

Legemidler i praksis

Antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi

Innen behandling med antipsykotika blir hyperprolaktinemi i økende grad sett på som en undervurdert og alvorlig bivirkning. I en del tilfeller kan forhøyet prolaktinnivå utgjøres av en fraksjon kalt makroprolaktin som har liten eller ingen biologisk aktivitet. Gode data på forekomst av denne tilstanden ved antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi foreligger ikke. Ved antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi bør derfor inntil videre makroprolaktintesting gjennomføres før eventuelle medikamentjusteringer vurderes.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Erik Johnsen
erij@ihelse.net

Hugo A. Jørgensen
Bergen Mental Health Research Center
Institutt for klinisk medisin, seksjon psykiatri
Universitet i Bergen
og
Psykiatrisk divisjon, Sandviken
Haukeland Universitetssjukehus
5812 Bergen

Prolaktin er et polypeptidhormon som utskilles fra adenohypofysen, og sekresjonen er under innflytelse av en rekke både stimulerende og inhibitoriske faktorer (1). Hos mennesket fremmer prolaktin melkesekresjon og inhiberer effekten av gonadotropiner. I tillegg er flere hundre andre effekter av hormonet beskrevet hos mennesker og dyr (2). Både normalfysiologiske og patologiske forhold kan gi forhøyede prolaktinnivåer, og ramme 1 gir en oversikt over de vanligste differensialdiagnostiske muligheter ved hyperprolaktinemi. Av rammen fremgår at en rekke farmaka kan føre til prolaktinforhøyelse.

Prolaktin og antipsykotika

I den senere tid har antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi vært trukket frem som en undervurdert og alvorlig bivirkning. I nyere

litteratur peker man på at forhøyet prolaktinnivå kan medføre en rekke symptomer som gynekomasti, galaktoré, seksuell dysfunksjon og akne, og hos kvinner i tillegg hirsutisme, menstruasjonsforstyrrelser og infertilitet (3). Videre er redusert beintetthet, økt risiko for hjerte- og karsykdom og karsinogene effekter trukket frem som mulige langtidskomplikasjoner av hyperprolaktinemi (3, 4).

Under fysiologiske forhold utøver hypothalamus tonisk, inhibitorisk kontroll over prolaktinsekresjonen gjennom dopaminerge tuberoinfundibulære baner (5). Legemiddelgruppen antipsykotika er heterogen hva angår farmakologiske egenskaper, men alle preparatene hemmer i varierende grad dopaminerg aktivitet. Dopaminantagonisme i adenohypofysen er antatt hovedmekanisme for hyperprolaktinemi forårsaket av antipsykotiske legemidler. I henhold til internasjonal praksis inndeles antipsykotika i førstegenerasjonspreparater med sterk dopamin D2-reseptorantagonisme og annengenerasjons antipsykotika, som i tillegg til å være D2-antagonister, også blokkerer serotonin 5-HT₂-reseptorer. Aripiprazol regnes som et tredje generasjonsmiddel og skiller seg fra de øvrige ved å være en partiell agonist til D2-reseptoren.

Som gruppe har førstegenerasjonsantipsykotika større tendens til å forårsake prolaktinforhøyelse enn de øvrige preparatene. I en tverrsnittundersøkelse hadde 34 % av mennene og 75 % av kvinnene som brukte førstegenerasjonsmidler hyperprolaktinemi (6). I en annen tverrsnittstudie hadde 42 % av mennene og 66 % av kvinnene med schizofreni som brukte førstegenerasjonsmidler eller annengenerasjonspreparatet risperidon, hyperprolaktinemi (7). Det ble også påvist en dose-respons-sammenheng mellom antipsykotikadose og prolaktinnivå. Prolaktinstigningen er funnet ved lavere antipsykotikadoser hos kvinner enn hos menn (8). Annengenerasjons antipsykotika har svært varierende tilbøyelighet til å øke prolaktinnivået; blant disse synes klopazin og quetiapin ikke å øke plasmaprolaktin. Olanzapin og ziprasidon kan gi forbigående prolaktinstigning, mens risperidon har størst tendens til å gi hyperprolaktinemi (3, 4). Aripiprazol later ikke til å øke prolaktinnivåer (9).

Prolaktinforhøyelse med potensiell bivirkningsrisiko bør derfor medføre overveielser med hensyn til både valg av antipsykotikum, dose og oppfølging. Flere faktorer vil være avgjørende for valg av tiltak, og noen grenseverdi for når man skal intervensere synes vanskelig å sette. En nytte-ulempe-vur-

dering av aktuell antipsykotisk medikasjon, planlagt varighet av behandlingen samt risiko for tilbakefall forbundet med eventuelle medikamentendringer er alle momenter som vil influere på hvorledes patologiske prolaktinverdier håndteres. Aktuelle tiltak som foreslås av noen forfattere, kan være dosereduksjon, bytte til annet preparat med mindre tilbøyelighet til å forårsake prolaktinstigning, tillegg av en dopaminreseptoragonist eller tillegg av p-piller hos kvinner med symptomer på østrogenmangel (3). De tre første tiltakene øker imidlertid alle risikoen for tilbakefall av psykoselidelsen, og det er derfor viktig å være klar over at en forhøyet totalprolaktin i en del tilfeller ikke trenger å ha biologiske konsekvenser. Dette fenomenet er godt beskrevet i endokrinologiske og klinisk-kjemiske tidsskrifter, men savnes i den pågående diskusjonen i psykiatriske fora.

Makroprolaktinemi

Et aspekt som fortjener oppmerksomhet, er prolaktinets store strukturelle heterogenitet og at ulike molekulære varianter kan ha forskjellige biologiske effekter (10). En serummåling av totalprolaktin diskriminerer ikke mellom de ulike proteinfraksjonene. I normalt serum utgjør prolaktin med molekylmasse 23 kDa 85–95 % av totalprolaktin, mens et protein med molekylmasse 50 kDa utgjør mindre enn 10 %. I tillegg foreligger et større prolaktinkompleks med molekylmasse over 100 kDa i en liten, men variabel mengde (11). Sistnevnte betegnes ofte «big big prolaktin» eller makroprolaktin, og mye tyder på at det har liten eller ingen biologisk aktivitet in vivo på tross av biologisk aktivitet in vitro (12–14). Forskjellen forklares vanligvis med at molekylkompleksets størrelse forhindrer det fra å nå målorganer utenfor blodbanen.



Hovedbudskap

- Rutinemessig kontroll av serumprolaktin anbefales ved bruk av antipsykotika som kan gi hyperprolaktinemi
- I noen tilfeller kan prolaktinforhøyelse utgjøres av makroprolaktin med liten eller ingen biologisk aktivitet
- Ved funn av hyperprolaktinemi under antipsykotikabehandling bør inntil videre serumprøven også analyseres ved laboratorium som foretar underanalyse for makroprolaktin

Ramme 1**Vanlige årsaker til hyperprolaktinemi***Fysiologiske forhold*

- Svangerskap
- Amming
- Bryststimulering
- Søvn
- Stress
- Seksuell aktivitet

Patologiske forhold

- Hypotalamus-/hypofysestilskade (tumor, stråleskade, traume).
- Hypofysær hypersekresjon (prolaktinom, akromegali)
- Systemsykdom (kronisk nyresvikt, alvorlig leversykdom/chirrose)
- Ekstrahypofysære endokrine lidelser (hypothyreose)
- Brystveggskade (traume, tumor)

Medikamentutløst hypersekresjon

- Dopamin D2-reseptorantagonister (første- og noen annengenerasjons antipsykotika, metoklopramid)
- Antidepressiver (spesielt serotonerge preparater)
- Antihypertensiver (metyldopa, verapamil)
- Histamin H2-reseptorantagonister (cimetidin, ranitidin)
- Hormonpreparater (østrogen, antiandrogen)
- Andre (opioider, amfetamin)

Makroprolaktin elimineres saktere enn fritt prolaktin, hvilket kan føre til akkumulering (15). Ved noen tilfeller av hyperprolaktinemi kan makroprolaktin utgjøre forhøyelsen. Man betegner da tilstanden makroprolaktinemi. Forekomsten av makroprolaktinemi ved hyperprolaktinemi er i ulike undersøkelser funnet å variere fra 18–42 % (16). I en ny studie som omfattet blodprøver fra en endokrinologisk poliklinikk, hadde 2 089 sera forhøyede prolaktinverdier. Av disse kunne 22 % forklares av makroprolaktin (13). Man fant også kjønnsforskjell, ettersom bare 12 % av mennenes hyperprolaktinemi kunne forklares av makroprolaktin, sammenliknet med 24 % av kvinnenes. I praksis betyr dette konservativt anslått at hos så mange som to av ti pasienter med serologisk påvist hyperprolaktinemi, kan forhøyelsen utgjøres av en proteinfraksjon med liten eller ingen biologisk aktivitet. Flere forfattere påpeker derfor viktigheten av makroprolaktintesting (10, 12).

Om makroprolaktinemi kan være assosiert med en hvilken som helst årsak til hyperprolaktinemi, synes uavklart (17–21). For å undersøke en eventuell sammenheng mellom antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi og makroprolaktin, gjennomførte vi et litteratursøk i Embase og PubMed til og med uke

11 i 2005, der vi benyttet ulike kombinasjoner av søkeordene «macroprolactin/ macroprolactinemia/ macroprolactinaemia/ big big prolactin/ bigbig prolactin/ big big prolactinemia/ big big prolactinaemia AND hyperprolactinemia/ hyperprolactinaemia AND drugs/ pharmacotherapy/ antipsychotics/ neuroleptics». Vi fant 138 ulike artikler om makroprolaktin, men ingen som undersøkte fenomenet spesifikt i relasjon til antipsykotikabruk. Det synes derfor uavklart med hvilken prevalens makroprolaktinemi foreligger ved antipsykotikaindusert hyperprolaktinemi, og inntil videre må man støtte seg på forekomsttallene fra andre populasjoner.

Kliniske implikasjoner

Vi mener at serumprolaktin bør kontrolleres rutinemessig ved bruk av antipsykotika som kan gi hyperprolaktinemi. Dette kan forslagsvis gjennomføres når serumnivå av medikasjonen har nådd likevekt. Videre kontroller må individualiseres i forhold til doseendringer eller preparatbytte.

I vanlig klinisk praksis kan man i prinsippet tenke seg to ulike situasjoner hvor man finner forhøyet prolaktin i forbindelse med bruk av antipsykotika og der andre årsaker til forhøyelsen er utelukket. I den første situasjonen har pasienten også symptomer som kan relateres til forhøyet prolaktin. Man kan da mistenke en kausal sammenheng. Imidlertid er flere av de sentrale effektene knyttet til blant annet reproduksjon lite spesifikke og kan være forårsaket av helt andre forhold enn hyperprolaktinemi. Man bør derfor fraråde å endre en ellers godt fungerende medikasjon utelukkende på grunnlag av uspesifikke symptomer. Makroprolaktintesting vil her kunne gi verdifull tilleggsinformasjon om en eventuell sammenheng mellom hormonnivå og symptomer. I den andre situasjonen er forhøyet totalprolaktin påvist gjennom rutinemessig testing uten at pasienten opplever prolaktinrelaterte symptomer. Det later til å være store individuelle forskjeller med hensyn til hva som på kort sikt er symptomgivende prolaktinnivå (3). Om forhøyelsen utgjøres av biologisk aktivt hormon, er det likevel argumenter for å gjennomføre prolaktinsenkende tiltak for å unngå hormonelle langtidseffekter.

Både ved antatt symptomgivende og ved asymptomatisk prolaktinforhøyelse ved bruk av antipsykotika bør derfor en differensiering foretas mellom hyperprolaktinemi og makroprolaktinemi før man vurderer justering av medikasjon. Måling av makroprolaktin utføres ikke i dag ved alle hormonlaboratorier i Norge. Konsekvensen kan bli at pasienter feildagnostiseres og at unøvendige tiltak iverksettes. En ellers effektiv og godt tolerert antipsykotisk medikasjon kan bli byttet til annet preparat på sviktende grunnlag. Dette vil øke risikoen for tilbakefall av psykoselidelsen og også forlenge kostbar behandlingstid i sykehus i forbindelse med et medikamentskifte.

Manuskriptet ble godkjent 18.8. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Hugo A. Jørgensen har mottatt honorar fra flere legemiddelfirmaer for møteledelse og foredrag. Erik Johnsen har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Ganong WF. Review of medical physiology. 15. utg. London: Appleton & Lange, 1991: 397–9.
2. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225–68.
3. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64: 2291–314.
4. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 163–73.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Neuroleptic drugs. I: Pharmacology. 3. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995: 567–75.
6. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *BMJ* 2002; 181: 49–55.
7. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55–68.
8. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 317–24.
9. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004578.
10. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354–69.
11. Suliman AM, Smith TP, Gibney J et al. Frequent misdiagnosis and management of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: Application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504–9.
12. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin Chem* 2003; 49: 1434–6.
13. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3927–32.
14. Valdermarsson S. Makroprolaktinemi. Risk för felaktig utredning och behandling ved hyperprolaktinemi. *Läkartidningen* 2004; 101: 458–65.
15. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: Bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3107–10.
16. Schlechte JA. The macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5408–9.
17. Valette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 581–8.
18. Mounier C, Trouillas J, Claustrat B et al. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Hum Reprod* 2003; 18: 853–7.
19. De Schepperer J, Schiettecatte J, Velkeniers B et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 201–7.
20. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586–90.
21. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T et al. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438–45.