Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på debattplats!
Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se

Neuroleptikainducerad hyperprolaktinemi

Är höga prolaktinnivåer och gynekomasti övergående biverkningar till risperidon (Risperdal) även om behandlingen fortsätter? Är risken lika stor för alla neuroleptika eller kan byte till quetiapin (Seroquel) vara lämpligt?

Frågan gäller en man i 30-årsåldern som behandlats med T Risperdal, 6–8 mg/dygn sedan flera år. Problem med gynekomasti började för några år sedan. S-prolaktin är 32 µg/ml (ref 3–17 µg/ml) och han utreds även för misstänkt SIADH.

ERIK SPARVE/YLVA BÖTTIGER,
Karolic (Stockholm), september 2006
Drugline nr 23040

Mekanismen för neuroleptikainducerad hyperprolaktinemi antas vara antagonism av D2-receptorer på laktotrofa celler i hypofysens framlob. Dopamin hämmar sekretionen av prolaktin från dessa celler [1], och det är en dosberoende biverkning [2]. Både risperidon och quetiapin är atypiska neuroleptika. Risperidon är en antagonist till dopaminerga D2-receptorer och till serotonerga 5-HT2-receptorer. Den antipsykotiska effekten av D2-antagonism moduleras av serotoninsystemet [3]. Quetiapin är en antagonist till dopaminerga D2-receptorer, serotonerga 5-HT2-receptorer och till dopaminerga D1-receptorer. Båda substanserna är även antagonister till flera andra receptorer [3, 4]. Med tanke på mekanismen är det framförallt klassiska antipsykotiska läkemedel som förväntas orsaka hyperprolaktinemi. Man har dock funnit att risperidon orsakar hyperprolaktinemi och relaterade symtom i minst samma utsträckning som haloperidol, möjligen på grund av en bidragande effekt av den aktiva metaboliten 9-hydroxirisperidon [5]. Den nivå av hyperprolaktinemi som orsakas av neuroleptika är vanligen lägre än när orsaken är ett prolaktinom [1]. Andra orsaker till den ökade prolaktinnivån är möjliga, men den måttligt förhöjda nivån i det aktuella fallet är förenlig med en neuroleptikabiverkning. Neuroleptikainducerad hyperprolaktinemi kan, trots att den är måttlig, orsaka flera symtom, såsom sexuella störningar, infertilitet, galaktorré, gynekomasti och på sikt även osteoporos och kardiovaskulär sjukdom [5]. Längre tids gynekomasti kan bli bestående på grund av fibros [6].

I tidigare dokument i databasen Drugline har klozapin och olanzapin föreslagits som alternativ när hyperprolaktinemi uppkommer vid behandling med risperidon [7, 8]. Beträffande quetiapin finns mindre dokumentation. Några fall av förhöjda prolaktinnivåer under behandling med quetiapin hittades 2004 när ett fall rapporterades till regionala biverkningsenheten och till Karolic. Då konkluderades att quetiapin vanligen inte orsakar hyperprolaktinemi [9]. Vid en uppdaterad sökning påträffades en ny studie av hyperprolaktinemi som biverkning till risperidon och quetiapin. Patienterna var pojkar med en medelålder av 13 år. Ett dossamband mellan quetiapin och förhöjda prolaktinnivåer hittades (p=0,008). Studien gjordes utan att prolaktinnivåerna mättes innan behandlingen påbörjades, men 4 av de 20 pojkarna som behandlades med quetiapin i minst 6 veckor innan blodprov togs hade nivåer över den övre normalgränsen. Ett dossamband hittades även mellan risperidonbehandling och förhöjda prolaktinnivåer (p=0,002). Några av pojkarna hade förhöjda nivåer två år efter det att behandlingen påbörjades, vilket antyder att denna effekt inte alltid är snabbt övergående [1]. Behandling med tillägg av bromokriptin har föreslagits, men det finns en risk att psykossjukdomen då förvärras [10].

Vad gäller SIADH är det inte klart huruvida det kan vara en biverkning till risperidon, eftersom det har rapporterats oftare även bland schizofrena patienter som inte tar neuroleptika än bland normalbefolkningen [11]. En uppdaterad sökning om denna biverkning för risperidon, quetiapin, olanzapin och klozapin gav ingen ny information.

Sammanfattningsvis finns det dokumentation om att risken för hyperprolaktinemi är ökad vid behandling med risperidon samt att denna biverkning är dosberoende och troligen inte alltid är övergående om behandlingen fortsätter med oförändrad dos och utan tillägg av en dopaminagonist. Gynekomasti under en längre tid kan bli bestående även om orsaken elimineras. Risken för hyperprolaktinemi med quetiapin är troligen mindre, men det finns generellt mindre data om detta läkemedel. Om det är kliniskt lämpligt så är ett byte rationellt med avseende på hyperprolaktinemin. Klozapin är annars det atypiska neuroleptikum som är bäst dokumenterat avseende en låg risk för hyperprolaktinemi.

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu

REFERENSER

1. Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJ. Elevated prolactin levels in male youths treated with risperidone and quetiapine. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005;15(6):893-900.
2. Barnes TRE, editor. Antipsychotic drugs and their side-effects. London: Academic Press; 1993 s. 22-3, 29.
3. Risperdal. Produktresumé. Janssen-Cilag AB (citerad 2006-09-29).
4. Seroquel. Produktresumé. Astra-Zeneca AB (citerad 2006-09-29).
5. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 2005;66(6):761-7.
6. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen P (eds). Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998 s. 885.
7. Drugline nr 20194 (år 2003).
8. Drugline nr 17356 (år 2000).
9. Drugline nr 21487 (år 2004).
10. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. J Psychiatr Pract. 2003;9(5):344-53.
11. Drugline nr 15594 (år 1998).