

# 抗癲癇藥品與病人自殺風險分析與回顧

林怡均<sup>1</sup>、陳辰祐<sup>1</sup>、柯韋名<sup>2</sup>、陳文雯<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 國立臺灣大學藥學系、<sup>2</sup> 財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 前言

**癲癇**是一種長期性神經系統疾病，主要為腦細胞異常過度放電所引起之反覆性發作。經常性發作會傷害到腦細胞，造成智力發育影響，也可能增加其他精神疾病共病（如憂鬱症、焦慮症）罹患的風險，所以治療與控制十分重要。

抗癲癇藥品目前已十分普及的使用於癲癇的治療與控制上，也得到了顯著的成效，但於 2008 年 5 月 23 日美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）發布警訊，說明抗癲癇藥品的使用會增加病人的自殺風險，故要求所有抗癲癇藥品的仿單都需要加註自殺相關警訊，但此舉隨即引起各界的討論，其中最大的爭議點在於 FDA 的研究中只有兩個藥品達到統計上的顯著，然而其結果卻是適用所有抗癲癇藥品。本文以全國藥物不良反應通報中心所蒐集之通報案例進行分析，進而了解國內相關不良反應通報型態。

## 分析方法

本文運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 2016 年 3 月 20 日止，收集所有疑似因藥品導致的自殺相關不良反應通報案例，進行通報案例之年齡、性別

及通報不良反應症狀之分析，並進一步研究與抗癲癇藥品相關之案例。不良反應症狀係依據原始通報內容，經以 Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）字典譯碼後依照首選術語分類（Preferred Term, PT）分組分析。因為單一個案可能通報一種以上的不良反應，為全面性了解使用抗癲癇藥品引起之自殺相關不良反應之情形，使用 Standardized MedDRA Queries（SMQs）定義與「Suicide」相關之症狀詞彙檢索。通報案件之相關性評估則使用 WHO-UMC 制定之藥品不良反應通報案例之成因相關性（Causality）為評估標準。但由於通報案件來自於自發性通報系統，難以得知與自殺相關不良反應之真正人口總數與族群分布，且因通報者主觀考量、通報品質差異、刺激性通報與低通報狀況等因素，無法計算實際的發生率。

## 國內不良反應通報案例分析

經查全國不良反應通報資料庫，統計至 2016 年 3 月 20 日止，共接獲 167 例疑似因藥品導致的自殺相關不良反應通報案例，平均年齡為 44.0±17.6（mean±SD）歲，男性計有 65 例，女性計有 98 例（詳見表一）。不良反應症狀依 MedDRA 的

首選術語分類發現通報症狀主要有 suicide attempt ( 自殺未遂 )、suicidal ideation ( 自殺想法 ) 以及 completed suicide ( 自殺死亡 )。( 詳見表二 )

表一 自殺相關不良反應通報個案的基本資料

	人數	百分比(%)
<b>性別</b>		
女性	98	58.68
男性	65	38.92
未知	4	2.40
<b>年齡(歲)</b>		
11-20	12	7.19
21-30	25	14.97
31-40	31	18.56
41-50	37	22.16
51-60	10	5.99
61-70	14	8.38
71-80	16	9.58
81 以上	2	1.20
未知	20	11.98
<b>總計</b>	<b>167</b>	<b>100.00</b>

其中共有 5 例為疑似抗癲癇藥品所導致的自殺相關不良反應，carbamazepine 有 2 例 ( 其中一例資料不全無法評估 )，perampanel、valproic acid 及 topiramate 各有 1 例；不良反應後果有 2 例為死亡，1 例為其他嚴重不良反應。( 詳見表三 )

表二 自殺相關不良反應通報個案的症狀 ( 依 MedDRA - Preferred Term )

	次數	百分比(%)
<b>PT Name</b>		
Completed suicide	31	18.02
Depression suicidal	2	1.16
Intentional overdose	28	16.28
Intentional self-injury	2	1.16
Self-injurious ideation	1	0.58
Suicidal behaviour	4	2.33
Suicidal ideation	32	18.6
Suicide attempt	72	41.86
<b>總計</b>	<b>167</b>	<b>100.00</b>

## 討論

本文分析國內通報自殺相關不良反應之資料，167 例疑似因藥品導致的自殺相關不良反應中，5 例為抗癲癇藥品引起 ( 含 carbamazepine 2 例，perampanel、valproic acid 及 topiramate 各 1 例 )。其中有 1 例病人使用藥品之前已有自殺病史，有 2 例病人於停藥後，自覺症狀好轉。

針對癲癇病人自殺風險進行文獻回顧，發現癲癇病人相較於一般族群，有較高的自殺比率。綜合分析指出，癲癇病人自殺的標準化死亡比 ( Standardized Mortality Ratio ) 為 5.1 ( 95% Confidence Interval (C.I.): 3.9-6.6 )<sup>1</sup>。研究指出，精神疾病

表三 使用抗癲癇藥品後發生自殺相關不良反應之通報案件

編號	不良反應後果	懷疑藥物	性別 年齡	案件摘要	相關性
1	死亡	Carbamazepine	男性 43 歲	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人因病情須服用 carbamazepine，並參與關於血液 HLA-B*1502 基因型與 Steven-Johnson Syndrome (SJS) 關係之研究計畫。</li> <li>服藥物期間，研究人員每週詢問皮膚症狀與特殊情形。</li> <li>服藥兩個月後病人失聯，後來聯繫家屬表示，病人已自殺身亡。</li> <li>病人服藥前已有自殺病史。</li> </ul>	存疑
2	死亡	Perampanel	男性 28 歲	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人過去曾多次癲癇發作，醫生為其換過 6 種抗癲癇藥物 ( perampanel 為第 6 種 )，但仍然控制不佳。</li> <li>病人因為上述問題，導致離開工作崗位長達 2 年，而後病人為了可以回到正常生活及工作崗位，接受迷走神經刺激器 ( Vagus Nerve Stimulation ) 的治療。</li> <li>病人回到工作崗位的第一天仍發生癲癇發作。</li> <li>病人在自殺前曾與女友發生過爭執。</li> </ul>	可能
3	其他嚴重不良反應	Valproic acid	女性 45 歲	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人有高血壓、憂鬱症及癲癇的病史，定期在醫院接受治療。</li> <li>已知使用藥物：valproic acid, olanzapine。</li> <li>病人於 2012/05/26 被懷疑因為使用 valproic acid 產生自殺企圖 ( 大量服用 valproic acid，使 valproic acid 血中濃度過高，導致昏迷送至台大醫院雲林分院加護病房觀察，後來意識恢復轉至普通病房 )。</li> <li>在停用 valproic acid 之後，病人感覺自殺意念有改善。</li> </ul>	可能
4	非嚴重不良反應	Topiramate	女性 20 歲	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人因為有癲癇的病史，所以使用 topiramate 來予以控制 ( 藥物的劑量、頻率及使用時間皆未知 )。</li> <li>已知併用藥物：gabapentin。</li> <li>病人在使用 topiramate 後於 2008 年產生自殺行為 ( 想要跳樓 )。</li> <li>在停用 topiramate 之後，病人自覺恢復正常。</li> </ul>	可能

為可能是導致癲癇病人自殺的風險因子，過去研究顯示，癲癇患者中罹患憂鬱症的比例為 20~22%，遠高於一般族群的 12%<sup>2,3</sup>，且進行過手術治療癲癇的病人，罹患憂鬱症的比例則更高，約 30~50%<sup>4,5</sup>。Nilsson L 等人<sup>6</sup>的病例對照研究指出，同時罹患精神疾病的癲癇病人相較於只有罹患癲癇的病人，會增加近 10 倍的自殺風險。一篇於丹麥進行的研究則認為，癲癇

病人的自殺風險增加原因除了精神疾病共病之外，應還有其他因素參與，此研究將患有精神性共病的癲癇病人排除後，相較於一般族群，癲癇病人仍增加將近 2 倍的自殺風險<sup>7</sup>。

Nilsson L 等人<sup>6</sup>分析癲癇病人特質，發現癲癇第一次發作時年紀較小的病人，特別是於青少年時期 ( 10~17 歲 ) 第一次癲癇發作，日後自殺的比例較高 ( Odds

ratio : 19.6 ; 95% C.I. : 4.8-80.5 )。癲癇發作頻率較高 ( >50 次 / 年 ) 或是使用多重抗癲癇用藥的病人亦可能有較高的自殺風險，但是未達統計上顯著。而自殺病史亦是病人日後是否會自殺死亡的預測因子之一。研究指出，自殺死亡的癲癇病人中，有 46.2% 的死者之前即有自殺未遂的病史<sup>8</sup>。

2008 年美國 FDA 對所有抗癲癇藥品發布安全警訊，提出抗癲癇藥品可能增加使用者自殺想法及行為，要求所有上市抗癲癇藥品仿單皆須加註警語，並要求廠商撰寫用藥指引，以協助臨床醫師及病人了解其風險<sup>9</sup>。此項警訊主要基於一篇納入 199 篇臨床試驗的綜合分析<sup>10</sup>，實驗組共 27,863 人，對照組共 16,029 人，包含 11 種抗癲癇藥品：carbamazepine, felbamate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbamazepine, pregabalin, tiagabin, topiramate, valproate, zonisamide。病人族群涵括癲癇、精神性疾病及其他適應症。主要研究終點則為自殺死亡、自殺未遂、自殺行為及自殺想法。總體研究結果顯示，使用抗癲癇藥品會增加自殺風險 ( Odds ratio : 1.80 ; 95% C.I. : 1.24-2.66 )。使用抗癲癇藥品的病人有 4 位自殺死亡，使用安慰劑病人則無人自殺死亡。從病人族群分析，則適應症為癲癇的病人有最高的自殺風險，並達統計上顯著 ( Odds ratio : 3.53 ; 95% C.I. : 1.28-12.10 )。

此項安全警訊發布引發各界討論，以下為其爭議點，首先單就研究結果而言，只有 lamotrigine 及 topiramate 兩項藥品，分

析結果達統計上顯著，但是安全警訊卻是適用所有抗癲癇藥品。其次，此綜合分析的研究主要來自臨床試驗，研究期間平均為三個月，用藥期間相對較短，可能無法反映一般病人實際用藥情形。再者，研究藥品未包含 phenytoin，而 phenytoin 為目前最常用的抗癲癇藥品之一。此外，研究中一些干擾因子，包含精神性共病、過去自殺病史等，無法被排除。

自美國 FDA 報告發布後，許多學者分別利用不同資料進行分析，結果詳見「表四」。對於抗癲癇藥品是否增加自殺風險，目前未有定論，某些研究提出特定藥品會增加自殺風險，其他研究則發現藥品對病人自殺風險沒有影響，甚至針對特定適應症病人具保護作用。較多篇研究提出可能增加使用者自殺風險的藥品為 topiramate、lamotrigine 及 levetiracetam。

然而，這些資料庫研究也有其限制，首先自殺案例通報數通常會少於實際發生數；資料可能有無差別性分組錯誤偏差 ( Nondifferential misclassification bias )，例如，由於受限於診斷工具的靈敏度和特異度，或從病歷和其他記錄來的不適當資料，導致在一個病例對照研究中有些人有病可能被誤分類為對照組，而某些無病的人可能被誤分類為病例，因而造成研究結果的假相關。而且大部分研究對於潛在干擾因子，包含精神性共病及自殺病史，無法進行排除或校正，另外病人的癲癇嚴重程度、第一次發作時的年紀、服藥順從度及服藥劑量等，亦無法從資料庫資訊得知。

表四 抗癲癇藥品與自殺風險研究

	Olesen et al. <sup>11</sup>	Sondergard et al. <sup>12</sup>	Andersohn et al. <sup>13</sup>	Arena et al. <sup>14</sup>
研究時間	1997~2006	1995~2000	1990~2005	1998.07~2008.03
資料來源	丹麥		英國	
	National Prescription Register		General Practice research database	The Health Improvement Network database
收入條件	研究期間的自殺案例	雙極性障礙病人	癲癇病人且有使用抗癲癇藥品	研究期間參加至少 6 個月的臨床實踐
研究對象	10 歲以上使用抗癲癇藥品病人			癲癇、憂鬱症與雙極性障礙病人且有使用抗癲癇藥品
設計	病例交叉研究	世代研究	病例對照研究	
藥品	Clonazepam (n=197/178)* PHB (n=80/69)*, LTG (n=74/62)*, CBZ (n=62/66)*, VPA (n=44/33)*, OXC (n=38/39)*, GBP (n=35/29)*, Clobazam (n=9/9)*, PHT (n=8/9)*, TPM (n=8/7)* (共有 422 人使用 AED)	Mainly VPA, OXC, LTG (n=5035 · 研究無提供各藥品使用的精準人數)	CBZ (n=1873), VPA (n=1676), PHT (n=901), LTG (n=340), PHB (n=141), GBP (n=43), TPM (n=25), ESM (n=17), VGB (n=16), LEV (n=10)	CBZ, GBP, LTG, LEV, PGB, TPM, VPA (n=157266 · 研究無提供各藥品使用的精準人數)
總收納人數	6,780	5,926	9,415	5,130,795
結果	Clonazepam, VPA, LTG 及 PHB 會增加自殺風險	抗癲癇藥品可以降低病人自殺風險	LEV, TGB, TPM, VGB 可能增加自殺風險	癲癇病人：抗癲癇藥品與自殺風險無關。 非癲癇病人：增加自殺風險。

縮寫對照：

AED：Antiepileptic drug；CBZ：carbamazepine；ESM：ethosuximide；GBP：gabapentin；LEV：levetiracetam；LTG：lamotrigine；OXC：oxcarbazepine；PGB：pregabalin；PHB：phenobarbital；PHT：phenytoin；PRM：primidone；TGB：tiagabine；TPM：topiramate；VGB：vigabatrin；VPA：valproic acid；ZNS：zonisamide\*

\* ( Number treated in the case period (day 0–30 prior to the suicide)/Number treated in the control periods (day 90–120 and day 60–90 prior to the suicide) )

表四 抗癲癇藥品與自殺風險研究 (續)

	VanCott et al. <sup>15</sup>	Pugh et al. <sup>16</sup>	Patorno et al. <sup>17</sup>	Gibbons et al. <sup>18,19</sup>		Wen, et al. <sup>20</sup>
研究時間	1999~2004	2004, 2006	2001.01~2006.12	2000~2006		2006~2008
	美國					
資料來源	Veterans Health Administration and Medicare databases	Veterans Health Administration (VHA)	Health Core Integrated Research Database	PharMetrics medical claims database		Comprehensive Epilepsy Research Program
收入條件		65 歲以上病人				癲癇病人且有使用抗癲癇藥品
研究對象	66 歲以上，第一次用單一抗癲癇藥品病人	使用抗癲癇藥品病人	15 歲以上，開始使用抗癲癇藥品病人	雙極性障礙病人	使用 GBP 病人	依處置分組：無改變原有治療、新增 AED、增加劑量、減少劑量、多重改變
設計	病例對照研究	世代研究	世代研究	世代研究		回溯性研究
藥品	GBP (n=639), PHT (n=58), PHB/PRM (n=55), VPA (n=49), CBZ (n=24), LEV or LTG (n=7)	GBP (n=68725), VPA (n=5833), PHB (n=5289), PHT (n=4136), CBZ (n=2976), TPM (n=1516), LTG (n=815), LEV (n=636), OXC (n=169), PGB (n=83), TGB (n=53), ZNS (n=32)	GBP (n=142865), TPM (n=57853), LTG (n=22256), VPA (n=18295), PHT (n=10531), CBZ (n=9859), PGB (n=9086), OXC (n=8579), TGB (n=5497), LEV (n=3975), ZNS (n=3528), PRM (n=3104), PHB (n=2130)	VPA (n=4581), LTG (n=4412), OXC (n=1463), GBP (n=1229), TPM (n=1063), CBZ (n=346), PGB (n=85), ZNS (n=84), TGB (n=80), LEV (n=42)	GBP (n=131718)	CBZ, Clonazepam, ESM, Felbamate, GBP, LTG, LEV, lorazepam, OXC, PHB, PHT, PGB, TGA, TPM, VPA, ZNS (研究無提供各藥品使用的精準人數)
總收納人數	832	2,147,174	269,937	47,918	131,178	163
結果	病人自殺風險最相關的預測因子為「精神性共病症」。LTG 及 LEV 可能增加自殺風險，未達統計上顯著。	VPA、GBP、LTG、LEV、PHT 和 TPM 顯著增加老人自殺風險。	GBP、LEV、OXC、TGB、相較於 TPM 會增加自殺風險。	抗癲癇藥品和自殺風險無關。	非精神疾病患者：和自殺風險無關。精神疾病患者：減少自殺風險。	沒有任何組別病人情緒或自殺想法受到藥品改變的影響。

結論

殺風險議題，美國 FDA 於 2008 年提出安全警訊後，目前研究仍無法得到結論。針對抗癲癇藥品可能會提高使用者的自殺風險可能較高的藥品，topiramate、



lamotrigine 及 levetiracetam 原廠及學名藥廠的仿單皆已加註自殺風險相關警語，由於目前研究資料無法排除抗癲癇藥品可能造成病人自殺風險上升，因此對使用者的自殺風險仍需加以留意。

而從臺灣 ADR 通報系統搜尋出的案件，5 例服用癲癇藥品之後自殺的案例中，有 1 例病人有過自殺病史，亦有兩例病人於停藥後，自覺狀況好轉，因此建議對有自殺

病史而且需要服用抗癲癇藥品的病人，可以於處方及給藥時提醒病人及主要照護者，多留意病人情緒波動，必要時盡速回診。

醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。中心將持續監測藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，提供主管機關評估及參考，以維護國人用藥安全。

參考文獻：

1. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205–228.
2. Edeh J, Toone BK. Antiepileptic therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: a general practice survey. *Epilepsia*. 1985;26:434–440.
3. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48:2336–2344.
4. Victoroff JJ, Benson F, Grafton ST, Engel J Jr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol*. 1994;51:155–163.
5. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:601–604.
6. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, et al. (2002) Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 43: 644–651.
7. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007;6:693–698.
8. Rafnsson V, Ólafsson E, Hauser WA. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures: a population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001;20:232–236.
9. FDA. Suicidality and Antiepileptic Drugs. 2008. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/antiepileptics/default.htm>. Accessed on Mar 28, 2017.
10. Levenson M, Mentari E, Hughes A, et al. Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality. In: Research CfDEa, editor.: Department of Health and Human Services 2008:1–45.
11. Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2010;19: 518–524.
12. Sondergard L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV: Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. *Bipolar Disord* 2008; 10: 87–94.
13. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2010;75:335–340.
14. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suiciderelated events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2010;363:542–551.
15. VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med*. 2010;8:4.
16. Pugh MJV, Copeland LA, Zeber JE, Wang C, Amuan ME, Mortensen EM, Tabares JV, Van Cott AC, Cooper TL, Cramer JA: Antiepileptic drug monotherapy exposure and suiciderelated behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2042–2047.
17. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010;303: 1401–1409.
18. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ: Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1354–1360.
19. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Gabapentin and suicide attempts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:1241–1247.
20. Wen X, Meador KJ, Loring DW, et al. Is antiepileptic drug use related to depression and suicidal ideation among patients with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):494–500