂-adrenergici, mentre non ha un’elevata affinità per i recettori colinergici muscarinici e per i recettori benzodiazepinici²⁰. L’efficacia nel trattamento dei sintomi psicotici e di quelli maniacali è dovuta principalmente all’azione antagonista sui recettori per la dopamina di tipo D₂, la cui stimolazione ha un ruolo fondamentale nella genesi dei sintomi positivi della schizofrenia e dei sintomi maniacali²¹. A tale azione terapeutica contribuisce l’antagonismo recettoriale per i recettori 5HT₂ verso cui la Quetiapina mostra una maggiore affinità rispetto ai recettori D₂. Questa caratteristica, in aggiunta alla rapida dissociazione dai recettori D₂, spiega la ridotta tendenza ad indurre reazioni extrapiramidali che differenzia gli antipsicotici atipici da quelli tipici²².

²⁰ Goldstein JM., “The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they?”, *Int J Neuropsychopharmacol*, 3, 2000, pp. 339-349.

²¹ Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al., “Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort”, *Am J Psychiatry*, 155, 1998, pp. 761-767.

²² Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J., “Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug

L'efficacia antidepressiva della Quetiapina nel trattamento della depressione bipolare è dovuta alla formazione del metabolita attivo norquetiapina. Secondo l'ipotesi monoaminergica, la depressione è caratterizzata da una riduzione dei livelli di tre neurotrasmettitori: dopamina, serotonina e noradrenalina²³. La norquetiapina, inibendo il trasportatore presinaptico della noradrenalina (*norepinephrine transporter*, NET), impedisce il *reuptake* del neurotrasmettitore ed antagonizza la riduzione dei livelli sinaptici di noradrenalina²⁴, spiegando l'effetto antidepressivo del farmaco.

La Quetiapina presenta molti effetti collaterali, ma pochi sono quelli gravi che possono mettere in pericolo la vita. Le più comuni reazioni avverse osservate sono sonnolenza e sedazione, vertigini, secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia ed ipotensione ortostatica, iperglicemia o esacerbazione di diabete preesistente, aumento dei trigliceridi e del colesterolo totale e LDL e diminuzione di HDL, disfagia e dispepsia. Inoltre, come gli altri antipsicotici, l'uso di Quetiapina può essere associato ad incremento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna (ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatinina fosfochinasi), leucopenia, neutropenia, tromboembolismo venoso ed edema periferico.

interactions, and dosing", *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 13), 2002, pp. 5-11.

²³ Sanchez-Moreno J., Martinez-Aran A., Tabarés-Seisdedos R., et al., "Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review", *Psychother Psychosom*, 78, 2009, pp. 285-297.

²⁴ Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al., "N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as putative mediator of quetiapine's antidepressant activity", *Neuropsychopharmacology*, 33, 2008, pp. 2303-12.

Alcuni pazienti trattati con Quetiapina hanno presentato una riduzione dose-dipendente dei livelli di triiodotironina (T3) e tiroxina totale (T4), risoltisi con la sospensione del trattamento²⁵. I segni ed i sintomi che si possono manifestare in caso di sovradosaggio del farmaco sono imputabili ad un aumentato effetto farmacologico sui recettori bersaglio, quali sonnolenza e sedazione (per blocco dei recettori H1 dell'istamina), tachicardia ed ipotensione (per blocco dei recettori α 1-adrenergici)²⁶, ma i casi di morte o coma da sovradosaggio della sola Quetiapina sono stati molto rari²⁷. Tuttavia, in caso di overdose, si possono manifestare effetti collaterali cardiovascolari, in particolare prolungamento dell'intervallo QT, che richiedono il monitoraggio continuo fino alla guarigione del paziente²⁸, con un rischio maggiore per i pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT.

Nonostante la sua relativa sicurezza, si sono registrati casi di suicidio dovuti alla Quetiapina, da sola o più spesso in associazione ad altri farmaci²⁹. La depressione nel disturbo bipolare di

²⁵ Ramaswamy S, Siddiqui Z, Saharan S, Gabel TL, Bhatia SC., "Quetiapine-induced hypothyroidism", *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(1), 2005, p. 57.

²⁶ Pollak PT, Zbuk K., "Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68, 2000, pp. 92-97.

²⁷ Fernandes PP, Marcil WA., "Death associated with quetiapine overdose", *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, p. 2114.

²⁸ Hunfeld NG., Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JA, van Putten MJ, Touw DJ., "Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases", *Therapeutic Drug Monitoring*, 28, 2006, pp. 185-189.

²⁹ Langman LJ, Kaliciak HA, Carlyle S., "Fatal Overdoses Associated with Quetiapine", *Journal of Analytical Toxicology*, 28, 2004, pp. 520-525.

per sé è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, comportamenti autolesivi e suicidio, che risulta maggiore durante le fasi precoci di remissione in seguito a terapia farmacologica, suggerendo uno stretto monitoraggio dei pazienti fino a quando non si sia raggiunto un miglioramento stabile.

Il *National Institute of Health* statunitense, inoltre, sconsiglia l'uso della Quetiapina nei pazienti di età inferiore ai 25 anni affetti da depressione o da altri disturbi mentali, in quanto studi clinici attestano che in questa fascia d'età è più probabile che si sviluppino pensieri suicidi o autolesivi e che si pianifichino e si mettano in atto tentativi di suicidio³⁰.

Obiettivo di questo lavoro è valutare, attraverso l'analisi della letteratura scientifica disponibile, il legame esistente tra l'assunzione di Gabapentin e/o Quetiapina ed il rischio del manifestarsi di ideazione e/o comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e suicidio) al fine di individuare un possibile meccanismo d'azione che possa spiegare l'eventuale aumento del rischio di suicidio associato all'utilizzo dei suddetti farmaci. Altro aspetto considerato è il possibile utilizzo di questi farmaci come mezzo per porre in atto tentativi di suicidio o il suicidio.

In conclusione, si propongono delle considerazioni sulla possibilità di ridurre o prevenire il rischio di comportamenti suicidari nei pazienti in terapia con Gabapentin e Quetiapina.

2. Materiali e metodi.

È stata effettuata una *review* delle pubblicazioni scientifiche in cui si analizzano gli effetti collaterali del Gabapentin e della Quetiapina e nello specifico quelle in cui si valuta il rischio di suicidio correlato all'uso di questi farmaci. Gli studi sono stati identificati mediante una ricerca computerizzata nel database bibliografico di PubMed che contiene informazioni sulla letteratura scientifica biomedica. La strategia di ricerca delle pubblicazioni scientifiche inerenti è basata sulle parole chiave: "Gabapentin", "Quetiapina", "effetti collaterali", "rischio di suicidio", "tentativo di suicidio e suicidio", "autolesionismo", "avvelenamento", "overdose", "tossicità", "meccanismo d'azione".

Si sono individuate un totale di 18 pubblicazioni corrispondenti ai criteri di ricerca stabiliti e, di queste, 12 riguardano il Gabapentin e 6 la Quetiapina. Gli studi sono stati criticamente valutati per quanto riguarda la loro qualità ed i loro risultati che sono riportati in maniera sintetica, accompagnati dalla sintesi delle prove a sostegno e da brevi commenti.

Infine, dall'analisi critica dei dati derivati dalla revisione di tutti gli studi considerati, si traggono delle conclusioni sulla sussistenza o meno del rischio di suicidio connesso alla terapia con Gabapentin e Quetiapina e sulla possibilità eventualmente di prevenire tale rischio.

3. Risultati.

Il 31 gennaio 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emesso un avviso di pericolosità per un aumentato rischio di pensieri e di comportamenti suicidari nei pazienti in

³⁰ National Institute of Health, "Medline guidelines for Quetiapine", consultabile al sito: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a698019.html>

trattamento con farmaci antiepilettici³¹. La decisione dell'Agenzia per il controllo dei farmaci degli Stati Uniti era basata su una meta-analisi dei dati di 199 studi relativi ad 11 farmaci antiepilettici (Carbamazepina, Felbamato, Gabapentin, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Pregabalin, Tiagabina, Topiramato, Valproato, Zonisamide)³² (pubblicata il 23 maggio 2008). L'analisi riguardava un totale di 43.892 pazienti di età superiore ai 5 anni, di cui 27.863 sottoposti a trattamento con uno dei farmaci considerati e 16.029 riceventi un placebo. Gli *endpoints* considerati erano l'ideazione suicida ed i comportamenti suicidari (suicidio completo, tentativo di suicidio ed atti preparatori al suicidio). Furono rilevati 4 suicidi completi nel gruppo dei pazienti sottoposti a trattamento e nessuno nel gruppo placebo, 30 tentativi di suicidio nei trattati e 8 nel gruppo placebo, 3 ed 1 atto preparatorio rispettivamente, mentre l'ideazione suicida fu riscontrata in 67 pazienti trattati ed in 29 controlli. Dall'analisi dei dati risultava un rischio circa doppio di ideazione o comportamento suicidario nei pazienti trattati con antiepilettici (rischio stimato 0,43%) rispetto ai pazienti riceventi placebo (rischio stimato 0,24%). L'*odds ratio* (OR) per i pazienti sottoposti a terapia rispetto a quelli sottoposti a placebo era pari a 1,80 (intervallo di confidenza al 95%, CI: 1,24; 2,66), con un valore maggiore per il

³¹ FDA/Center for Drug Evaluation and Research, "Information for Healthcare Professionals Suicidality and Antiepileptic Drugs", January 31, 2008, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4344b1-10-01-Trileptol%20Healthcare%20Professional%20Notice.pdf>

³² FDA, "Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality", May 23, 2008, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>

comportamento suicidario rispetto all'ideazione [OR 2,92 (95% CI: 1,44; 6,47)/ OR 1,45 (95% CI: 0,93; 2,30)]. Il sottogruppo di pazienti sottoposti a trattamento per la cura dell'epilessia presentava un *odds ratio* di 3,53 (95% CI: 1,28; 12,10), superiore a quello dei trattati per indicazioni psichiatriche [OR 1,51 (95% CI: 0,95; 2,45)] o per altre indicazioni [1,87 (95% CI: 0,81; 4,76)], mentre nel gruppo placebo erano i pazienti psichiatrici a mostrare un maggior rischio di eventi. L'aumento del rischio di eventi correlati al suicidio cominciava a manifestarsi una settimana dopo l'inizio della somministrazione dell'antiepilettico e continuava per le 24 settimane successive.

La conclusione dello studio asseriva l'esistenza di un aumento statisticamente significativo del rischio di ideazione o comportamento suicidario per tutti gli 11 farmaci sottoposti all'analisi, con 1,9/1000 pazienti (95% CI: 0,6; 3,9) in più che presentano eventi correlati al suicidio nel gruppo dei trattati rispetto a quelli sottoposti a placebo.

Un limite dello studio della FDA è rappresentato dal fatto che non indica il rischio specifico associato ai singoli principi attivi. Dall'analisi dei dati riportati nel documento³³ si può solo ravvisare che i pazienti in terapia con Gabapentin erano 2.903 (10% del totale dei trattati con antiepilettici) ed il relativo gruppo di controllo che assumeva placebo era composto da 2.029 individui (13% del totale), con il 30% che assumeva il farmaco per trattare l'epilessia, il 7% per indicazioni psichiatriche ed il restante 63% per altri tipi di disturbi. Gli eventi correlati al suicidio risultavano 2 nel gruppo in terapia ed 1 nel gruppo placebo, con un valore di *odds ratio* di

³³ *Ibidem.*

1,57 (95% CI: 0,12; 47,66), indicativo di un rischio di ideazione o comportamento suicidario aumentato nei trattati. Oltre all'impossibilità di trarre conclusioni specifiche sulla sicurezza dei singoli farmaci, dato lo scarso numero di eventi e l'uso frequente di più farmaci con diversi meccanismi d'azione da parte dei pazienti, il metodo utilizzato dagli esperti della FDA presentava altre limitazioni. In primo luogo, i criteri di selezione degli studi da includere nella meta-analisi prevedevano l'eliminazione di quelli in cui non si erano registrati eventi correlati al suicidio, con la conseguente esagerazione nella stima del rischio connesso all'utilizzo dei farmaci. Inoltre, la popolazione oggetto dello studio presentava un aumentato rischio di suicidio indipendentemente dall'uso dei farmaci. È dimostrato, infatti, che nei pazienti con epilessia il suicidio è 3-4 volte più frequente che nella popolazione generale, con un aumento ancora maggiore in caso di associazione con disturbi psichiatrici (10 volte)³⁴, e che l'ideazione ed i comportamenti suicidari sono più frequenti in caso di depressione, disordini della personalità, schizofrenia e disordini mentali organici³⁵ ed in caso di malattie e dolore cronici³⁶.

³⁴ Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al., "Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy", *Epilepsy Behav*, 4, 2003, pp. S31-8.

³⁵ Sareen J, Houlahan T, Cox BJ, Asmundson GJG., "Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey", *J Nerv Ment Dis*, 193, 2005, pp. 450-54; Goodwin RD and Roy-Byrne P., "Panic and suicidal ideation and suicide attempts: Results from the National Comorbidity Survey", *Depress Anxiety*, 23, 2006, pp. 124-132.

³⁶ Tang NKY, Crane C., "Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links", *Psychol Med*, 36, 2006, pp. 575-86.

A causa di queste limitazioni sono stati effettuati ulteriori studi per valutare in maniera più approfondita la questione (vedasi figura 1).

Lo studio di Patorno et al.³⁷ prendeva in considerazione i pazienti di età superiore ai 15 anni che avevano iniziato la terapia con uno specifico farmaco antiepilettico (Carbamazepina, Etosuccimide, Felbamato, Gabapentin, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Pregabalin, Primidone, Tiagabina, Topiramato, Valproato, Zonisamide), tra luglio 2001 e dicembre 2006 (dati ottenuti dall'*HealthCore Integrated Research Database-HIRD*), per valutare il loro rischio di atti suicidari e di atti suicidari e morte violenta combinati, rispetto al rischio dei pazienti che seguivano una terapia con un farmaco antiepilettico di riferimento, Topiramato e Carbamazepina.

Analizzando i dati relativi a 297.620 nuovi episodi di trattamento con un antiepilettico, i ricercatori hanno riscontrato 26 casi di suicidio completo, 801 tentativi di suicidio e 41 morti violente. Il rischio di suicidio, rispetto al Topiramato, è risultato aumentato per Gabapentin (*hazard ratio*, HR=1,42, intervallo di confidenza al 95%, CI, 1,11-1,80), Lamotrigina (HR=1,84, 95% CI, 1,43-2,37), Oxcarbazepina (HR=2,07, 95% CI, 1,52-2,80), Tiagabina (HR=2,41, 95% CI, 1,65-3,52) e Valproato (HR=1,65, 95% CI, 1,25-2,19). Le analisi che includevano anche la morte violenta hanno prodotto risultati simili. Dallo studio è risultato inoltre che i pazienti che utilizzavano Gabapentin, in confronto a quelli trattati con Carbamazepina, presentavano un

³⁷ Patorno E., Bohn R.L., Wahl P.M., Avorn J., Patrick A.R., Liu J., Schneeweiss S., "Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death", *JAMA*, 303(14), 2010, pp. 1401-9.

rischio aumentato nei sottogruppi più giovani e più anziani, nei pazienti con disturbi dell'umore, con epilessia o crisi convulsive. Dai dati si deduceva che l'uso di Gabapentin, Lamotrigina, Oxcarbazepina e Tiagabina può essere associato ad un aumentato rischio di atti suicidari o di morte violenta, rispetto all'uso di Topiramato, rappresentante quindi il farmaco antiepilettico migliore.

In accordo con questo studio si sono posti Ziemba, O'Carroll et al.³⁸, i quali hanno sottoposto a revisione critica le prove disponibili sul rischio di suicidio in pazienti adulti affetti epilessia e che assumevano farmaci antiepilettici in monoterapia. Sulla base di questa valutazione critica, il Gabapentin è risultato essere un farmaco che può aumentare il rischio di tentativi di suicidio e di suicidio completo in questo gruppo di pazienti.

Lo studio osservazionale di Andersohn, Schade, Willich, Garbe³⁹ ha ricercato, attraverso l'analisi dei dati dell'*United Kingdom General Practice Research Database*, l'esistenza di un aumento del rischio di ideazione e di comportamenti suicidari associato alla terapia con diversi gruppi di farmaci antiepilettici. I farmaci studiati sono stati classificati in 4 gruppi: barbiturici, antiepilettici convenzionali, nuovi antiepilettici con basso (lamotrigina, gabapentin, pregabalin, oxcarbazepina) o alto (levetiracetam, tiagabina, topiramato, vigabatrin) potenziale di causare

depressione. Lo studio ha interessato 44.300 pazienti affetti da epilessia e sottoposti a trattamento tra il 1990 ed il 2005 ed 8.962 controlli di pari età e sesso. Nel gruppo dei trattati si sono verificati 453 casi di suicidio o di autolesionismo.

I risultati indicavano che l'uso dei nuovi farmaci antiepilettici ad alto potenziale di causare depressione era associato ad un rischio di autolesionismo o comportamento suicidario 3 volte maggiore (OR=3,08; 95% CI 1,22-7,77) rispetto all'assenza di terapia nell'ultimo anno. Al contrario l'uso di barbiturici (OR=0,66, 95% CI 0,25-1,73), di farmaci antiepilettici convenzionali (OR=0,74, 95% CI 0,53-1,03) o di nuovi antiepilettici a basso rischio di indurre depressione (OR=0,87, 95% CI 0,47-1,59) è risultato non essere associato ad un aumento del rischio rispetto ai controlli. Quindi, tali risultati evidenziavano un aumento del rischio di comportamento suicidario o di autolesionismo per i farmaci con un maggior potenziale di indurre sintomi depressivi nel corso del loro utilizzo nella pratica clinica.

Collins and McFarland⁴⁰ hanno paragonato il tasso di tentativo di suicidio e di suicidio completo in 12.662 pazienti affetti da disturbo bipolare trattati con Litio (25% dei soggetti), Gabapentin (32%), Divalproex (33%) e Carbamazepina (3%) tra il 1998 e il 2003. I dati, derivati dall'*Oregon Medicaid medical claims database*, riportavano 11 morti per suicidio e 79 tentativi di suicidio. Rispetto al Litio, Divalproex

³⁸ Ziemba K.S., O'Carroll C.B., Drazkowski J.F., Wingerchuk D.M., Hoffman-Snyder C., Wellik K.E., Demerschalk B.M., "Do antiepileptic drugs increase the risk of suicidality in adult patients with epilepsy?: a critically appraised topic", *Neurologist*, 16(5), 2010, pp. 325-328.

³⁹ Andersohn F., Schade R., Willich S.N., Garbe E., "Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of

self-harm or suicidal behavior", *Neurology*, 75(4), 2010, pp. 335-340.

⁴⁰ Collins J.C., McFarland B.H., "Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder", *Journal of Affective Disorders*, 107(1-3), 2008, pp. 23-28.

presentava un tasso di tentato suicidio maggiore (*hazard ratio*=2,7; $p<0.001$), mentre per Gabapentin (*HR*=1,6) e Carbamazepina (*HR*=2,8) non risultavano valori significativi. I pazienti trattati con Gabapentin presentavano un tasso più alto di morte per suicidio, (*HR*=2,6; $p<0.001$), quelli trattati con Divalproex un valore non significativo (*HR*=1,5), mentre per la Carbamazepina non vi erano dati disponibili. La differenza rilevata nel tasso di suicidi tra Litio e Gabapentin, secondo gli autori, potrebbe essere dovuta al fatto che l'indicazione più frequente al trattamento con quest'ultimo farmaco è il dolore cronico, associato ad un rischio di suicidio più elevato.

Questi studi confermavano le conclusioni della meta-analisi della *Food and Drug Administration* (FDA), statuenti l'esistenza di un legame tra l'uso dei farmaci antiepilettici ed aumento del rischio di eventi suicidari. Questo assunto è stato oggetto di critica sulla base dei risultati di altri studi.

Gibbons, Hur, Brown, Mann⁴¹ hanno valutato se la monoterapia con il Litio o con gli 11 farmaci antiepilettici studiati dalla FDA fosse associata ad un rischio aumentato di tentativi di suicidio, esaminando i dati del *PharMetrics Patient-centric Database* riguardanti 47.918 affetti da disturbo bipolare, dei quali 1.226 avevano presentato almeno un tentativo di suicidio, e confrontando il tasso di tentativi di suicidio prima e dopo l'inizio della terapia e con il tasso di un gruppo di controllo che non assumeva farmaci. I risultati indicavano l'assenza di una differenza significativa nel tasso di tentativo di suicidio dopo

l'inizio della terapia con un antiepilettico (13/1000 persone-anno [PY]) rispetto ai pazienti non trattati o a quelli trattati con Litio (13/1000 PY), ad eccezione del Topiramato (27/1000 PY) e della Carbamazepina (29/1000 PY), che presentavano un rischio maggiore dopo l'inizio della terapia rispetto all'assenza di terapia. Inoltre, il tasso diminuiva in seguito all'inizio della terapia con antiepilettici (72/1000 PY vs 13/1000 PY), che esercitava un effetto protettivo verso i tentativi di suicidio rispetto all'assenza di terapia (3/1000 vs 15/1000 PY). L'analisi dei singoli farmaci portava a risultati simili, ad eccezione del Topiramato (60/1000 vs 27/1000 PY) e della Carbamazepina (50/1000 vs 29/1000 PY).

In conclusione lo studio stabiliva che, contrariamente a quanto affermato dalla FDA, la terapia con i farmaci antiepilettici non aumenta il rischio di tentativi di suicidio nei pazienti affetti da disturbo bipolare, ma riduce il tasso di tentativi di suicidio sia rispetto ai pazienti non sottoposti ad alcun trattamento, sia rispetto al periodo precedente all'inizio della terapia, indicando un possibile effetto protettivo degli antiepilettici.

In un successivo lavoro, Gibbons, Hur et al.⁴² hanno effettuato una valutazione del rischio di tentativi di suicidio in una coorte di 131.178 pazienti affetti da epilessia, dolore, disturbo bipolare, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia ed altri disturbi psichiatrici e sottoposti a terapia con Gabapentin (dati del *PharMetrics Patient-centric Database* relativi agli anni 2000-2006). Confrontando i due periodi compresi tra un anno prima ed un anno dopo

⁴¹ Gibbons R.D., Hur K., Brown C.H., Mann J.J., "The relationship between antiepileptics and suicide attempts in patients with bipolar disorder", *Archives of General Psychiatry*, 66(12), 2009, pp. 1354-1360.

⁴² Gibbons R.D., Hur K., Brown C.H., Mann J.J., "Gabapentin and Suicide Attempts", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19(12), 2010, pp. 1241-1247.

l'inizio della terapia con Gabapentin, non si evidenziava una differenza significativa nel tasso di tentativi di suicidio (3,48/1000 pazienti-anno [PY] versus 3,45/1000 PY), dimostrando che il farmaco non era associato ad un incremento del rischio di suicidio. Inoltre, tra i pazienti psichiatrici si osservò una riduzione statisticamente significativa del tasso a seguito della prescrizione del Gabapentin, mentre nessun effetto fu riscontrato nei pazienti non psichiatrici (47,85/1000 PY vs 31,46/1000 PY nei disordini bipolari, 17,30/1000 PY vs 12,66/1000 PY nel disturbo depressivo maggiore, 12,84/1000 PY vs 10,14/1000 PY negli altri disordini psichiatrici, costante sul valore di 3/1000 PY nei pazienti con dolore). Il risultato indicava un possibile effetto protettivo del Gabapentin nei pazienti a maggior rischio di suicidio (i pazienti psichiatrici presentano un rischio di suicidio 5 volte maggiore rispetto ai pazienti non psichiatrici). Anche escludendo dall'analisi i pazienti che assumevano contemporaneamente altri farmaci, non fu rilevato un aumento del rischio di suicidio associato alla terapia con Gabapentin (tasso di tentativi di suicidio di 0,30/1000 PY prima della prescrizione e di 0,16/1000 PY dopo l'inizio della terapia). In base ai risultati gli autori attestavano la mancanza di un incremento del rischio di tentativi di suicidio associato al Gabapentin ed anzi ne sostenevano una diminuzione nei pazienti psichiatrici.

Lo studio di VanCott et al.⁴³ analizzava la relazione tra i comportamenti correlati al suicidio e l'assunzione in monoterapia di farmaci

⁴³ VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, Zeber JE, Steinman MA, Dersh JJ, Glickman ME, Mortensen EM, Amuan ME, Pugh MJ., "Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system", *BMC Med*, 8, 2010, pp. 1-7.

antiepilettici di nuova generazione in una coorte di veterani di età superiore ai 66 anni della *Veterans Health Administration* (VA). Dei 112.096 individui assunti una terapia con un antiepilettico [Gabapentin (76,8%), Fenitoina (7,0%), Fenobarbital/Primidone (6,6%), Valproato (5,9%), Carbamazepina (3,1%) e Levetiracetam o Lamotrigina (0,6%)], 64 presentavano comportamenti correlati al suicidio. Prima della prescrizione dei farmaci, la diagnosi più frequente era il dolore cronico (85,7%) seguito dalla demenza (12%). L'associazione del dolore con comportamenti correlati al suicidio non risultava statisticamente significativa ($P=0,14$), al contrario della demenza (42,2% di comportamenti suicidari nei pazienti con demenza e 25,8% nei pazienti senza; $P<0,01$). La comorbidità per disturbi psichiatrici era elevata (30% degli individui) e la sua associazione con comportamenti correlati al suicidio era statisticamente significativa ($P<0,01$). I dati dimostravano un rischio assoluto di comportamenti correlati al suicidio 10 volte inferiore rispetto a quello stabilito dallo studio della FDA (0,06%-64/112096 vs 0,43%-120/27863) e la presenza di disturbi affettivi (depressione, ansia, o stress post-traumatico) prima dell'inizio della terapia rappresentava il fattore maggiormente associato al suicidio (Odds Ratio 4,42; 95% CI 2,30-8,49). Al contrario per l'epilessia ed il dolore cronico non esisteva una associazione significativa con i comportamenti correlati al suicidio e la relazione tra demenza e suicidio era indiretta e legata alla concomitante presenza di depressione.

Inoltre, è stato rilevato un più alto tasso di comportamenti correlati al suicidio per due nuovi antiepilettici, Levetiracetam e Lamotrigina,

rispetto al Gabapentin (OR=10,2, 95% CI=1,1-97,0), indicante la necessità di studi su un campione più ampio per poter valutare il rischio di suicidio eventualmente correlato al trattamento con i farmaci antiepilettici di uso meno comune.

Sussiste incertezza sull'eventuale meccanismo d'azione che induce comportamenti suicidari nei pazienti che assumono farmaci antiepilettici ed, in particolare, il Gabapentin. Gli studi su questo argomento sono scarsi e riguardano soprattutto pazienti epilettici. La maggior parte delle teorie proposte si basa sul riscontro che i farmaci antiepilettici hanno vari effetti psicotropi⁴⁴, tra cui cambiamenti d'umore e del comportamento⁴⁵.

Ketter, Post e Theodore⁴⁶ classificano i farmaci antiepilettici in due categorie in base al loro profilo d'azione psicotropo predominante. Un gruppo, comprendente Barbiturici, Benzodiazepine, Valproato, Gabapentin, Tiagabina e Vigabatrin, agisce attraverso il potenziamento della neurotrasmissione inibitoria mediata dall'acido gamma-aminobutirrico (GABA) con un effetto sedativo associato a rallentamento cognitivo, fatica, aumento di peso ed eventuali effetti ansiolitici ed antimaniacali. L'altro gruppo, comprendente Felbamato e Lamotrigina, mediante l'influenza sulla neurotrasmissione eccitatoria del glutammato, ha effetti attivanti con perdita di peso e possibili effetti ansiogeni ed antidepressivi. Quindi, i migliori risultati psichiatrici potrebbero raggiungersi con farmaci prevalentemente

GABAergici ad effetto sedativo nei pazienti con sintomi di eccitazione (insonnia, agitazione, ansia, pensieri ricorrenti, perdita di peso) e con farmaci prevalentemente antiglutamatergici ad effetto attivante in quelli sedati o anergici (ipersonnia, stanchezza, apatia, depressione, rallentamento cognitivo, aumento di peso).

Sulla scorta di questa teoria, Reijs, Aldenkamp, De Krom⁴⁷ hanno realizzato una *review* per valutare se gli effetti sull'umore dei farmaci antiepilettici fossero o meno legati ai meccanismi d'azione anticonvulsivanti. I risultati indicavano l'esistenza di un rapporto tra i meccanismi d'azione anticonvulsivanti dei farmaci ed effetti sull'umore, in particolare quando i farmaci avevano un effetto prolungato sui meccanismi neuronali di rilascio del neurotrasmettitore inibitorio o eccitatorio. Comunque la qualità delle prove non permetteva di concludere con assoluta certezza che gli effetti collaterali legati ai farmaci antiepilettici fossero dovuti completamente all'azione GABAergica ed antiglutamatergica, soprattutto perché molti agenti presentano molteplici meccanismi d'azione anticonvulsivante che rendono difficile lo studio dei loro effetti farmacologici.

La teoria di Ketter et al. è stata ripresa da Kalinin⁴⁸, il quale sosteneva che, oltre ai meccanismi d'azione GABAergico ed antiglutamatergico, per spiegare gli effetti psicotropi dei farmaci antiepilettici dovrebbero essere considerati altri meccanismi neurochimici ed, in particolare, il meccanismo serotoninergico. Secondo l'autore, la letteratura dimostrava un

⁴⁴ Ettinger AB., "Psychotropic effects of antiepileptic drugs", *Neurology*, 67(11), 2006, pp. 1916-1925.

⁴⁵ Schmitz B., "Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior", *Epilepsia*, 47(suppl 2), 2006, pp. 28-33.

⁴⁶ Ketter TA, Post RM, Theodore WH., "Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders", *Neurology*, 53(5)(suppl 2), 1999, pp. 53-67.

⁴⁷ Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M., "Mood effects of antiepileptic drugs", *Epilepsy Behav*, 5(suppl 1), 2004, pp. S66-76.

⁴⁸ Kalinin VV., "Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link?", *Drug Saf.*, 30(2), 2007, pp. 123-142.

legame tra le alterazioni del metabolismo della serotonina e la patogenesi del comportamento suicida e, quindi, i disturbi del metabolismo della serotonina costituirebbero un legame tra le tendenze suicide, la depressione e l'epilessia. In base all'effetto sulla trasmissione serotonergica, i diversi farmaci antiepilettici potrebbero avere diversa influenza sull'umore e sul rischio di suicidio: farmaci con proprietà serotonergiche ridurrebbero il rischio di suicidio, mentre farmaci privi di azione serotonergica non sarebbero efficaci nel prevenire il suicidio. In accordo con questo principio Fenobarbital e Fenitoina sembravano essere gli unici farmaci con rischio di indurre al suicidio, mentre Carbamazepina, Oxcarbazepina, Valproato e Lamotrigina, possedendo un meccanismo d'azione serotonergico, miglioravano l'umore dei pazienti mostrando effetti preventivi nei confronti del suicidio. Per altri farmaci antiepilettici (Topiramato, Tiagabina, Vigabatrin, Levetiracetam e Zonisamide) la tendenza ad indurre al suicidio non è stata dimostrata, nonostante i loro effetti negativi sull'umore. Invece il Gabapentin, pur non mostrando proprietà serotonergiche, aveva effetti positivi sull'umore. Pertanto, per l'autore, al fine di comprendere meglio l'influenza sul suicidio dei farmaci antiepilettici, sono necessari ulteriori studi sui meccanismi serotonergici dei diversi farmaci per dimostrare o confutare questo modello. Questa necessità è importante soprattutto per il Gabapentin, in quanto, sebbene abbia proprietà ansiolitiche e stabilizzanti dell'umore, è risultato spesso associato a problemi comportamentali

(aggressività, iperattività), soprattutto in bambini con ritardo mentale⁴⁹.

In letteratura esiste un'unica pubblicazione che riporta l'utilizzo del Gabapentin come mezzo per porre in atto il suicidio⁵⁰, in quanto il suo profilo di effetti collaterali è relativamente sicuro e non si è osservato pericolo di vita per il paziente con sovradosaggi fino a 49 g. Il caso, riguardante una donna di 62 anni affetta da depressione, è il primo rapporto pubblicato di una morte dovuta esclusivamente alla tossicità del Gabapentin. Dai risultati dell'autopsia risultava che la morte era stata causata dall'ingestione intenzionale di un eccesso di Gabapentin dato che, *post mortem*, nel sangue periferico si rilevava solo la sua presenza ad una concentrazione di 88 mg/mL.

Dall'analisi della letteratura non emergono studi che pongano in relazione l'utilizzo della Quetiapina con un aumento del rischio di suicidio, il quale potrebbe essere correlato principalmente alla patologia che costituisce l'indicazione al trattamento (schizofrenia, disturbo bipolare). Al contrario, nello studio di Aukst-Margetić, Margetić, Marsanić⁵¹, si descrive il caso di un paziente affetto da disturbo bipolare in cui le ossessioni suicide, apparse in seguito all'aumento del dosaggio della Clozapina da 150 mg/die a 300 mg/die, sono scomparse 16 giorni dopo la

⁴⁹ Wolf SM, Shinnar S, Kang H, Gil KB, Moshe´ SL., "Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes", *Epilepsia*, 36(12), 1995, pp. 1203-1205; Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA., "Behavioral side effects of gabapentin in children", *Epilepsia*, 37(1), 1996, pp. 87-90.

⁵⁰ Middleton O., "Suicide by gabapentin overdose", *J Forensic Sci*, 56(5), 2011, pp. 1373-5.

⁵¹ Aukst-Margetić B, Margetić B, Marsanić VB., "Suicidal obsessions as dose dependent side-effect of clozapine", *Psychopharmacol Bull.*, 44(1), 2011, pp. 65-9.

sostituzione di questo farmaco con Quetiapina e Valproato di sodio.

Nonostante la relativa sicurezza della Quetiapina in caso di sovradosaggio, in alcuni casi è stata utilizzata per porre in atto comportamenti suicidari.

La prima segnalazione della presenza di Quetiapina in campioni *post mortem* si ritrova nella pubblicazione di Anderson e Fritz⁵². Gli autori descrivevano i risultati dell'analisi tossicologica effettuata dal *Los Angeles County Department of Coroner Toxicology Laboratory* sui campioni prelevati da sette casi di morte associati all'assunzione di Quetiapina, in quattro dei quali le modalità della morte erano correlate al suicidio. Il farmaco fu rilevato nel sangue delle cavità cardiache (sette casi), nel sangue femorale (cinque casi), nel fegato (cinque casi), nella milza (un caso), nelle urine (due casi), nella bile (tre casi) e nel contenuto gastrico (cinque casi). La causa della morte non era attribuibile alla sola Quetiapina, ma all'assunzione di più farmaci (Fluoxetina, Norfluoxetina, Alprazolam, Norpropossifene, Benzoilecgonina, Olanzapina, ecc), come dimostrato dalle alte concentrazioni di altri farmaci rilevate in cinque casi su sette e dalla concentrazione del farmaco nel sangue simile a quella riscontrata in pazienti sopravvissuti (5 casi) o addirittura inferiore a quella terapeutica (2 casi). Fernandes e Marcil⁵³ hanno descritto il caso di un uomo di 52 anni affetto da schizofrenia paranoide cronica con una storia di multipli ricoveri psichiatrici e con scarsa risposta e *compliance* alla

terapia assunta (Quetiapina-600 mg/die, Sertralina-100 mg/die, Buspirone-20 mg t.i.d. ed Aloperidolo Decanoato-50 mg intramuscolo ogni 2 settimane). In seguito ad overdose di circa 10.800 mg di Quetiapina, il paziente era stato ritrovato in stato comatoso ed in distress respiratorio acuto a cui sopraggiunse il decesso. L'autopsia svelò cardiomegalia, con ipertrofia ventricolare sinistra e congestione polmonare bilaterale, la presenza di Quetiapina nel contenuto gastrico ed una concentrazione sierica del farmaco di 18.300 ng/ml. Sebbene dosi superiori e concentrazioni sieriche più elevate di Quetiapina abbiano consentito in altri casi un pieno recupero, la morte del paziente era stata favorita dalla presenza di aritmia cardiaca e cardiopatia ipertensiva nella sua storia clinica, a dimostrazione che la comorbidità medica può contribuire ad un esito fatale in caso di overdose.

Langman, Kaliciak e Carlyle⁵⁴ hanno descritto 3 casi di morte dovuti all'assunzione a scopo suicida di una overdose di Quetiapina. Dei 7.651 casi di intossicazione riscontrati dal *Toxicology Center of British Columbia* canadese dal 2000 al 2003, 26 erano dovuti all'assunzione di Quetiapina e solo in 3 casi l'autopsia indicava nell'overdose di questo farmaco un fattore di primaria importanza nel determinare la morte. In due casi la causa della morte fu attribuita alla sola overdose di Quetiapina, in quanto la concentrazione nel sangue di altri farmaci (Carbamazepina, Lorazepam, Clonazepam, Difenidramina, Bupropione, Topiramato, Ossicodone, Paroxetina) era abbondantemente inferiore a quella letale. Il terzo caso invece fu

⁵² Anderson DT, Fritz KL., "Quetiapine (Seroquel) concentrations in seven postmortem cases", *J. Anal Toxicol*, 24(4), 2000, pp. 300-4.

⁵³ Fernandes PP, Marcil WA., "Death associated with quetiapine overdose", *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, p. 2114.

⁵⁴ Langman LJ, Kaliciak HA, Carlyle S., "Fatal Overdoses Associated with Quetiapine", *Journal of Analytical Toxicology*, 28, 2004, pp. 520-525.

attribuito ad una overdose di un mix di farmaci (Quetiapina, Butalbital, Salicilato, Codeina), con la Quetiapina che aveva contribuito alla morte, ma non ne era stata l'unica causa o quella principale. Le concentrazioni di Quetiapina riscontrate nel sangue dei tre pazienti deceduti erano paragonabili a quelle di sopravvissuti grazie ad un tempestivo intervento medico.

In uno studio di coorte retrospettivo, Eyer, Pfab et al.⁵⁵ hanno descritto 20 casi di overdose acuta da Quetiapina che avevano imposto il ricovero in terapia intensiva tra il 2005 e il 2011. La dose media di farmaco assunta fu di 9,8g e la severità dell'intossicazione moderata in 9 pazienti, severa in 10 e mortale in un caso. Le manifestazioni cliniche riscontrate comprendevano sonnolenza o coma (tutti i pazienti), tachicardia (12 pazienti), ipotensione (10) ed aritmia (4). A causa di convulsioni, depressione respiratoria o perdita di protezione delle vie aeree, 14 pazienti avevano richiesto intubazione e ventilazione meccanica e 15 avevano sviluppato una polmonite. In 13 pazienti fu osservato un allungamento del QTc ed in uno il prolungamento dell'intervallo QRS. Ipokaliemia ed iperglicemia erano presenti al momento del ricovero rispettivamente in 10 e 5 pazienti. Il delirio anticolinergico fu riscontrato in 8 pazienti e 6 risposero positivamente alla terapia con fisostigmina. Questi dati evidenziavano un'importante tossicità associata all'overdose di Quetiapina, ma la morte può essere evitata grazie al trattamento tempestivo, come dimostrato dall'unico decesso registrato.

⁵⁵ Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T., "Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses: a retrospective cohort study", *Clin Toxicol (Phila)*, 49(9), 2011, pp. 846-53.

Anche il caso descritto da Hustey⁵⁶ di un paziente che, in seguito ad un overdose di Quetiapina, presentava tachicardia, ipotensione, QTc prolungato ed una rapida progressione verso il coma, dimostra la possibilità di un trattamento tempestivo di salvare la vita. Infatti, grazie alla somministrazione di carbone attivo e di soluzione salina iv ed all'intubazione, lo stato mentale del paziente migliorò rapidamente ed il QTc prolungato e la tachicardia si risolsero completamente. Questo caso suggerisce la necessità di un ricovero tempestivo in terapia intensiva con un attento monitoraggio e l'intubazione precoce dei pazienti con overdose di Quetiapina al fine di garantirne la sopravvivenza.

4. Conclusioni.

Dalla letteratura esaminata si evince l'incertezza riguardo al possibile incremento del rischio di suicidio associato all'utilizzo dei farmaci antiepilettici ed in particolare del Gabapentin. La meta-analisi della FDA che ha lanciato l'allarme su un possibile ruolo dei farmaci antiepilettici nell'indurre ideazione e comportamenti suicidari soffre di alcune limitazioni ed esistono studi successivi che ne hanno confutato le conclusioni. Tra le varie limitazioni è da citare soprattutto la constatazione che la popolazione presa in esame dagli esperti della FDA è costituita da pazienti affetti da epilessia⁵⁷, disturbi psichiatrici⁵⁸ e

⁵⁶ Hustey FM., "Acute quetiapine poisoning", *J Emerg Med*, 17(6), 1999, pp. 995-7.

⁵⁷ Sareen J, Houlahan T, Cox BJ, Asmundson GJG., "Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey", *J Nerv Ment Dis*, 193, 2005, pp. 450-54.

⁵⁸ Goodwin RD and Roy-Byrne P., "Panic and suicidal ideation and suicide attempts: Results from the National Comorbidity Survey", *Depress Anxiety*, 23, 2006, pp. 124-132.

dolore cronico⁵⁹, che costituiscono malattie notoriamente associate ad un tasso di suicidio più elevato rispetto alla popolazione generale ed in cui è possibile che la terapia abbia un ruolo di secondo piano nell'indurre comportamenti suicidari.

Nonostante ciò, il rischio di suicidio, sebbene possa considerarsi non elevato, deve essere attentamente valutato dai medici che prescrivono il Gabapentin, contemperandolo con i potenziali benefici che ne possono derivare, in quanto la mancata terapia potrebbe essere più pericolosa per il paziente a causa della gravità della patologia che costituisce l'indicazione al trattamento. Si dovrebbe almeno conoscere se nella storia clinica del paziente sono presenti episodi di depressione o ansia, di ideazione o comportamenti suicidari, oppure se in famiglia vi sia una storia di disordini psichiatrici o dell'umore e di comportamenti correlati al suicidio, in modo da valutare l'opportunità della terapia e di una rigida sorveglianza del paziente per individuare precocemente la comparsa di eventuali segni che facciano prevedere un rischio di atti correlati al suicidio.

Nell'ipotesi di una storia clinica personale o familiare positiva, qualora sia assolutamente necessaria, la terapia deve essere comunque instaurata avendo cura di informare i pazienti, e coloro che se ne prendono cura, della possibilità di un aumentato rischio di suicidio associato al trattamento con Gabapentin e si dovrebbe adeguatamente istruirli a riconoscere eventuali sintomi e segni di allarme (cambiamenti di umore

o di comportamento, depressione, ansia, attacchi di panico, agitazione, ostilità, aggressività, irrequietezza, iperattività, insonnia, presenza di pensieri o di tentativi di suicidio o di autolesionismo) in modo da avvertire il medico, il quale deve tempestivamente porre in atto tutte le misure idonee per prevenire il suicidio, anche per mezzo di un'adeguata terapia farmacologica.

Per la Quetiapina non esistono studi che pongano il suo utilizzo in relazione ad un aumento del rischio di suicidio, ma il tasso di suicidi tra i pazienti trattati con questo farmaco è superiore a quello della popolazione generale, in quanto nel disturbo bipolare la depressione è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, comportamenti autolesivi e suicidio. Tale rischio risulta essere maggiore durante le fasi precoci di remissione e durante le fasi di incremento o diminuzione della dose del farmaco assunta che, di conseguenza, necessitano di uno stretto monitoraggio medico.

Di contro la Quetiapina risulta essere un farmaco frequentemente utilizzato per porre in atto il suicidio, sebbene presenti un profilo di effetti collaterali relativamente sicuro e la possibilità di un efficace trattamento in caso di tossicità acuta da sovradosaggio. Quindi, come per il Gabapentin, anche per la Quetiapina è necessario fornire un'adeguata informazione ai pazienti ed a coloro che se ne prendono cura sui rischi associati al trattamento in modo da poter tempestivamente riconoscere i sintomi (peggioramento della depressione, pensieri o tentativi di autolesionismo o di suicidio, agitazione, attacchi di panico, insonnia, comportamenti aggressivi ed irritabilità, irrequietezza, frenesia ed impulsività) indicativi di

⁵⁹ Ricci S, Miglino A., "Informed consent and justification of the medical practice", *Medic*, 8(4), 2000, pp. 191- 199.

un cambiamento dello stato mentale di chi la assume ed avvertire il medico.

In conclusione, sebbene esista discordanza di opinioni riguardo al rischio di suicidio correlato all'assunzione di Gabapentin e Quetiapina, tale possibilità deve essere ben presente nella considerazione del medico che prescrive tali farmaci, il quale deve avvalersi di tutte le possibili strategie che consentano di prevenirlo. In primo luogo, il medico deve fornire un'informazione precisa e dettagliata riguardo ai possibili effetti collaterali di questi farmaci e, in particolare, sul rischio di comportamenti correlati al suicidio, fornendo al paziente la possibilità di una scelta consapevole sull'opportunità o meno di sottoporsi al trattamento. Questo in quanto il consenso informato rappresenta una delle cause che giustificano l'atto medico e quindi anche la prescrizione di una terapia farmacologica⁶⁰. Inoltre egli deve essere sicuro che tale informazione venga realmente recepita dai destinatari, che così si troveranno nella concreta possibilità di riconoscere eventuali segni di allarme che segnalino un imminente comportamento autolesionistico, permettendo al medico di porre in atto interventi tempestivi che permettano di prevenire il passaggio dall'idea all'azione suicida. Oltre a ciò, il medico deve fornire un'assistenza accurata al proprio paziente attraverso un attento monitoraggio che preveda visite regolari durante tutto l'arco del trattamento, in modo da cogliere eventuali segni di ideazione o comportamento suicidario e poter, in tal caso, prendere in considerazione l'opportunità di una terapia appropriata. In altre parole si tratta per il

⁶⁰ Ricci S, Miglino A., "Informed consent and justification of the medical practice", *Medic*, 8(4), 2000, pp. 191- 199.

medico di porre in essere una condotta diligente e prudente, che ponga al primo posto il bene del proprio paziente e che, allo stesso tempo, gli consenta di dimostrare l'assenza di colpa nel suo comportamento⁶¹.

È necessaria un'ultima considerazione. Riservare particolare attenzione al momento diagnostico⁶² della patologia alla base della condotta suicidaria e, in particolare, al profilo clinico-criminologico⁶³ è rilevante ai fini pratici di questa discussione. Solo successivamente occorre soffermarsi sul momento terapeutico e, quindi, sul possibile utilizzo in associazione del Gabapentin e della Quetiapina nello stesso paziente, in quanto i due farmaci condividono l'indicazione al trattamento dei disturbi bipolari. In tal caso sussiste la possibilità teorica che gli effetti avversi dei due farmaci si sommino portando ad un eventuale aumento del rischio di comportamenti correlati al suicidio.

Dato che l'impiego *off-label* del Gabapentin per il trattamento dei disturbi bipolari è stato introdotto di recente dagli psichiatri, in letteratura non esistono studi che prendono in esame gli effetti collaterali ed il rischio di suicidio correlati all'associazione terapeutica con la Quetiapina. Pertanto, si prospetta la necessità di effettuare degli studi che prendano in esame il profilo di

⁶¹ Ricci S, Massoni F, Miglino A., "Il valore giuridico delle linee guida secondo la sentenza della Corte di Cassazione penale n. 8254 del 2 marzo 2011", *Zacchia*, XXIX/2-3, 2011, pp. 225-236.

⁶² Mastronardi V, Del Casale A., "Simulazione di malattia mentale", *Riv Psichiatr*, 47(4 Suppl. 1), 2012, pp. 26S-41S.

⁶³ Pomilla A, D'Argenio A, Mastronardi V., "Stalking: considerazioni clinico-criminologiche tramite i risultati di un contributo di ricerca", *Riv Psichiatr*, 47(4 Suppl. 1), 2012, pp. 46S-51S; Mastronardi V, De Vita L, Umani Ronchi F., "Alcune ricerche italiane sul fenomeno del filicidio", *Rivista di Psichiatria*, 47(4 Suppl. 1), 2012.

sicurezza della terapia combinata con Gabapentin e Quetiapina per poter meglio valutare la possibilità di utilizzare l'associazione dei due farmaci per trattare i pazienti refrattari alla monoterapia. Tale necessità è sostenuta, inoltre, dalla sempre maggiore attenzione richiesta al medico riguardo all'appropriatezza nella prescrizione dei farmaci, in un contesto caratterizzato dalla ristrettezza delle risorse economiche e da un aumento esponenziale della spesa farmaceutica⁶⁴. Infatti l'uso *off-label* di un farmaco ha bisogno di essere sostenuto da prove scientifiche che ne evidenzino l'efficacia e consentano al medico di giustificare la propria scelta per non incorrere in sanzioni amministrative.

Bibliografia.

- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al., "Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort", *Am J Psychiatry*, 155, 1998, pp. 761-767.
- Agarwal P., "Gabapentin enacarbil - clinical efficacy in restless legs syndrome", *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 2010, pp. 151-8.
- Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E., "Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior", *Neurology*, 75(4), 2010, pp. 335-340.
- Anderson DT, Fritz KL., "Quetiapine (Seroquel) concentrations in seven postmortem cases", *J. Anal Toxicol*, 24(4), 2000, pp. 300-4.
- Aukst-Margetić B, Margetić B, Marsanić VB., "Suicidal obsessions as dose dependent side-effect of clozapine", *Psychopharmacol Bull.*, 44(1), 2011, pp. 65-9.
- Baldwin CM, Scott LJ., "Quetiapine extended release: in schizophrenia", *CNS Drugs*, 23, 2009, pp. 261-269.
- Blanco C., "Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis", *Depress Anxiety*, 18(1), 2003, pp. 29-40.
- Bureau C, Poirson H, Péron JM, Vinel JP., "Gabapentine-induced acute hepatitis", *Gastroenterol Clin Biol*, 27, 2003, pp. 1169-70.
- Cascade E., "Varying uses of anticonvulsant medications", *Psychiatry*, 5(6), 2008, pp. 31-3.
- Collins JC, McFarland BH., "Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder", *Journal of Affective Disord*, 107(1-3), 2008, pp. 23-28.
- Dooley D, Taylor CP, Donevan SD et al., "Ca²⁺ channels alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission", *Trends Pharmacol Sci*, 28, 2007, pp. 75-82.
- Ettinger AB., "Psychotropic effects of antiepileptic drugs", *Neurology*, 67(11), 2006, pp. 1916-1925.
- Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T., "Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses: a retrospective cohort study", *Clin Toxicol (Phila)*, 49(9), 2011, pp. 846-53.
- FDA/Center for Drug Evaluation and Research, "Information for Healthcare Professionals Suicidality and Antiepileptic Drugs", January 31, 2008, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4344b1_10_01_Trileptal%20Healthcare%20Professional%20Notice.pdf
- FDA, "Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality", May 23, 2008, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>
- Fernandes PP, Marcil WA., "Death associated with quetiapine overdose", *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, p. 2114.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ., "The relationship between antiepileptics and suicide attempts in patients with bipolar disorder", *Archives of General Psychiatry*, 66(12), 2009, pp. 1354-1360.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ., "Gabapentin and Suicide Attempts", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19(12), 2010, pp. 1241-1247.
- Goldstein JM., "The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they?", *Int J Neuropsychopharmacol*, 3, 2000, pp. 339-349.
- Goodwin RD and Roy-Byrne P., "Panic and suicidal ideation and suicide attempts: Results

⁶⁴ Massoni F, Simeone C, Luzi E, Palla C, Ricci S., "Appropriatezza prescrittiva e responsabilità professionale del medico", *Clin Ter*, 163(4), 2012, pp. 193-199.

from the National Comorbidity Survey”, *Depress Anxiety*, 23, 2006, pp. 124-132.

- Hendrich J, Tran Van Minh A, Heblich F, et al., “Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the $\alpha 2\delta$ ligand gabapentin”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 2008, pp. 3628-3633.
- Hunfeld NG, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JA, van Putten MJ, Touw DJ, “Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases”, *Therapeutic Drug Monitoring*, 28, 2006, pp. 185-189.
- Hustey FM, “Acute quetiapine poisoning”, *J Emerg Med*, 17(6), 1999, pp. 995-7.
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al., “N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as putative mediator of quetiapine’s antidepressant activity”, *Neuropsychopharmacology*, 33, 2008, pp. 2303-12.
- Jiménez-Hernández MD, “Effectiveness and safety of gabapentin in the preventive treatment of migraine”, *Rev Neurol*, 35(7), 2002, pp. 603-6.
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al., “Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy”, *Epilepsy Behav*, 4, 2003, pp. S31-8.
- Kalinin VV, “Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link?”, *Drug Saf*, 30(2), 2007, pp. 123-142.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH, “Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders”, *Neurology*, 53(5)(suppl 2), 1999, pp. 53-67.
- Langman LJ, Kaliciak HA, Carlyle S, “Fatal Overdoses Associated with Quetiapine”, *Journal of Analytical Toxicology*, 28, 2004, pp. 520-525.
- Lathers CM, Schraeder PL, “Clinical pharmacology: drugs as a benefit and/or risk in sudden unexpected death in epilepsy?”, *J Clin Pharmacol*, 42(2), 2002, pp. 123-136.
- Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA, “Behavioral side effects of gabapentin in children”, *Epilepsia*, 37(1), 1996, pp. 87-90.
- Lovell RW, “Mood stabilizer combinations for bipolar disorder”, *Am J Psychiatry*, 156(6), 1999, pp. 980-1.
- Mack A, “Examination of the evidence for off-label use of gabapentin”, *Journal of*

Managed Care Pharmacy, 9(6), 2003, pp. 559-568.

- Massoni F, Simeone C, Luzi E, Palla C, Ricci S, “Appropriatezza prescrittiva e responsabilità professionale del medico”, *Clin Ter*, 163(4), 2012, pp. 193-199.
- Mastronardi V, De Vita L, Umani Ronchi F, “Alcune ricerche italiane sul fenomeno del figlicidio”, *Rivista di Psichiatria*, 47(4 Suppl. 1), 2012.
- Mastronardi V, Del Casale A, “Simulazione di malattia mentale”, *Riv Psichiatr*, 47(4 Suppl. 1), 2012, pp. 26S-41S.
- Mellegers MA, “Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature”, *Clin J Pain*, 17(4), 2001, pp. 284-295.
- Middleton O, “Suicide by gabapentin overdose”, *J Forensic Sci*, 56(5), 2011, pp. 1373-5.
- Misra LK, Erpenbach JE, Hamlyn H, Fuller WC, “Quetiapine: a new atypical antipsychotic”, *S. D. J. Med.*, 51, 1998, pp. 189-193.
- National Institute of Health, “Medline guidelines for Quetiapine”, consultabile al sito: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a698019.html>
- Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J, “Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing”, *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 13), 2002, pp. 5-11.
- Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G, “Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy”, *Bipolar Disorders*, 2000, pp. 249-255.
- Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, Schneeweiss S, “Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death”, *JAMA*, 303(14), 2010, pp. 1401-9.
- Pollak PT, Zbuk K, “Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions”, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68, 2000, pp. 92-97.
- Pomilla A, D’Argenio A, Mastronardi V, “Stalking: considerazioni clinico-criminologiche tramite i risultati di un contributo di ricerca”, *Riv Psichiatr*, 47(4 Suppl. 1), 2012, pp. 46S-51S.
- Quilici S, “Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain”, *BMC Neurol*, 2009.
- Ramaswamy S, Siddiqui Z, Saharan S, Gabel TL, Bhatia SC, “Quetiapine-induced

hypothyroidism, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(1), 2005, p. 57.

- Rowbotham M., “Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial”, *JAMA*, 280(21), 1998, pp. 1837-42.
- Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M., “Mood effects of antiepileptic drugs”, *Epilepsy Behav*, 5(suppl 1), 2004, pp. S66-76.
- Ricci S., Massoni F., Miglino A., “Il valore giuridico delle linee guida secondo la sentenza della Corte di Cassazione penale n. 8254 del 2 marzo 2011”, *Zacchia*, XXIX/2-3, 2011, pp. 225-236.
- Ricci S., Miglino A., “Informed consent and justification of the medical practice”, *Medic*, 8(4), 2000, pp. 191- 199.
- Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE., “Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis”, *J Clin Psychiatry*, 63, 2002, pp. 1156-1163.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R , et al., “Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review”, *Psychother Psychosom*, 78, 2009, pp. 285-297.
- Sareen J, Houlahan T, Cox BJ, Asmundson GJG., “Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey”, *J Nerv Ment Dis*, 193, 2005, pp. 450-54.
- Schmitz B., “Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior”, *Epilepsia*, 47(suppl 2), 2006, pp. 28-33.

- Tang NKY, Crane C., “Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links”, *Psychol Med*, 36, 2006, pp. 575-86.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E., “Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2\delta$ (alpha2delta) subunit as a target fo antiepileptic drug discovery”, *Epilepsy Res*, 73, 2007, pp. 137-150.
- VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, Zeber JE, Steinman MA, Dersh JJ, Glickman ME, Mortensen EM, Amuan ME, Pugh MJ., “Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system”, *BMC Med*, 8, 2010, pp. 1–7.
- Vieta E, Mullen J, Brecher M, et al., “Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies”, *Curr Med Res Opin*, 21, 2005, pp. 923-934.
- Wolf SM, Shinnar S, Kang H, Gil KB, Moshe´ SL., “Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes”, *Epilepsia*, 36(12), 1995, pp. 1203-1205.
- Ziemba KS, O’Carroll CB, Drazkowski JF, Wingerchuk DM, Hoffman-Snyder C, Wellik KE, Demaerschalk BM., “Do antiepileptic drugs increase the risk of suicidality in adult patients with epilepsy?: a critically appraised topic”, *Neurologist*, 16(5), 2010, pp. 325-328.

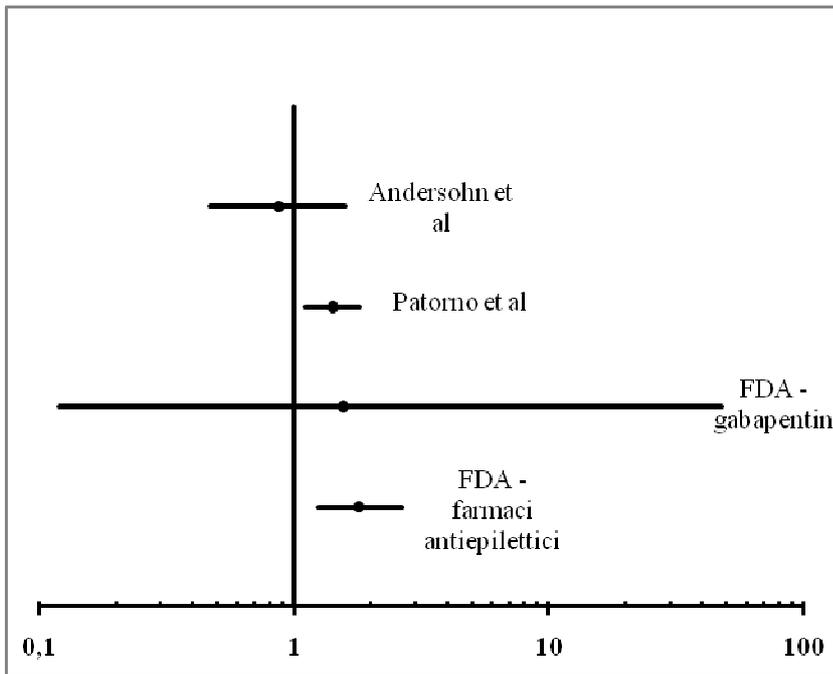


Figura n. 1: rischio di suicidio associato al gabapentin in vari studi.