

BENZODIAZEPINE E RISCHIO DI GLAUCOMA ACUTO AD ANGOLO CHIUSO

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Il glaucoma acuto ad angolo chiuso (AACG) è causato dall'ostruzione dell'angolo irido-corneale;
- Le benzodiazepine (BZD) aumentano il rischio di AACG;
- I medici dovrebbero prestare attenzione ai disturbi visivi nei pazienti trattati con BZD.

INTRODUZIONE

Il glaucoma acuto ad angolo chiuso (AACG) è causato da una progressiva e rapida compromissione del deflusso dell'*umor acqueo* dovuta alla chiusura dell'angolo irido-corneale. Si manifesta con forte dolore oculare, cefalea e disturbi visivi provocati da un aumento improvviso della pressione intraoculare. Un singolo evento di AACG può portare alla cecità [1]. Tra i fattori di rischio di AACG si riconoscono alcune caratteristiche anatomiche, come la ristrettezza dell'angolo irido-corneale, la bassa profondità della camera anteriore dell'occhio, l'ipermetropia e il nanofalmo [2, 3]. L'incidenza dell'AACG è bassa negli individui di origine africana rispetto agli asiatici, agli inuit e agli ispanici [2]. Oltre all'etnia, anche il sesso femminile costituisce un noto fattore di rischio di AACG [2]. Le benzodiazepine (BZD), ampiamente impiegate nella pratica clinica per la gestione di molti disordini come la depressione, l'insonnia, l'ansia, l'epilessia, possiedono proprietà miorilassanti, dunque possono agire anche a livello del muscolo sfintere della pupilla [4], che definisce l'angolo irido-corneale. Esse sono controindicate nei pazienti affetti da AACG, in quanto possono restringere tale angolo e indurre l'AACG. Due precedenti studi hanno dimostrato che l'uso delle BZD in somministrazione ad altri farmaci psicotropi è associato ad un aumento del rischio di AACG [5, 6]. Un ulteriore studio ha evidenziato questo rischio alle prime assunzioni nei soggetti più anziani [7]. Tuttavia, non vi sono prove cliniche sufficienti a stabilire se le BZD inducano o peggiorino l'AACG. Lo scopo del presente studio è quello di definire il rischio di AACG associato all'utilizzo di BZD.

METODI

Per valutare l'associazione tra l'uso di BZD e il rischio di AACG è stato condotto uno studio *case-crossover* utilizzando la banca dati nazionale della *National Health Insurance Service* in Corea [8]. Sono stati utilizzati i dati provenienti dalla *National Sample Cohort* [9] per indagare il fenomeno in tutti i soggetti sensibili. Quindi, sono stati selezionati i pazienti con diagnosi di AACG (suddivisi per gruppi di età: 20-39, 40-64, 65-84 e ≥ 85 anni), che hanno assunto, nel periodo tra il 1° gennaio 2013 e il 31 dicembre 2016, almeno una BZD prima

della diagnosi di AACG e che hanno subito un'iridotomia *laser* entro 3 giorni dalla diagnosi. La data della diagnosi (la prima visita ambulatoriale o la data di ricovero in ospedale per AACG) è stata considerata come data indice ed è stato valutato l'utilizzo della BZD sino a 30 giorni prima della data indice. Sono stati esaminati gli effetti per singola BZD e per BZD distinte per emivita di eliminazione, in BZD a breve durata d'azione (emivita di < 24 h) e BZD a lunga durata di azione (emivita di \geq 24 h). I pazienti che hanno assunto contemporaneamente BZD sia a breve che a lunga durata sono stati inseriti nel gruppo delle BZD a lunga durata di azione. È stato anche preso in considerazione l'uso concomitante di alcuni farmaci, ossia zolpidem e alcuni antipsicotici co-prescritti frequentemente con le BZD e farmaci frequentemente associati all'AACG, quali antidepressivi, sulfamidici, antistaminici, anticolinergici, adrenergici, anticoagulanti e corticosteroidi sistemici [2, 10-14]. Sono state valutate alcune comorbidità come l'ipertensione, il diabete mellito, l'iperlipidemia e le malattie cerebrovascolari associate al verificarsi di AACG. È stata così condotta un'analisi stratificata in sottogruppi per valutare l'evento in base all'età, al sesso, alle comorbidità e all'indice di comorbidità di Charlson (CCI) [15].

RISULTATI

Sono stati identificati 6709 pazienti con una nuova diagnosi di AACG e precedenti prescrizioni di BZD, di cui il 78.9% donne e il 61.2% anziani (*range*: 65-84 anni). L'iperlipidemia è stata la comorbidità più ricorrente e sono stati frequentemente rilevati valori di CCI pari a 0-1 e 2-3. I farmaci maggiormente prescritti nella popolazione di studio (Tabella 1) in concomitanza alle BZD sono stati gli anticolinergici, gli adrenergici, gli antistaminici e i corticosteroidi sistemici. Dato il blando effetto anticolinergico delle stesse BZD, è stato visto che esse, se assunte in combinazione con i farmaci anticolinergici, possono provocare midriasi e condurre all'AACG [2]. I farmaci che agiscono sul sistema adrenergico inducono la midriasi e possono ostacolare il deflusso *dell'umor acqueo* [2]. Gli agonisti β_2 -adrenergici possono aumentare la produzione di *umor acqueo* e agire così in sinergia con gli agenti anti-muscarinici contribuendo all'aumento della pressione intraoculare [1, 2, 10]. Alcuni antistaminici dotati di bassa specificità recettoriale agiscono sui recettori dell'istamina H1 e H2 e sui recettori muscarinici e α -adrenergici [2], possono provocare chiusura angolare transitoria ed essere associati a fenomeni di AACG. Inoltre, è stato osservato che l'assunzione di corticosteroidi sistemici può essere correlata ad ipertensione oculare e a glaucoma ad angolo aperto [2].

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione di studio [16]

CARATTERISTICHE	CATEGORIE	n (%)
Totale pazienti		6709 (100)
Gruppo di età	20-39 anni 40-64 anni 65-84 anni ≥ 85 anni	59 (0.9) 2352 (35.1) 4109 (61.2) 189 (2.8)
Sesso	Maschile Femminile	1419 (21.1) 5290 (78.9)
Comorbidità	Iperensione Diabete mellito Iperlipidemia Patologia cerebrovascolare	77 (1.2) 17 (0.3) 4964 (74.0) 113 (1.7)
CCI score	0-1 2-3 ≥ 4	3126 (46.6) 2414 (36.0) 1169 (17.4)
Trattamenti concomitanti	Antidepressivi Zolpidem Antipsicotici Sulfa-derivati Antistaminici Anticolinergici Adrenergici Anticoagulanti Corticosteroidi sistemici	3255 (48.5) 1824 (27.2) 769 (11.5) 2955 (44.1) 6407 (95.5) 6594 (98.3) 6498 (96.9) 686 (10.2) 6230 (92.9)

L'uso di BZD sino a 30 giorni prima della diagnosi di AACG aumenta il rischio di AACG di 1.40 volte. Il rischio di AACG è simile tra BZD a breve e a lunga durata d'azione. Tra le BZD a breve durata d'azione, il più alto rischio di AACG si è manifestato con il bromazepam, seguito da triazolam, lorazepam, tofisopam e alprazolam. Tra le BZD a lunga durata d'azione, l'uso di flunitrazepam e diazepam è stato associato ad un significativo aumento del rischio di AACG (Tabella 2).

Tabella 2. Rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso negli utilizzatori di BDZ a breve ed a lunga durata di azione [16]

BDZ UTILIZZATA	N° DI SOGGETTI CON DIAGNOSI DI AACG [n (%)]	aOR*(95% confidence interval)
Uso complessivo di BZD (n=6709)	2132 (31.8)	1.40 (1.27-1.54)
BZD a breve durata di azione (n=4951)	1425 (28.8)	1.40 (1.24-1.57)
Bromazepam (n=292)	80 (27.4)	1.94 (1.05-3.57)
Triazolam (n=527)	102 (19.4)	1.54 (1.04-2.28)
Lorazepam (n=824)	266 (32.3)	1.50 (1.10-2.05)
Tofisopam (n=1443)	182 (12.6)	1.34 (1.04-1.71)
Alprazolam (n=2780)	676 (24.3)	1.26 (1.07-1.49)
BZD a lunga durata di azione (n=4674)	1027 (22.0)	1.33 (1.18-1.50)
Flunitrazepam (n=270)	104 (38.5)	2.01 (1.16-3.48)
Diazepam (n=4319)	796 (18.4)	1.31 (1.15-1.49)

*valore corretto considerando trattamenti concomitanti a base di antidepressivi, sulfa-derivati, antistaminici, anticolinergici, adrenergici, anticoagulanti e corticosteroidi sistemici.

I risultati dell'analisi stratificata hanno evidenziato che il rischio di AACG è maggiore negli utilizzatori di BZD di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, seguito dai soggetti di 40-64 anni di età. Il sesso dei pazienti non ha influito sull'associazione tra BZD e AACG. Tra le comorbidità, l'ipertensione è stata correlata ad un più alto rischio di AACG, seguita da malattie cerebrovascolari e iperlipidemia. Pazienti con un CCI di 0-1 e 2-3 hanno manifestato un aumentato rischio di AACG (Tabella 3).

Tabella 3. Rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso negli utilizzatori di BDZ stratificato per età, sesso, comorbidità e indice di comorbidità di Charlson [16].

CATEGORIE	N° DI SOGGETTI CON DIAGNOSI DI AACG [n (%)]	aOR*(95% confidence interval)
Gruppi di età		
20-39 anni	15 (25.4)	1.40 (0.39-5.09)
40-64 anni	673 (28.6)	1.41 (1.20-1.65)
65-84 anni	1373 (33.4)	1.44 (1.29-1.62)
≥ 85 anni	71 (37.6)	0.99 (0.53-1.86)
Sesso		
Maschile	454 (32.0)	1.30 (1.05-1.62)
Femminile	1678 (31.7)	1.45 (1.31-1.61)
Comorbidità		
Ipertensione	35 (45.5)	3.43 (1.43-8.26)
Diabete mellito	5 (29.4)	2.58 (0.16-41.47)
Iperlipidemia	1651 (33.3)	1.34 (1.20-1.49)
Patologia cerebrovascolare	42 (37.2)	2.28 (1.10-4.73)
Indice CCI		
0-1	873 (27.9)	1.53 (1.33-1.76)
2-3	815 (33.8)	1.41 (1.21-1.66)
≥ 4	444 (38.0)	1.15 (0.94-1.43)

*valore corretto considerando trattamenti concomitanti a base di antidepressivi, sulfa-derivati, antistaminici, anticolinergici, adrenergici, anticoagulanti e corticosteroidi sistemici.

I risultati dell'analisi di sensibilità del rischio di AACG associato all'uso di BDZ sono comparabili a quelli ottenuti dall'analisi principale appena discussi.

In conclusione, questo studio ha dimostrato un maggiore rischio di AACG correlato all'uso di BZD, tuttavia sono necessari ulteriori studi per meglio definire tale rischio. È consigliabile un uso più razionale di questi farmaci. I medici dovrebbero monitorare il verificarsi di disturbi visivi nei pazienti trattati con BZD.

BIBLIOGRAFIA

1. Lachkar, Y.; Bouassida, W., Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* **2007**, 18, (2), 129-33.
2. Tripathi, R. C.; Tripathi, B. J.; Haggerty, C., Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug safety* **2003**, 26, (11), 749-67.
3. Costagliola, C.; Parmeggiani, F.; Semeraro, F.; Sebastiani, A., Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. *Current neuropharmacology* **2008**, 6, (4), 293-310.
4. Malone, D. A., Jr.; Camara, E. G.; Krug, J. H., Jr., Ophthalmologic effects of psychotropic medications. *Psychosomatics* **1992**, 33, (3), 271-7.
5. Hyams, S. W.; Keroub, C., Glaucoma due to diazepam. *The American journal of psychiatry* **1977**, 134, 447-8.
6. Kadoi, C.; Hayasaka, S.; Tsukamoto, E.; Matsumoto, M.; Hayasaka, Y.; Nagaki, Y., Bilateral angle closure glaucoma and visual loss precipitated by antidepressant and antianxiety agents in a patient with depression. *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde* **2000**, 214, (5), 360-1.
7. Park, M. Y.; Kim, W. J.; Lee, E.; Kim, C.; Son, S. J.; Yoon, J. S.; Kim, W.; Namkoong, K., Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: A population-based study. *Journal of psychosomatic research* **2019**, 122, 1-5.
8. Cheol Seong, S.; Kim, Y. Y.; Khang, Y. H.; Heon Park, J.; Kang, H. J.; Lee, H.; Do, C. H.; Song, J. S.; Hyon Bang, J.; Ha, S.; Lee, E. J.; Ae Shin, S., Data Resource Profile: The National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *International journal of epidemiology* **2017**, 46, (3), 799-800.
9. Lee, J.; Lee, J. S.; Park, S. H.; Shin, S. A.; Kim, K., Cohort Profile: The National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *International journal of epidemiology* **2017**, 46, (2), e15.
10. Richa, S.; Yazbek, J. C., Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS drugs* **2010**, 24, (6), 501-26.
11. Razeghinejad, M. R.; Pro, M. J.; Katz, L. J., Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye* **2011**, 25, (8), 971-80.
12. Razeghinejad, M. R.; Myers, J. S.; Katz, L. J., Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *The American journal of medicine* **2011**, 124, (1), 20-5.
13. Lai, J. S.; Gangwani, R. A., Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* **2012**, 18, (2), 139-45.
14. Ah-Kee, E. Y.; Egong, E.; Shafi, A.; Lim, L. T.; Yim, J. L., A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar medical journal* **2015**, 2015, (1), 6.
15. Sundararajan, V.; Henderson, T.; Perry, C.; Muggivan, A.; Quan, H.; Ghali, W. A., New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of clinical epidemiology* **2004**, 57, (12), 1288-94.
16. Kim, W. J.; Li, J.; Oh, I. S.; Song, I.; Lee, E.; Namkoong, K.; Shin, J. Y., Benzodiazepine Use and Risk of Acute Angle-Closure Glaucoma: A Population-Based Case-Crossover Study. *Drug safety* **2020**, 43, (6), 539-547.