

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230141

Psykofarmaka til patienter med glaukom

Karin Povlsen¹, Kenneth Skov^{1, 2}, Miriam Kolko^{2, 3, 4}, Daniella Bach-Holm^{2, 3} & Stig Ejdrup Andersen^{1, 2}

1) Klinisk Farmakologisk Enhed, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Afdeling for Øjensygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V03230141

HOVEDBUDSKABER

- Især lægemidler med antikolinerge egenskaber kan øge det intraokulære tryk.
- Behandling er sjældent kontraindiceret, men patienter med øget risiko for lukketvinklet glaukom bør følges op hos en øjenlæge.
- Risikofaktorer er bl.a. stigende alder, langsynethed, kvindeligt køn, tykke linser, tidligere vinkellukning, etnicitet og familiær disposition.

Glaukom (grøn stær) er en af de hyppigste årsager til blindhed på verdensplan [1]. Øjentrykket er en af de vigtigste risikofaktorer for udvikling af sygdommen, som findes i to primære former: åbenvinklet og lukketvinklet glaukom. Lukketvinklet glaukom er mindre udbredt, men risikoen for synshandicap og blindhed er langt højere ved denne sygdom, da øjentrykket ofte stiger pludseligt og kan blive så højt, at blodforsyningen til synsnervecellerne kompromitteres.

Psykofarmaka kan via deres neurotransmitteraktivitet dilatere pupillen (mydriasis) og dermed øge risikoen for forhøjet tryk i øjet pga. kammervæskens mindskede afløb til kammervinklens afløb. Det er primært psykofarmakas antikolinerge effekt, som spiller en rolle. Af den grund bør nogle typer psykofarmaka så vidt muligt undgås til behandling af patienter med lukketvinklet glaukom og snævre kammervinkler, mens andre typer psykofarmaka kan anvendes med forsigtighed hos disse patienter [2, 3]. Ofte er det svært at vurdere, om den enkelte patient er i risiko for at udvikle lukketvinklet glaukom, eller om man må påbegynde behandling med et psykofarmakum hos patienter, der får øjendråber for glaukom. I vurderingen af risiko indgår bl.a. langsynethed (brug af plus-styrke-korrektion) og disposition til snævre kammervinkler samt tidligere kataraktoperation. Kataraktoperation nedsætter risikoen for akut vinkellukning væsentligt, og det er derfor vigtigt ved anamneseoptagelse at spørge til tidligere øjenoperation med indsættelse af kunstige linser.

Risikoen for glaukom bør altid opvejes imod alvorligheden af den psykiske sygdom, men medicinsk behandling af alvorlig psykiatrisk sygdom bør altid prioriteres over risikoen for glaukom.

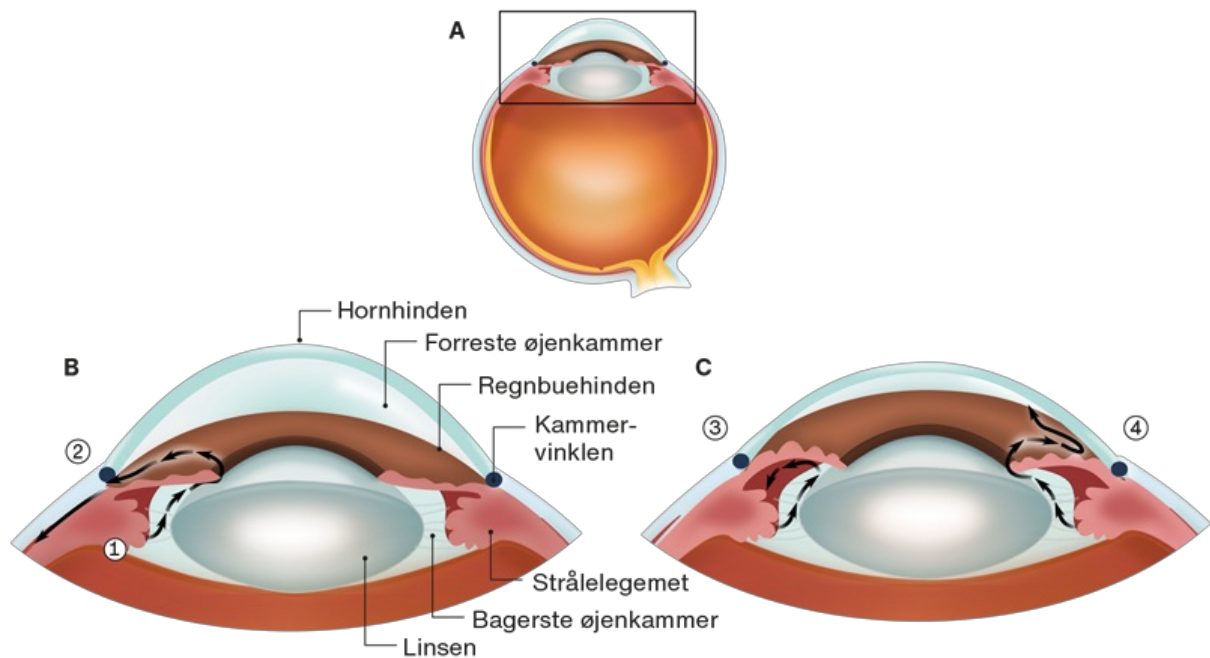
I denne artikel gennemgår vi kort psykofarmakaudløst lukketvinklet glaukom. Vi giver desuden en anbefaling til den kliniske håndtering af patienter, som har eller er i risiko for at udvikle lukketvinklet glaukom og samtidig har et behov for psykofarmakologisk behandling.

GLAUKOM

Glaukom defineres som et progressivt tab af nethindens inderste nerveceller, de retinale ganglieceller og deres aksoner. Højt øjentryk er en væsentlig risikofaktor for tab af de retinale ganglieceller og medfølgende synsfeltsdefekter. Øjentrykket bestemmes af balancen mellem produktion og drænage af væske i øjet (kammervæsken). Kammervæsken dannes i corpus ciliare (strålelegemet), passerer mellem iris og linsen gennem pupillen ud i forreste øjenkammer, hvor den forlader øjet via trabekelværket i kammervinklen (Figur 1) [1].

FIGUR 1 Øjentrykket bestemmes af kammervæskens produktionshastighed og drænage. **A.** Kammervæsken produceres i strålelegemet (1) og transporteres herfra gennem pupillen hen til kammervinklen (2), hvor dræningen væk fra øjet foregår. I et normalt øje og ved åbentvinklet glaukom er der fri passage (**B**), hvorimod passagen er blokeret ved lukketvinklet glaukom (**C**). Der kan enten forekomme et afløbsstop mellem regnbuehinden og linsen (3) eller i selve kammervinklen (4).

Figuren er udarbejdet i Eye Translational Research Unit, EyeTRU.



Primært glaukom inddeles overordnet ud fra, om sygdommen udvikler sig med åben passage fra corpus ciliare til kammervinklen (åbenvinklet glaukom) eller med snævre eller lukkede forhold, der giver mekanisk afløbshindring enten intermitterende, akut eller kronisk (lukketvinklet glaukom) (Figur 1).

Åbenvinklet glaukom er hyppigst, men proportionelt flere patienter med lukketvinklet glaukom ender med et synshandicap [1]. Åbenvinklet glaukom er altovervejende asymptomatisk og bemærkes derfor ofte ikke af patienterne, før der er sket fremskredne udfald i synsfeltet [4]. Øjentrykket kan være forhøjet eller normalt. Lukketvinklet glaukom kan være symptomfrit, hvis øjentrykket øges langsomt, men hos enkelte patienter sker der en pludselig stigning af øjentrykket med smerter i og omkring øjet, kvalme, opkastning og intermitterende sløring af synet samt regnbuesyn som følge af en ødematøs hornhinde (akut vinkellukning) [4]. Disse patienter vil desuden have et rødt øje og en middeldilateret lysstiv pupil. Snævre kammervinkler, langsynethed, kvindeligt køn, tykke linser, etnicitet (f.eks. asiatisk), tidligere vinkellukning samt familiær disposition er alle risikofaktorer for vinkellukning. Da linsen vokser hele livet, stiger risikoen for vinkellukning med alderen [1].

Blandt europæere over 40 år er prævalensen af lukketvinklet glaukom ca. 0,4%, og incidensen af akut vinkellukning er 20-25 pr. mio. indbyggere pr. år [1].

LÆGEMIDDELINDUCERET VINKELLUKNING

Det autonome nervesystem regulerer pupillens størrelse. Således kontrolleres iris' sfinktermuskel af det parasympatiske nervesystem og iris' dilatormuskel af det sympatiske nervesystem [5]. Op mod en tredjedel af alle tilfælde af akut vinkellukning skyldes bivirkninger til lægemidler og er oftest unilaterale [6]. Antikolinerge lægemidlers blokering af kolinerge (muskarine) receptorer og sympatomimetikas stimulation af alfa-adrenerge receptorer kan dilaterer pupillen, hvilket hos især prædisponerede personer kan lukke af for passagen af kammervæsken fra corpus ciliare til kammervinklen (Figur 1) [7].

Serotonergt virkende lægemidlers påvirkning af det intraokulære tryk er mere kompleks. Der er således flere forskellige typer serotonerge receptorer i øjet, hvoraf nogle virker hæmmende på produktionen af kammervæske, andre stimulerende. Ydermere har man identificeret 5-HT₇-receptorer i sphincter pupillae, som ved stimulation med serotonin relaxerer sfinkteren og giver mydriasis [8-10].

Langt de fleste psykofarmaka er ikke selektive og påvirker flere transmittersystemer. Dette medfører risiko for farmakodynamiske interaktioner ved behandling med flere psykofarmaka på trods af tilsyneladende forskellige virkningsmekanismer. **Tabel 1** viser psykofarmaka, der ifølge markedsføringsindehaveren er kontraindiceret til brug hos patienter med kendt risiko for lukketvinklet glaukom, samt psykofarmaka, der enten skal bruges med forsigtighed, eller hvor glaukom er listet som en bivirkning. Advarslerne afviger på nogle punkter fra det, vi har fundet i litteraturen.

TABEL 1 Markedsføringsindehaverens klassificering af psykofarmaka og forhøjet intraokulært tryk og lukketvinklet glaukom.

Psykofarmaka	Øget intraokulært tryk eller glaukom		Forsigtighed ved øget intraokulært tryk/ lukketvinklet glaukom + omhyggelig supervision	Kontraindiceret ved kendt risiko for lukketvinklet glaukom
	ingen omtale	nævnt som en sjælden ^a bivirkning		
<i>Antipsykotika</i>				
1.-generations	Pipamperon Zuclopenthixol Flupentixol Haloperidol	-	Melperon Pimozid Chlorprothixen	-
2.-generations	Aripiprazol Ziprasidon Brexipiprazol Lurasidon Sertindol Asenapin	Paliperidon Risperidon Cariprazin	Quetiapin Clozapin	Olanzapin
Antidepressiva	Agomelatin Bupropion MAO-hæmmere Mianserin	-	Tricykliske antidepressiva Vortioxetin Mirtazapin SSRI'er ^b Duloxetin Venlafaxin	-
Stemningsstabiliserende lægemidler	Lamotrigin Lithium Valproat	-		-
Angstdæmpende lægemidler	Diazepam Alprazolam	-		-
Melatoninreceptoragonister	Melatonin	-		-

MAO = monoaminoxidase; SSRI = selektiv serotoningenoptagshæmmer.

a) 0,01-0,1%, der skelnes ikke imellem de forskellige glaukomformer.

b) Der har været modstridende resultater vedr. risikoen for udvikling af lukketvinklet glaukom ved SSRI-behandling [9].

ANTIPSYKOTIKA

En mulig forklaring på sammenhængen mellem antipsykotika og glaukom er stoffernes antkolinerge egenskaber, som giver mydriasis. I flere studier har man undersøgt effekten af antipsykotika på det intraokulære tryk, men der er ikke publiceret studier, der beskriver antipsykotikaudløst glaukom [9].

Førstegenerationsantipsykotika synes at være mindre tilbøjelige til at påvirke det intraokulære tryk [10], mens andengenerationsantipsykotika kan bidrage til intraokulær trykvariation (Tabel 1).

ANTIDEPRESSIVA

Selektive serotoningenoptagshæmmere og serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere

Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI) har serotonerge og svage antikolinerge samt sympatomimetiske virkninger, som kan udløse mydriasis [10]. I en nyere gennemgang af litteraturen peges der dog på, at hverken SSRI eller SNRI øger risikoen for forhøjet intraokulært tryk og glaukom. Tværtimod synes det intraokulære tryk at falde ved langtidsbehandling [10, 11]. Der er dog publiceret enkelte kasuistikker, som viser en association mellem specifikke præparater (f.eks. citalopram) og glaukom [10], og man bør nok være opmærksom på risikopatienterne.

Serotoninmodulerende lægemidler

Det serotoninmodulerende antidepressivum vortioxetin har ikke været associeret med glaukom, men stoffet øger den synaptiske koncentration af serotonin ved bl.a. at hæmme serotoninens genoptagelse, hvorfor det teoretisk kan øge risikoen for akut vinkellukning.

Hæmmere af adrenerge receptorer

Der er publiceret en enkelt kasuistik om en association imellem mirtazapin og akut vinkellukning. I kasisstikken konkluderes det, at stoffets multiserotonerge receptoraffinitet formentlig kan øge risikoen for vinkellukning [12].

Noradrenalin og dopamingenoptagshæmmere

I ét studie blev der påvist en fordobling af risikoen for lukketvinklet glaukom hos patienter under 50 år, som fik bupropion (relativ risiko 1,98 (95% konfidens-interval; 1,02-3,84)) [13]. I et tværnsitsstudie med patienter over 40 år undersøgte man forholdet mellem selvrapporert glaukom og forbrug af bupropion i mindst et år. Overraskende var konklusionen, at brug af bupropion i mere end et år kan være forbundet med en lavere risiko for selvrapporert glaukom [10, 11]. En vigtig begrænsning af studiet er dog den manglende skelnen mellem lukketvinklet og åbenvinklet glaukom.

Melatoninagonister

Der er i litteraturen ikke fundet belæg for, at forhøjet intraokulært tryk og glaukom er bivirkninger ved behandling med agomelatin.

Tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva (TCA) har betydelige antikolinerge og serotonerge virkninger og kan udløse mydriasis og dermed blokering af trabekelværket samt paralyse af m. ciliaris (cycloplegi). Dette kan både give sløret syn pga. kompromitteret akkommodation og risiko for lukketvinklet glaukom [10]. Det er ikke muligt ud fra den nuværende evidens at kvantificere risikoen for udvikling af lukketvinklet glaukom ved TCA-behandling [9]. Ved ordination af TCA'er til patienter med øget risiko for vinkellukning bør man vælge præparater med den mindste antikolinerge virkninger, f.eks. nortriptylin.

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner forstærker effekten af γ -aminobutyrat (GABA), hvilket bl.a. har en muskelafslappende virkning. Derfor er benzodiazepiner mistænkt for at kunne hæmme sphincter pupillae, dilatere iris og derved aflukke kammervinklen. Brugen af benzodiazepiner bør derfor begrænses hos prædisponerede patienter [10].

Stemmingsstabiliserende præparater

Der er i litteraturen ikke fundet belæg for, at forhøjet intraokulært tryk eller glaukom er bivirkninger ved behandling med hverken lamotrigin, lithium eller valproat.

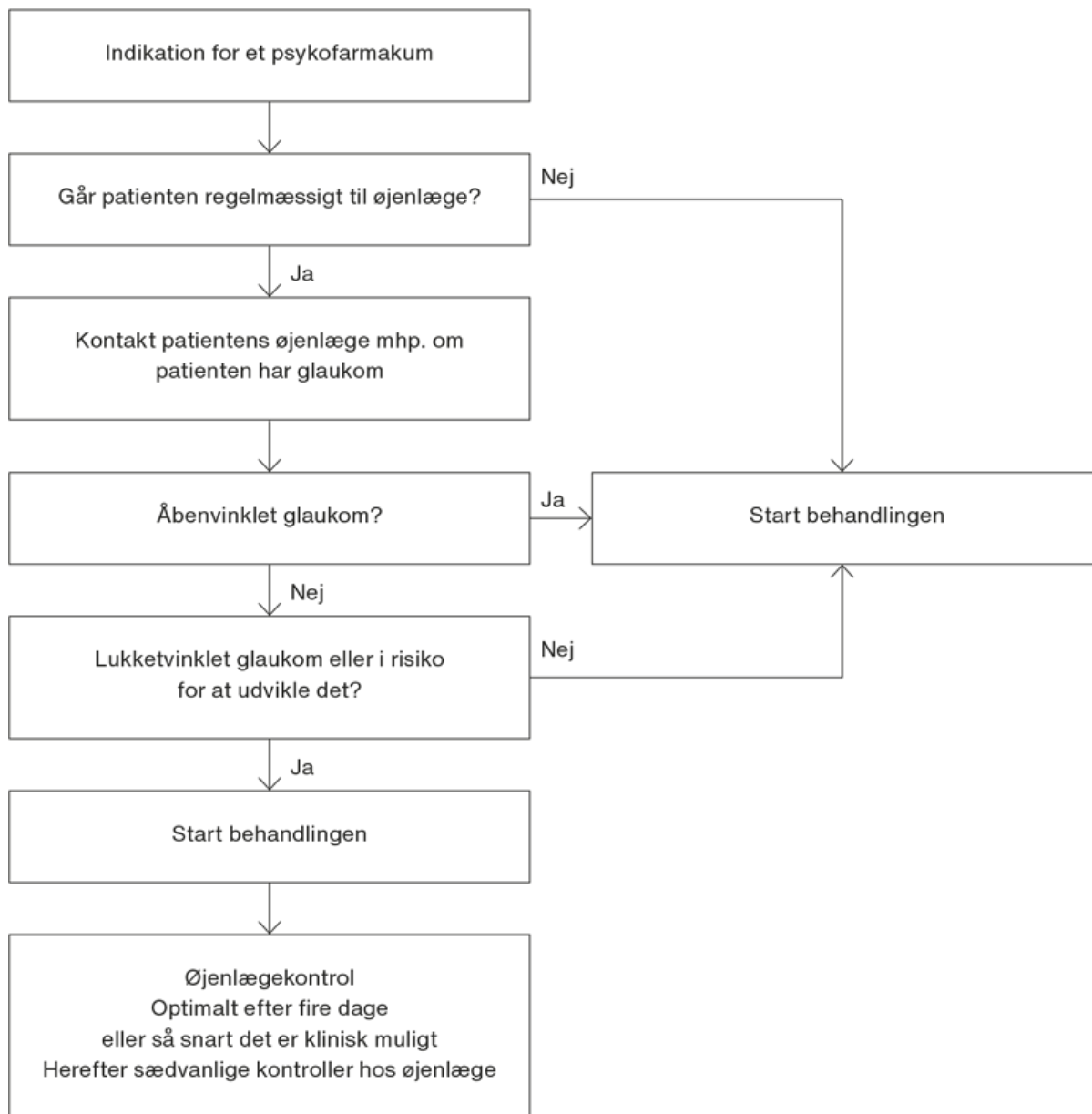
DOSISAFHÆNGIGHED

I litteraturen har vi ikke fundet, at forhøjet intraokulært tryk skulle være en dosisafhængig bivirkning ved klinisk anvendte doser. Mange andre bivirkninger til antikolinerge lægemidler er dog dosisafhængige, f.eks. mundtørhed og døsigthed [14], og næsten alle kardiovaskulære bivirkninger og bivirkninger i centralnervesystemet i forbindelse med behandling med sympatomimetika er dosisafhængige. For SSRI er det også påvist, at bivirkninger (f.eks. svedtendens og hypertension) har en tydelig dosis-respons-sammenhæng [15]. Det formodes derfor, at også vinkellukning er en dosisrelateret bivirkning med højere risiko ved højere dosering af lægemidlet.

KLINISK HÅNDBLING

Ved anamneseoptagelsen bør der spørges til eksisterende grøn stær (glaukom) og brug af glaukommidler. Hos patienter uden glaukom kan behandling med psykofarmaka uden videre påbegyndes. Patienterne ved ikke altid, om de har åbne eller snævre kammervinkler, men hvis de har glaukom eller går til øjenlægekontrol af ukendt årsag, bør øjenlægen kontaktes mhp. en øjenanamnese (**Figur 2**). Alt efter øjenanamesen vil kontrolforløbet hos øjenlægen, efter at psykofarmakologisk behandling er påbegyndt, være forskelligt. Kontrolforløbet bør indledes, så snart patientens kliniske tilstand tillader det.

FIGUR 2 Anvisning for påbegyndelse af psykofarmakabehandling til patienter med og uden glaukom.



Alle patienter bør informeres om, at der er en lille risiko for at udvikle grøn stær som bivirkning i forbindelse med deres psykofarmakologiske behandling. De bør også kende symptomerne og tegnene på akut vinkellukning (smerter, sløret syn, regnbuesyn, kvalme/opkastning, rødt øje, udvidet pupil) og vide, at de skal henvende sig akut til en øjenlægeklinik eller egen læge i dagtid eller skadestue/lægevagten aften/nat/weekend, hvis symptomerne skulle opstå.

KONKLUSION

Man skal være opmærksom på, om patienter, der har behov for psykofarmaka, også har risiko for at udvikle lukketvinklet glaukom. Den psykofarmakologiske behandling vil sjældent være kontraindiceret, men patienter

med forhøjet risiko bør følges hos en øjenlæge. Det er endnu uafklaret, om SSRI øger risikoen for lukketvinklet glaukom. TCA, benzodiazepiner og antipsykotika bør derimod bruges med forsigtighed hos disponerede patienter. Førstegenerationsantipsykotika påvirker muligvis det intraokulære tryk i mindre grad end andengenerationsantipsykotika.

Korrespondance Stig Ejdrup Andersen. E-mail: Seja@regionsjaelland.dk

Antaget 2. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. november 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03230141

SUMMARY

Psychotropic drugs for patients with glaucoma

Karin Povlsen, Kenneth Skov, Miriam Kolko, Daniella Bach-Holm & Stig Ejdrup Andersen

Ugeskr Læger 2023;185:V03230141

This review offers a summary of the current knowledge of psychotropic drugs and glaucoma. If exposed to psychotropic drugs, some patients may develop angle-closure glaucoma. Although rarely contraindicated, exposed predisposed and diagnosed patients should be followed-up by an ophthalmologist. It is still unclear if serotonin reuptake inhibitors increase the risk of angle-closure glaucoma. Tricyclic antidepressants and benzodiazepines should be used with caution in predisposed patients. The same applies to antipsychotic drugs, where first-generation antipsychotic drugs might have a smaller impact on the intraocular pressure than second-generation antipsychotic drugs.

REFERENCER

1. Telinius N, Tilma K, Kolko M et al. Vinkellukning og lukketvinklet glaukom. Ugeskr Læger. 2021;183:V04210343.
2. Lægemedelstyrelsen. Produktresuméer. <http://www.produktresume.dk> (8. okt 2022).
3. The European Medicines Agency. Summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (8. okt 2022).
4. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014;311(18):1901-11.
5. Raczak-Gutknecht J, Fr&ckowiak T, Nasal A, Kaliszan R. Mydriasis model in rats as a simple system to evaluate α 2-adrenergic activity of the imidazol(in)e compounds. Pharmacol Rep. 2013;65(2):305-312.
6. Jain NS, Ruan CW, Dhanji SR, Symes RJ. Psychotropic drug-induced glaucoma: a practical guide to diagnosis and management. CNS Drugs. 2021;35(3):283-289.
7. Ah-Kee EY, Egong E, Shafi A et al. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. Qatar Med J. 2015;(1):6.
8. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. CNS Drugs. 2010;24(6):501-26.
9. Costagliola C, Parmeggiani F, Sebastiani A. SSRIs and intraocular pressure modifications: evidence, therapeutic implications and possible mechanisms. CNS Drugs. 2004;18(8):475-484
10. Ciobanu AM, Dionisie V, Neagu C et al. Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma: a review of literature. J Clin Med. 2021;10(13):2947.
11. Constable PA, Al-Dasooqi D, Bruce R, Prem-Senthil M. A review of ocular complications associated with medications used for

- anxiety, depression, and stress. *Clin Optom (Auckl)*. 2022;24(14):13-25.
12. Kahraman N, Durmaz O, Durna MM. Mirtazapine-induced acute angle closure. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(6):539-40.
 13. Symes RJ, Etmnan M, Mikelberg FS. Risk of angle-closure glaucoma with bupropion and topiramate. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1187-9.
 14. Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit*. 2005;27(5):655-65.
 15. Safer DJ. Raising the Minimum Effective Dose of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants: Adverse Drug Events. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):483-91.