



# Sommertillæg Prolaktin

Psykiatriens Medicinrådgivning støder af og til på spørgsmål fra læger vedrørende patienter, der har fået målt en forhøjet prolaktinværdi. I anledning af sommeren har vi valgt at lave en længere udgave af vores nyhedsbrev for at kunne få plads til at beskrive forskellige aspekter omkring prolaktin.

## Prolaktin

Prolaktin er et hormon, som fremmer mælkeproduktionen. Det frigives fra hypofysen, og høje koncentrationer hæmmer de reproduktive funktioner. Dette forekommer, da prolaktin har en direkte suppressiv effekt på sekretion af GnRH, som videre hæmmer af frigørelse af FSH og LH, som igen fører til lavere niveauer af kønshormonerne østrogen og testosteron<sup>1,3,2</sup>.

Prolaktin frigives i ca. 10 pulser i løbet af et døgn<sup>4</sup>. Søvn har indflydelse på prolaktinniveauet og den største sekretion sker under REM-søvn, som typisk topper mellem kl. 4 og kl. 6 om morgenen. Serotonin spiller også ind på frigørelsen af prolaktin og er formentlig den største stimulationsfaktor for prolaktinfrigørelse under søvn<sup>1,5,2</sup>. Prolaktinniveauet varierer blandt individer og der er også døgnvariation, med laveste serumværdi omkring middag<sup>3,5</sup>. Halveringstiden for cirkulerende prolaktin er 20-50 min, hvilket betyder, at det efter ca. 5 timer er nedbrudt<sup>2</sup>.

En stigning i prolaktinniveau kan ses hurtigt efter fødeindtagelse, motion og sex og efter stresspåvirkning, følelsesmæssigt eller fysisk, fx ved blodprøvetagning<sup>1</sup>. Sidstnævnte kan føre til en 2-3-dobling i serumniveauet, men vil fortage sig til baseline i løbet af få timer. Der er en tilnærmelsesvis proportionel sammenhæng mellem intensitet af fysisk aktivitet og øgning i serum-prolaktin. For særlig intens motion er det muligt, at stigningen i prolaktin først viser sig efter endt aktivitet<sup>6</sup>. Der kan også være en protraheret stigning, på 2-3 gange niveau, om natten efter dagtidstræning<sup>6</sup>.



Referenceværdier:	
Kvinder	89-468 mU/L 2,4-22,1 µg/L
Mænd	73-411 mU/L 3,4-19,4 µg/L

Standardværdierne er for kvinder mellem 0-25 µg/L (0-530 mIU/L) og for mænd 0-25 µg/L (0-424 mIU/L)<sup>7</sup>. Hos gravide kvinder kan der ses højere værdier op til 200-300 µg/L og for postmenopausale kvinder falder niveauet generelt<sup>2</sup>. Hos premenopausale kvinder er der desuden variation henover menstruationscyklus, hvor niveauerne er højere i den anden halvdel af cyklus<sup>1</sup>.

Omregningsfaktor fra µg til mU er 21,2<sup>8,10</sup>  
Desuden er 1 µg/L = 1 ng/mL



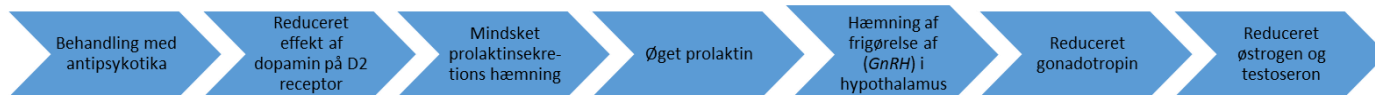
Frigørelse af prolaktin afhænger af fysiologiske, farmakologiske eller patologiske påvirkninger<sup>1,2,9,10</sup>. I boksen er eksempler på sådanne årsager.

Fysiologiske	Farmakologiske	Patologiske
Graviditet	Antipsykotika	Hypofyse-relaterede sygdomme
Amning	Antiemetika	Polycystisk ovarie syndrom
Stress	(metoclopramid/domperidon)	Kronisk nyreinsufficiens
Søvn	Antidepressiva	Hypothyroidisme
Motion	Hormoner (østrogen)	
Sex	Opioider	
Fødeindtag	Verapamil	

### Sammenhæng mellem prolaktin, dopamin og antipsykotika

Prolaktin er underlagt inhibitorisk påvirkning fra dopamin, som produceres i hypothalamus<sup>1</sup>. Dopamin er den primære fysiologiske prolaktin-inhiberende faktor, som under normale omstændigheder udøver en suppressiv effekt på prolaktinfrigørelsen via en binding til D2-receptorerne<sup>9</sup>. Ved behandling med dopaminantagonister (antipsykotika) som blokerer dopaminreceptoren (D2), forhindres den normale dopaminbinding på receptorerne og prolaktinniveauet kan derfor stige.

Overordnede mekanisme ved antipsykotika-induceret hyperprolaktinæmi:



Allerede i timerne umiddelbart efter indtagelse af et lægemiddel, som kan inducere prolaktinstigning, vil der kunne ses en stigning i prolaktin, som peaker indenfor 1-2 måneder<sup>1</sup>.

Der er variation i, hvor meget de forskellige antipsykotika er tilbøjelige til at give prolaktinstigning. Det kan påvises at alle antipsykotika påvirker prolaktinniveauet, men der er nogle, som ofte øger det til over referenceværdierne<sup>1,7</sup>.

De præparater som binder stærkt til D2-receptoren, kan have betydelig påvirkning på prolaktin<sup>1,11</sup>. For nogle præparater er det nævnt, at påvirkningen af prolaktin er en midlertidig bivirkning, som normaliseres uden ændringer i medicinen i løbet af 6 måneder<sup>12</sup>.

Foruden førstegenerations antipsykotika (FGA) kan især risperidon, paliperidon og amisulprid give prolaktinstigning. Der er tale om en dosisafhængig effekt, men for visse præparater kan selv lavere doser give udslag<sup>1</sup>.

Påvirkningen af prolaktinstigningen er forbundet med de doser, hvor der også er terapeutisk respons<sup>7</sup>. Det er foreslået, at receptorokkupans på >50% er udløsende for prolaktinstigning, hvilket er mindre, end hvad der kræves for at opnå antipsykotisk effekt<sup>1</sup>.

Aripiprazol er vist at kunne sænke prolaktinniveauet, formentlig fordi aripiprazol er en partiel dopamin agonist. Men der kan også forekomme hyperprolaktinæmi specielt ved høje doser aripiprazol<sup>1</sup>.





Herunder i boks: Antipsykotika og risiko for prolaktinstigning<sup>7</sup>

Hvor der findes oplysninger om hyppigheden af betydelig prolaktinstigning, er dette anført<sup>2</sup>

Antipsykotika i høj grad er forbundet med prolaktinstigning	Antipsykotika forbundet med prolaktinstigning	Antipsykotika kun i sjælden grad er forbundet med prolaktinstigning
Amisulprid (Solian) Sulpirid (Dogmatil) Risperidon (Risperdal)* Paliperidon (Invega)* Førstegenerations antipsykotika (FGA), fx: -haloperidol (Serenase)* -zuclopendixol (Cisordinol) -perphenazin (Trilafon)* -flupenthixol (Fluanxol)	Lurasidon (Latuda) Olanzapin (Zyprexa)** Ziprasidon (Zeldox)**	Aripiprazol (Abilify) Asenapin (Sycrest) Brexiprazol Cariprazin Clozapin (Leponex) Quetiapin (Seroquel)

\* Frekvens: >50%

\*\* <25%

## Hyperprolaktinæmi

Hyperprolaktinæmi defineres som en forhøjet serumværdi af cirkulerende prolaktin, som er vedvarende højere end referencegrænsen. En forhøjet værdi skal verificeres ved mindst to målinger, som bør tages under de omstændigheder, som er beskrevet i boksen<sup>1,8</sup>

Hvis der er tale om let øget prolaktin niveau (20-40µg/L), bør prøven gentages, og mulige parametre der kan påvirke resultatet så vidt muligt elimineres. Blandt patienter i antipsykotisk behandling ses hyperprolaktinæmi hos 44-75% af kvinder og 23-72% af mænd<sup>1</sup>.

### Prøve for prolaktin bør tages:

- Mindst 1,5 timer, gerne 2-3 timer efter opvågning, helst forudgået af stabil nattesøvn
- Uden forudgående stress – motion – andet
- Fastende eller mindst 1 time efter indtagelse af mad
- Morgendosis medicin bør udsættes til efter blodprøvetagning



Hvis der er mistanke om lægemiddeludløst hyperprolaktinæmi, kan dette undersøges ved at gentage prolaktin-målingen, når patienten er ude af behandlingen, f.eks. ved en medicinpause. Varigheden af pausen vil afhænge af lægemidlets halveringstid, men som en tommelfingerregel anbefales 3 dages pause. Hvis der er tale om lægemiddeludløst hyperprolaktinæmi vil der kunne observeres en markant reduktion i prolaktinniveauet<sup>1,8,10,13</sup>. Dette vil dog sjældent være hensigtsmæssigt i psykiatrisk praksis, hvor seponering af en behandling kan føre til tilbagefald.

Det målte niveau kan også være en indikator for, om der er tale om lægemiddeludløst hyperprolaktinæmi, idet let forhøjede værdier (under 95µg/L ~ ca. 2000 mIU/L) taler for dette<sup>13</sup>. Ved markant højere værdier (>4000mIU/L) kan det være rimeligt at mistænke en tumor i hypofysen, oftest et prolaktinom<sup>1,4</sup>.

## Micro- og macroprolaktinæmi

Høje prolaktinniveauer hvor patienten er asymptomatisk kan også skyldes tilstedeværelsen af macroprolaktin som er en variant af større prolaktin molekyler (større molekyler vægt).

Makroprolaktin, er uden eller kun med lille biologisk aktivitet, men den kan give målingsresultater som fejlagtigt kan tolkes som værende forhøjet<sup>2,8,10</sup>. De fleste laboratorier tester automatisk for forekomst af makroprolaktin, således at denne fejlkilde kan udelukkes<sup>1,8</sup>.

## Symptomer og konsekvenser relateret til hyperprolaktinæmi

Nogle patienter kan have et øget prolaktinniveau uden umiddelbart at have symptomer. For disse patienter er det ikke muligt at sige noget om en cut-off-værdi, hvor der er tale om en behandlingskrævende hyperprolaktinæmi eller ej. Dette vil afhænge af patientens risici for langsigtede konsekvenser<sup>1</sup>.

Grad af hyperprolaktinæmi	Prolaktin referencespænd mIU/L	Symptomer
Mild	<1000	Nedsat libido Sub-/infertilitet
Moderat	1000-2000	Oligomenorre Amenorré
Svær	>2000	Hypogonadisme Gynækomasti Galaktorré

Bivirkningerne som følge af hyperprolaktinæmi spænder fra menstruationsforstyrrelser og seksuel dysfunktion til ømhed i brystvæv, mælkeflåd og brystudvikling hos mænd(I).

Disse bivirkninger er ikke på samme måde som fx vægtøgning umiddelbart at observere hos patienten. Mange patienter kan være utilbøjelige til selv at fremtale seksuelle bivirkninger fordi emnet er ømtåleligt og tabubelagt, både for patient og behandler. Det er derfor af stor betydning at klinikerer spørger ind til specifikke symptomer på seksuelle bivirkninger som kan være udløst af hyperprolaktinæmi<sup>1</sup>.

Bivirkninger som følge af forhøjede prolaktin niveauer	
Kvinder	Menstruationsforstyrrelser Galaktorré Nedsat libido Osteopeni Hirsutisme
Mænd	Nedsat libido Nedsat erekttilfunktion Gynækomasti Reduceret muskelmasse Osteopeni



Det er beskrevet, at op til 30% af tilfælde med medicinsvigt kan tilskrives bivirkninger relateret til hyperprolaktinæmi<sup>11</sup>. De seksuelle problemer forårsaget af hyperprolaktinæmi er beskrevet fra patientens side, at være værre og fylde mere end for eksempel akatisi<sup>3</sup>.

Forslag til hvad der kan spørges til ved seksuelle forstyrrelser.

### Nedsat seksuallyst

Reduktion af patientens lyst til seksuelt samvær.

- Ingen eller tvivlsom reduktion af seksuallysten
- Let reduceret lyst til seksuelt samvær, men ikke så meget at det generer patienten
- Klar nedsættelse af patientens lyst og interesse for seksuelt samvær, samt at dette er blevet et problem for patienten
- Lysten og interessen er så reduceret, at seksuelt samvær er betydeligt nedsat eller helt ophørt.

Fra skema som benyttes ved compliancesamtaler bl.a. i lokalpsykiatrien i Odense.

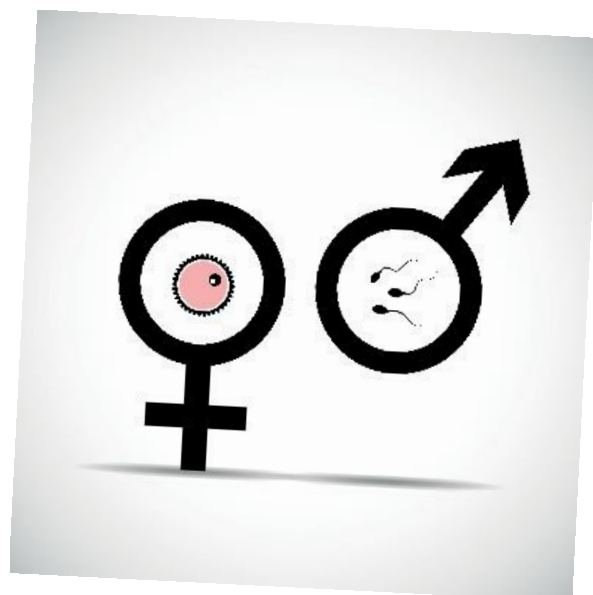
I forhold til hvad og hvordan der kan spørges til seksuelle forstyrrelser kan ASEX spørgeskema benyttes. Her kan patienten svare med graduerede svar fra ekstremt til ingen på spørgsmål omkring seksuel drift, ophidselse, fysisk ophidselse, orgasme og tilfredsstillelse. Kan findes [her](#)

I forhold til senpåvirkninger er det primært de reducerede østrogen- og testosteronniveauer, som er afgørende. Senpåvirkninger omfatter infertilitet, osteoporose og muligvis brystkræft, om end dette er meget omdiskuteret<sup>1,3,10</sup>, ikke mindst fordi livsstilsfaktorer som alkohol og rygning i væsentlig grad påvirker patientens risiko for brystkræft.

Rutinemæssig monitoring af prolaktinniveau hos asymptomatiske patienter anbefales ikke, men da en enkelt dosering af et antipsykotisk lægemiddel kan give betydende prolaktinstigning, kan det være af anvendelighed at have en baselineværdi for patienten til sammenligning senere<sup>1</sup>.

Det anbefales at undgå at behandle med præparater som kan give prolaktinstigning til bl.a.<sup>1,7</sup>:

- Patienter med osteoporose
- Patienter med tidligere hormon-afhængig brystkræft





## Håndtering af hyperprolaktinæmi

Såfremt patienten ikke har symptomer, bør behandleren informere om risikoen for langsigtede følger, så patienten på et oplyst grundlag kan medinddrages i beslutningen om fremtidig behandling. Det vil sjældent være relevant at ændre på den tilgrundliggende behandling, men patienterne kan i stedet følges fokus på eventuel udvikling af bivirkninger relateret til det forhøjede prolaktinniveau<sup>1,13</sup>.

For patienter, som har en klinisk betydende hyperprolaktinæmi, er mulighederne dosisreduktion eller præparatskift. Skift til et andet præparat med mindre risiko for prolaktinstigning vil oftere føre til bedret effekt på prolaktinniveauet, hvorimod dosisreduktion ofte er forbundet med tilbagefald af den psykiske sygdom. Normalisering af prolaktinniveauet efter skift kan ses i løbet af et par uger<sup>1</sup>.



Tillæg af lavdosis aripiprazol er også en mulighed, hvis dosisreduktion og præparatskift ikke har haft tilstrækkelig effekt eller ikke er muligt. Aripiprazol kan i nogle tilfælde normalisere et forhøjet prolaktinniveau og kan derfor anvendes som tillægsbehandling, hvor et skift er forbundet med risiko for forværring af sygdom<sup>12</sup>. Hos op til 79% vil tillæg af 5 mg aripiprazol kunne føre til normaliserede prolaktinniveauer inden for ca. 3 måneder<sup>1</sup>. Hvis der ikke er effekt (normalisering af prolaktinniveauet) efter 4 ugers behandling, bør aripiprazol seponeres<sup>12</sup>. Hvis behandlingen har den ønskede effekt, bør det overvejes, om aripiprazol kan være effektivt som behandling i monoterapi. Hvis dette ikke er tilfældet, kan den tosporede behandling fortsættes under hensyntagen til andre de risici forbundet med antipsykotisk polyfarmaci<sup>7</sup>. Det anbefales at der argumenteres herfor i journalen.

Hos patienter med mild og asymptomatisk hyperprolaktinæmi kræves sjældent ændringer i behandlingen. Her er jævnlig monitorering af symptomer tilstrækkeligt<sup>1,10</sup>.

I de tilfælde, hvor ændringer i den antipsykotiske behandling ikke er mulig eller tillæg med aripiprazol ikke har den ønskede effekt, kan der tillægges dopaminagonister, for eksempel cabergolin. Da disse er forbundet med uønskede bivirkninger som fx forværring af psykose, bør behandlingen iværksættes i tæt samarbejde mellem psykiatri og endokrinologi<sup>1,12</sup>.

### Håndtering af hyperprolaktinæmi<sup>12</sup>

Fortløbende monitorering af tilkomst af bivirkninger, hvis patienten er asymptomatisk. Information til patienten om langtidskonsekvenser.

Ved symptomer kan følgende overvejes:

- Dosisreduktion eller seponering af antipsykotikum
- Skift til andet præparat med mindre tendens til udvikling af hyperprolaktinæmi
- Hvis ovenstående ikke er muligt, kan tillægsbehandling med lavdosis aripiprazol overvejes.
- Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, kan behandling med dopaminagonister, f.eks. cabergolin, overvejes efter konference med endokrinolog.



## Kilder prolaktin:

1. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Gupta S., Lakshmanan D., Khastgir U., Nair R. BJPsych Advances (2017), vol 23, 278-286
2. Stress-Induced Hyperprolaktinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. Levine S., Muneyyirci-Delale. Obstetrics and Gynecology International. Vol. 2018. 3. december 2018. 6 sider.
3. Clinical Implications of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia in Patients With Schizophrenia Spectrum or Bipolar Spectrum Disorders. Byerly M., Suppes T., Tran Q., Baker R. Journal of Clinical Psychopharmacology. Vol 27, Nr. 5, december 2007 s. 639-661
4. The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Level: A Comprehensive Review. Peuskens J., Pani I., Detraux J., De Hert M. CNS Drugs (2014) 28:421-453
5. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. Freeman M.E., Kanyicska L., Nagy G. Physiol Rev 80: 1523-1631, 2000
6. The thyroid axis, prolactin, and exercise in humans. Hackney A., Saeidi A., Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2019 Dec; 9:45-50
7. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry, Taylor D., Barnes T., Young A., 13<sup>th</sup> edition 2019.
8. National Behandlingsvejledning. Hyperprolaktinæmi. Dansk Endokrinologisk Selskab. Revideret 2019
9. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management. Mah P.M., Webstar J. Seminars in reproductive medicine. 2002; 20(4):365-374
10. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., Kleinberg D., Montori V., Schlechte J., Wass J. J Clin Endocrinol Metab. Februar 2011, 96 (2):273-288
11. Adjunct Aripiprazol Improves Prolactin and Prolactin-Related Side Effects in Premenopausal Women with Psychosis: Results from the DAAMSEL Clinical Trial. Kelly D., Powell M., Wehring H., Sayer M., Hackman A., Buchanan R., Nichols R., Adams H., Richardson C., Vyas G. J Clin Psychopharmacol. 2018 August; 38 (4): 317-326
12. Guidance on the Treatment of Antipsychotic Induced Hyperprolactinaemia in Adults. Tomova N., Whale R., Caldwell G., Version 1. April 2016, NHS Sussex Partnership
13. Guidelines for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. Miyamoto B., Galecki M., Francois D. Psychiatr Ann. 2015;45(5):266-272