

Arzneimitteltherapie

Gynäkologische Endokrinologie 2009 · 7:171–182
DOI 10.1007/s10304-009-0316-7
Online publiziert: 28. August 2009
© Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
O. Ortmann, Regensburg

A. Riecher-Rössler¹ · C. Schmid² · S. Bleuer³ · M. Birkhäuser⁴

¹ Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Basel

² Departement Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, UniversitätsSpital Zürich

³ Gesundheits- und Fürsorgedirektor des Kantons Bern

⁴ Abteilung für Gynaekologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Inselspital, Bern

Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika: Pathophysiologische Grundlagen, klinische Bedeutung und praktisches Vorgehen

Insbesondere „klassische“ Antipsychotika führen neben anderen direkt bedingten Nebenwirkungen zu einer Hyperprolaktinämie, die wiederum einen Hypogonadismus induzieren kann. Die Folgen davon können bei der Frau Zyklusstörungen bis zur Amenorrhö, Infertilität, bei beiden Geschlechtern sexuelle Dysfunktion und Osteoporose sein. Diese interdisziplinäre Stellungnahme fasst Pathophysiologie, Klinik, Abklärung, Therapie und Management der antipsychotika-induzierten Hyperprolaktinämie zusammen. Unter Umständen lohnt sich ein Wechsel von einem traditionellen auf ein „prolaktin-neutrales“ Antipsychotikum.

Zur Behandlung psychotischer Symptomatik stehen inzwischen zahlreiche Antipsychotika zur Verfügung, die sich neben ihrer unterschiedlichen Wirksamkeit v. a. in ihrem Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Der Kliniker lässt sich bei seinen Überlegungen, auf welches Antipsychotikum er einen Patienten einstellen soll, denn auch zunehmend durch das Ne-

benwirkungsprofil der jeweiligen Substanz leiten. Herkömmliche typische Neuroleptika werden u. a. wegen der häufig ausgeprägten extrapyramidalen motorischen Nebenwirkungen nicht mehr gerne eingesetzt. Aber auch unter den neueren, so genannten atypischen Antipsychotika gibt es unerwünschte Wirkungen, welche die Indikation bei bestimmten Patientengruppen einschränken, wie etwa das oft erhöhte Risiko für Übergewicht und Diabetes.

In neuerer Zeit wird neben dieser direkten metabolischen Problematik insbesondere auch die unerwünschte Wirkung der Prolaktinerhöhung diskutiert [21, 25, 27, 28, 31, 56, 73 - 75]. Heute überwiegt die Meinung, dass für die meisten klinischen Nebenwirkungen nicht die Hyperprolaktinämie selbst, sondern die dadurch bedingte Hemmung der Gonadenachse verantwortlich ist. Eine Hyperprolaktinämie kann offensichtlich bei allen herkömmlichen typischen Neuroleptika, aber auch bei einigen atypischen Antipsychotika der sog. 2. Generation auftreten, insbesondere bei Amisulpirid, aber auch bei Risperidon, Ziprasidon und vorübergehend auch bei Olanzapin (Übersicht bei [47]). Neben den klassischen Symptomen einer Hyperprolaktinämie wie Galaktorrhö und u. U. Brustvergrößerung werden zahlreiche unerwünschte Folgen der Hyperprolaktinämie-induzierten Hemmung der hypothalamohypophysgonadalen Achse [40, 85] disku-

tiert. Bei Frauen sind dies v. a. Zyklusstörungen bis zu Amenorrhö, bei Männern erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen sowie Störungen der Spermatogenese. Bei beiden Geschlechtern finden sich Libidoverlust, Orgasmusstörungen, Infertilität, emotionale Labilität und Depression. Als Langzeitfolgen gelten Osteopenie und Osteoporose und fraglich eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Trotz ungenügender Datenlage wird immer wieder ein möglicherweise erhöhtes Mammakarzinomrisiko zitiert. Die meisten dieser unerwünschten klinischen Veränderungen – mit Ausnahme der Galaktorrhö und allenfalls der Brustvergrößerung – sind dabei nicht eine direkte Auswirkung der erhöhten Prolaktinsekretion, sondern eine Folge des durch die Hyperprolaktinämie induzierten zentralen Hypogonadismus.

Klinisch stellt sich allerdings die Frage, wie häufig eine Hyperprolaktinämie tatsächlich zu relevanten Symptomen führt – sei es kurzfristig oder langfristig. Leider fehlen entsprechende Studien, um eine Antwort zu geben.

Neben der Hyperprolaktinämie selbst spielen bei den unerwünschten Nebenwirkungen oft auch andere Faktoren mit, wie z. B. ein familiär erhöhtes Osteoporoserisiko. Ferner ist umstritten, ob und inwiefern auch eine asymptomatische Hyperprolaktinämie Konsequenzen haben kann. Schließlich ist unklar, inwiefern die bei Psy-

Dieser Beitrag wurde in modifizierter Form publiziert in: Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S et al. (2009) Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. Konsensuspapier einer interdisziplinären Expertengruppe. Neuropsychiatrie, 23: 71-83

chosepatienten beobachtete Hyperprolaktinämie tatsächlich immer und ausschließlich eine Folge der antipsychotischen Behandlung ist und inwieweit sie auf andere Ursachen zurückgehen kann, wie z. B. auf eine chronische, durch die Krankheit selbst induzierte Stresssituation.

Die zentrale Frage bleibt aber für den Kliniker, welches Vorgehen bei einer Hyperprolaktinämie gewählt werden soll:

- Optimale Abklärung?
- Differenzialdiagnose?
- Klinisches Management und therapeutisches Vorgehen?
- Wann ist eine Dosisreduktion des Antipsychotikums gerechtfertigt?
- Wann sollte das Antipsychotikum gewechselt werden?
- Wann ist ein Wechsel des Antipsychotikums kontraindiziert?
- Welche anderen therapeutischen Möglichkeiten, neben dem Wechsel der Psychopharmaka, gibt es zur symptomatischen Behandlung und/oder zur Vermeidung von Langzeitfolgen?

Diese Fragen sollen in der Folge auf der Basis eines Expertenkonsensus beantwortet werden, der sowohl auf psychiatrischen als auch auf pharmakologischen und endokrinologischen Überlegungen basiert.

Der erarbeitete Konsensus wird in 2 leicht unterschiedlichen Versionen publiziert:

1. in einer Version für Psychiater und Neurologen [79] und
2. in der vorliegenden Version für Endokrinologen und Gynäkologen.

Prolaktin, Hyperprolaktinämie, Antipsychotika

Prolaktin – Physiologie

Prolaktin ist ein dem Wachstumshormon nahe verwandtes Polypeptidhormon, das in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert und pulsatil sezerniert wird.

- Die Hauptfunktion des Prolaktins besteht darin, die Laktation zu induzieren.

Die Kontrolle der Prolaktinproduktion und -sekretion ist komplex. Zahlreiche

Substanzen hemmen oder stimulieren die Produktion bzw. Sekretion. Dabei dominiert die Hemmung durch Dopamin, das u. a. in Neuronen des Hypothalamus gebildet und schließlich via Portalgefäße zum Hypophysenvorderlappen gelangt, wo es via Dopamin-2-Rezeptoren auf die prolaktinproduzierenden Zellen wirkt. Dopamin wird deshalb auch „prolaktin-inhibierender Faktor“ (PIF) genannt. Einen spezifischen prolaktinstimulierenden Faktor gibt es beim Menschen nicht. Dagegen können TRH und in geringerem Maße Serotonin die Prolaktinsekretion stimulieren, wie dies die Begleithyperprolaktinämie bei primärer Hypothyreose zeigt. Auch Östrogene können im Sinne eines positiven Feedbacks die Prolaktinsynthese stimulieren [58], weshalb in der Zyklusmitte die Prolaktinwerte physiologischerweise höher sind als zu Zyklusbeginn. Im Tierversuch können Östrogene in pharmakologischer Dosierung auch indirekt über ihre antidopaminergen Eigenschaften prolaktinstimulierend wirken [4, 42].

Physiologische Hyperprolaktinämie

Als Hyperprolaktinämie werden Prolaktinspiegel bezeichnet, welche die Referenzwerte des bestimmenden Labors übersteigen und bei denen keine Makroprolaktinämie vorliegt. Bei prämenopausalen Frauen liegt das obere Limit des Referenzbereichs bei den meisten heute in Routinelabors eingesetzten Bestimmungsmethoden bei ca. 25 µg/l (entsprechend 530 mU/l; [44, 48]), bei postmenopausalen Frauen, also nach etwa dem 50. Lebensjahr, etwas tiefer und bei Männern bei ca. 20 µg/l. Prolaktin zeigt ausgeprägte zirkadiane Schwankungen mit einem Maximum ca. 4 h nach dem Einschlafen (160%) und einem Minimum ca. 6 h nach dem Erwachen (40% des 24-h-Mittelwerts; [18]). Vorübergehende geringe bis mittelstarke Erhöhungen des Prolaktinspiegels gibt es auch nach Mahlzeiten, nach sexueller Aktivität sowie durch Stress.

Bei Frauen steigt der Prolaktinspiegel in ovulatorischen Zyklen parallel zum Serumöstradiol, dem wichtigsten Östrogen, dank dessen positivem Feedback bis zum Eisprung an und liegt zu diesem Zeitpunkt höher als in der anschließenden

Gelbkörperphase. Während der Schwangerschaft erhöht sich der Serumprolaktinspiegel auf das 10- bis 20-Fache der Werte, wie sie für die frühe Follikelphase gelten. Bei nicht stillenden Frauen fällt das Serumprolaktin innerhalb von etwa 3 Wochen nach der Entbindung wieder auf die Ausgangswerte ab, bei stillenden Frauen führt hingegen jeder Saugakt zu einem erneuten Prolaktinanstieg, sodass die Prolaktinwerte erst nach dem Abstillen in den üblichen Normbereich gelangen.

Aufgrund der pulsatilen Sekretion und der zahlreichen oben erwähnten physiologischen Einflussfaktoren sind auch beim Gesunden die Prolaktinwerte stark variabel, d. h. „erhöhte“ Prolaktinwerte können auch bei gesunden Individuen gefunden werden. Deshalb soll – falls möglich – eine Blutentnahme zu Prolaktinbestimmung morgens nüchtern durchgeführt werden.

Pathologische Hyperprolaktinämie: Ursachen und Differenzialdiagnose

Zahlreiche physiologische (s. oben), aber auch pathologische Ursachen können zu einer Hyperprolaktinämie führen (■ Tab. 1).

Infrage kommen insbesondere Erkrankungen der Hypophyse wie Tumoren des Hypophysenvorderlappens sowie andere ZNS-Erkrankungen. Das Prolaktin ist bei Patienten mit Prolaktinom in der Regel stark erhöht, wobei zwischen Mikro- (Durchmesser <10 mm) und Makroprolaktinomen (Durchmesser ≥10 mm) unterschieden wird. Bei Makroprolaktinomen beträgt der Serumprolaktinwert in der Regel >200 µg/l. Wie alle großen Hypophysenadenome können Makroprolaktinome durch Kompression des Chiasma opticum zu Gesichtsfeldausfällen und durch Verdrängung der Resthypophyse zu Hypophyseninsuffizienz führen. Mäßige Erhöhungen finden sich bei verschiedenen supra-, para- und intrasellären Tumoren (inklusive bei endokrinen inaktiven Hypophysenadenomen), aber auch bei primärer Hypothyreose, Niereninsuffizienz oder anderen Erkrankungen (■ Tab. 1). Gelegentlich lässt sich trotz persistent erhöhtem Prolaktin mit den heutigen Abklärungsmethoden keinerlei

A. Riecher-Rössler · C. Schmid · S. Bleuer · M. Birkhäuser

Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika: Pathophysiologische Grundlagen, klinische Bedeutung und praktisches Vorgehen

Zusammenfassung

Hyperprolaktinämie ist eine häufige, vom Endokrinologen und Gynäkologen meist zu wenig beachtete unerwünschte Wirkung herkömmlicher, aber auch vieler neuerer sog. atypischer Neuroleptika wie Risperidon, Ziprasidon und v.a. Amisulpirid.

Potenzielle Folgen sind neben der meist fehlenden Galaktorrhö eine Suppression der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse mit Hypogonadismus, sexueller Dysfunktion und Infertilität. Bei prämenopausalen Frauen finden sich in der Regel Zyklusstörungen und Amenorrhö mit verminderter Östrogensekretion. Deren mögliche metabolische Langzeitfolgen sind insbesondere Osteopenie und Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, evtl. auch eine Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität.

Wenn eine Hyperprolaktinämie nicht eindeutig einem prolaktinerhöhenden Neuroleptikum zugeschrieben werden kann, so er-

fordert sie eine aufwendige Differenzialdiagnose. Deshalb sollten idealerweise schon vor der Gabe eines entsprechenden Neuroleptikum eine Prolaktinbestimmung und eine gezielte Anamnese im Hinblick auf die bekannten verschiedenen klinischen Zeichen der Hyperprolaktinämie erfolgen.

Dazu gehören bei der Frau eine genaue Zyklusanamnese, eine gynäkologische Untersuchung und die Beurteilung der Notwendigkeit einer Kontrazeption. Nach der Einstellung auf ein entsprechendes Neuroleptikum sollte die gynäkologische Kontrolle in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Eine eindeutig neuroleptikainduzierte Hyperprolaktinämie ohne klinische Symptome erfordert neben der gynäkologischen Jahreskontrolle lediglich regelmäßige Messungen der Knochendichte mittels DEXA. Treten dagegen klinische Symptome auf, so kann die Umstellung auf ein prolaktinneutralen Neuro-

leptikum indiziert sein. Dabei ist wegen der sich dann häufig normalisierenden Fertilität unbedingt über das wieder erhöhte Schwangerschaftsrisiko zu informieren und gegebenenfalls erneut eine Kontrazeptionsberatung durchzuführen. Ist eine Umstellung nicht möglich, so sollte bei Frauen eine Östrogensubstitution erfolgen, die bei Kontrazeptionsbedarf auch mittels eines kombinierten oralen Ovulationshemmers durchgeführt werden kann. Auch bei Männern mit Hypogonadismus ist eine Hormonsubstitution (mit Testosteron) indiziert.

Insgesamt sollte die Hyperprolaktinämie bei psychiatrischen Patienten auch vonseiten des Endokrinologen und des Gynäkologen künftig stärkere Beachtung finden.

Schlüsselwörter

Prolaktin · Hyperprolaktinämie · Neuroleptika · Hypogonadismus · Osteoporose

Hyperprolactinemia during treatment with antipsychotics: pathophysiological basis, clinical significance, and practical management

Abstract

Hyperprolactinaemia is a frequent but often neglected particularly by endocrinologists and gynaecologists, side effect not only of typical neuroleptics, but also of many atypical antipsychotics such as amisulpiride, risperidone and ziprasidone. Besides an often absent galactorrhoea, potential consequences are suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis with hypogonadism, sexual dysfunction and infertility. In women irregularities of the menstrual cycle and amenorrhoea with subsequent oestrogen deficiency are frequent. Potential long term metabolic consequences are osteopenia and osteoporosis with an enhanced risk of fractures and potentially also an enhanced cardiovascular risk. Hyperprolactinaemia, when not clearly caused by a prolactin-inducing antipsychotic,

necessitates a detailed differential diagnosis. Ideally prolactin should be tested and a previous history directed at potential clinical signs of hyperprolactinaemia should be evaluated before starting a patient on a new antipsychotic. This entails a description of the menstrual cycle, discussion of the possible need for contraception and a gynaecological examination. The gynaecological consultation should be repeated at regular intervals after patients have started to take antipsychotic medication. Hyperprolactinaemia which is clearly due to antipsychotics but without clinical symptoms only requires regular measurements of bone mineral density by DEXA, in addition to the annual gynaecological controls. However, if clinical symptoms occur, switching to a prolactin sparing antipsychotic

may be necessary. In these cases fertility is often regained. The women concerned have to be informed about the enhanced risk of pregnancy and counselled regarding contraception. If this is not possible in women, estradiol has to be substituted, which can be achieved by prescribing a combined oral contraceptive if indicated. Hormone substitution with testosterone is also indicated in men with hypogonadism. In the future for psychiatric patients hyperprolactinaemia should be taken more seriously by endocrinologists and gynaecologists.

Keywords

Prolactin · Hyperprolactinaemia · Antipsychotics · Hypogonadism · Osteoporosis

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Physiologisch, krankheitsbedingt	Medikamentös
<i>Stress (Sport, Infarkt, Infekt, Hypo etc.)</i>	<i>Konventionelle Antipsychotika (z. B. Haloperidol)</i>
<i>Brust- (inklusive -wand-)Stimulation (Piercing, Mastitis, Herpes zoster, Trauma etc.)</i>	<i>Viele atypische Antipsychotika (z. B. Amisulpirid)</i>
<i>Schwangerschaft (inklusive Schein-)/Stillzeit</i>	
<i>Hypothyreose</i>	<i>Antidepressiva</i>
<i>Niereninsuffizienz</i>	Serotonerge trizyklische Antidepressiva
	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
	Monoaminoxidasehemmer
<i>ZNS-Erkrankungen</i>	
<i>Hypothalamische Tumoren und Metastasen; Kraniopharyngeome, ZNS-Germinome, Meningeome, Chordome etc.</i>	<i>Andere Substanzen</i>
<i>Histiozytose, Sarkoidose</i>	Antiemetika
<i>Entzündliche Erkrankungen, HIV etc.</i>	Reserpin
<i>Disseminierte Autoimmunerkrankungen</i>	α-Methyl dopa
<i>Vaskuläre Erkrankungen</i>	d-Fenfluramin
<i>Status nach kranialer Bestrahlung</i>	Kokain, Opiate
<i>Posttraumatisch (Hypophysenstielläsion)</i>	Verapamil
	Cimetidin
<i>Erkrankungen der Hypophyse</i>	Östrogene; orale Antikonzeptiva
<i>Prolaktinome (Mikro- und Makroadenome)</i>	<i>Antirheumatika</i>
<i>Akromegalie (mit Kosekretion von Prolaktin)</i>	
<i>Endokrin inaktive Makro- und Mikroadenome</i>	<i>Nikotin</i>
<i>„Empty sella“, (Rathke-)Zysten etc.</i>	<i>Marihuana</i>

Adaptiert nach Halbreich et al., 2003 [28]

Tab. 2 Neue Nomenklatur der Antipsychotika

Antipsychotikum	Wirkung	EPS/TD	Prolaktin
1. Generation (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin)	Beschränkt auf Positivsymptome	Stark	Erhöhend
2. Generation (z. B. Amisulpirid, Risperidon, Zotepin, Ziprasidon?)	Positiv- und Negativsymptome	Dosisabhängig	Erhöhend
3. Generation (z. B. Clozapin, Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol)	Breites Spektrum	Gering	Neutral

Mod. nach Maguire 2002 [47]

EPS/TD extrapyramidale motorische Störung/tardive Dyskinesie

Ursache nachweisen („idiopathische Hyperprolaktinämie“).

Bei der Frau ist „idiopathische Hyperprolaktinämie“ die häufigste Diagnose bei geringer bis mäßiger Prolaktinerhöhung.

Heute wahrscheinlich die häufigste Ursache der Hyperprolaktinämie ist die Einnahme von Medikamenten, speziell von Präparaten, die als Dopaminantagonisten wirken. Dazu gehören die meisten Antipsychotika (s. unten), aber auch etliche andere Medikamente, wie etwa jene, die als Antiemetika oder zur Beeinflussung der gas-

trointestinalen Motilität eingesetzt werden (Metoclopramid), daneben andere Psychopharmaka. So können selten auch Antidepressiva mit serotonerger Aktivität wie die SSRI oder trizyklische Antidepressiva, aber auch MAO-Hemmer eine leichte Prolaktinerhöhung bewirken [12, 24]. Auch ältere hoch dosierte orale Kontrazeptiva erhöhen die Prolaktinsekretion mäßig (■ **Tab. 1**).

Antipsychotika und Hyperprolaktinämie

Es gibt mehrere Hypothesen dazu, wie der unterschiedliche Einfluss der Antipsychotika auf die Prolaktinsekretion zu erklären

sei. Es wird angenommen, dass diese differenziellen Effekte in der unterschiedlichen molekularen Architektur, der verschiedenen Spezifität für dopaminerge Rezeptoren und in der unterschiedlichen Affinität für die D2-Rezeptoren begründet sind [38, 64].

Eine antipsychotische Medikation führt v. a. dann zu erhöhten Prolaktinwerten, wenn eine starke Affinität des Neuroleptikums zu den D2-Rezeptoren der prolaktinsezernierenden Zellen besteht [38, 64]. Entsprechend wurde bei allen herkömmlichen klassischen Antipsychotika der 1. Generation (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin) eine deutliche Prolaktinerhöhung festgestellt. Aber auch bei den neueren sog. atypischen Antipsychotika der 2. Generation ist zum Teil eine mehr oder weniger deutliche Prolaktinerhöhung festzustellen [47]. Dies trifft insbesondere auf Amisulpirid zu, in geringerem Ausmaß aber auch auf Risperidon, Ziprasidon und bei Beginn der Behandlung auch auf Olanzapin. Nur wenige Antipsychotika führen zu keiner Prolaktinerhöhung, so Clozapin, Quetiapin und Aripiprazol (Übersicht bei [47]). Diese letztgenannten Antipsychotika wurden deshalb auch schon als Antipsychotika der „3. Generation“ bezeichnet ([47], ■ **Tab. 2**).

Hyperprolaktinämie bei herkömmlichen Antipsychotika und vielen neuen Atypika ist häufig – unter herkömmlichen Antipsychotika finden sich Prävalenzraten von 30–40% bei Männern und von 60–75% bei Frauen [39, 85]. Für Risperidon werden sogar Prävalenzraten bis 88% angegeben [39]. Eine neuere Studie zeigt auch bei Ersterkrankten insbesondere für Amisulpirid eine sehr hohe Prävalenzrate [36].

Wie oben bereits erwähnt, erhöhen Clozapin [39, 53] und Quetiapin [5, 84] den Prolaktinspiegel nicht. Olanzapin wird im Allgemeinen auch als wenig prolaktinerhöhend betrachtet, obwohl eine geringe Hyperprolaktinämie bei höheren Dosen oder zu Beginn der Behandlung möglich ist [14, 89]. Risperidon [65] und v. a. Amisulpirid [23, 63, 82, 93] verursachen deutliche Prolaktinerhöhungen. Auch Zotepin [61] scheint in der Langzeitbehandlung zu einer Prolaktinerhöhung führen zu können, während bei Ziprasid-

don nur eine vorübergehende Erhöhung beobachtet wurde [20, 55].

Hyperprolaktinämie bei Patienten mit Schizophrenie

Hyperprolaktinämie bei unmedizierten Patienten?

Möglicherweise zeigen Psychose kranke zum Teil auch schon vor Antipsychotikagabe erhöhte Prolaktinwerte. So ergaben eigene Studien [70] Hinweise auf eine Hyperprolaktinämie bei ersterkrankten Psychosepatienten und prodromalen Patienten schon ohne Antipsychotikabehandlung. Auch eine gonadale Dysfunktion schon vor antipsychotischer Behandlung konnte gezeigt werden (s. unten). Dies ist nicht weiter erstaunlich, da akute und chronische Stresssituationen auch bei nichtpsychotischen Menschen zu Hyperprolaktinämie führen können. Andere Studien fanden bei unmedizierten Psychosepatienten keine Prolaktinerhöhungen [67, 68].

Risikogruppen für eine antipsychotikabedingte Hyperprolaktinämie

Bestimmte Patientengruppen neigen im besonderen Maße dazu, unter Antipsychotika eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln. So wurde immer wieder gezeigt, dass Frauen unter einer antipsychotischen Langzeittherapie ein signifikant größeres Risiko haben, eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln, als Männer [43]. Möglicherweise sind dabei jüngere Frauen in der reproduktiven Altersgruppe sowie Frauen in der Postpartalzeit sensibler als postmenopausale Frauen [25], dies wahrscheinlich aufgrund des positiven Feedbacks von Östrogenen auf die Prolaktinsekretion. Auch Kinder und Adoleszente sind womöglich besonders sensibel [96].

Mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie

Beeinflussung der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse

Hohe Prolaktinspiegel hemmen die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse auf verschiedenen Ebenen. Im hypothalamischen Nucleus arcuatus hemmt Prolaktin die Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone) und vermin-

Tab. 3 Direkte und indirekte mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Frauen

– Galaktorrhö, Brustvergrößerung
– Gonadale Suppression
– Libidoverlust, Orgasmusstörung
– Zyklusunregelmäßigkeiten, Amenorrhö
– Anovulation, Infertilität
– Östrogenmangel mit
→ frühen Folgen:
– Urogenitale Symptome, Dyspareunie
– Depression, Angst
– Emotionale Labilität, Rückfallrisiko für Psychose?
→ späten Folgen:
– Osteopenie, Osteoporose, erhöhtes Frakturrisiko
– Hautalterung
– Kardiovaskuläre Risiken
– Kognitive Störungen/Alzheimer-Demenz?
– Eventuell minimale Erhöhung des Brustkrebsrisikos

Tab. 4 Direkte und indirekte mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Männern

– Galaktorrhö/Gynäkomastie
– Spermatogenese↓, Infertilität
– Gonadale Suppression/Testosteronmangel
→ Libidoverlust
→ Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung
→ Depression
→ Energiemangel, Müdigkeit
→ Muskelschwäche
→ Anämie
→ Dünne, trockene Haut
→ Osteopenie/Osteoporose
→ Kardiovaskuläres Risiko (?)

dert durch die Veränderung des pulsatilen Rhythmus der GnRH-Freisetzung die Gonadotropinsekretion der Hypophyse. Dies führt zu einer Hemmung der gonadalen Hormonproduktion und damit einer Reduktion, also bei Frauen v. a. des Östrogenspiegels und bei Männern des Testosteronspiegels. Der Abfall dieser Sexualsteroidide kann zu zahlreichen klinischen Symptomen führen.

Bei den verschiedenen klinischen Folgen der Hyperprolaktinämie ist zwischen denjenigen bei Frauen (■ Tab. 3) und bei Männern (■ Tab. 4) einerseits sowie zwischen Kurz- und Langzeitfolgen andererseits zu unterscheiden.

Rasch eintretende klinische Folgen

Einige Symptome, wie etwa die Galaktorrhö, resultieren aus einer direkten Aktion des Prolaktins auf das Zellgewebe, wobei der basale Östrogenspiegel mit einer entscheidenden Rolle spielt. Andere Symptome, wie etwa die Amenorrhö, resultieren aus dem prolaktininduzierten hypothalamischen Hypogonadismus und dem

daraus resultierenden Sexualhormondefizit (■ Abb. 1). Die sexuelle Dysfunktion ist somit weniger ein direkter Effekt der Hyperprolaktinämie als eine Folge des Hyperprolaktinämie-bedingten Hypogonadismus.

Die wichtige Frage, wie häufig eine antipsychotikainduzierte Hyperprolaktinämie Symptome auslöst, muss mangels ausreichender klinischer Daten offen bleiben. Angaben zur Prävalenz dieser „symptomatischen Hyperprolaktinämie“ sind nur begrenzt vorhanden.

Galaktorrhö

Galaktorrhö kann als Folge der Hyperprolaktinämie bei beiden Geschlechtern auftreten, ist aber weit seltener, als dies allgemein angenommen wird. Unter herkömmlichen Antipsychotika findet sich nur bei 10–50% aller Patienten eine Galaktorrhö. Sie ist somit kein Leitsymptom für eine induzierte Hyperprolaktinämie. Die Galaktorrhö ist von einer basalen Östrogenwirkung auf die Brust abhängig und deshalb bei Frauen häufiger als bei Männern [25]. Deshalb ist die Prävalenz einer

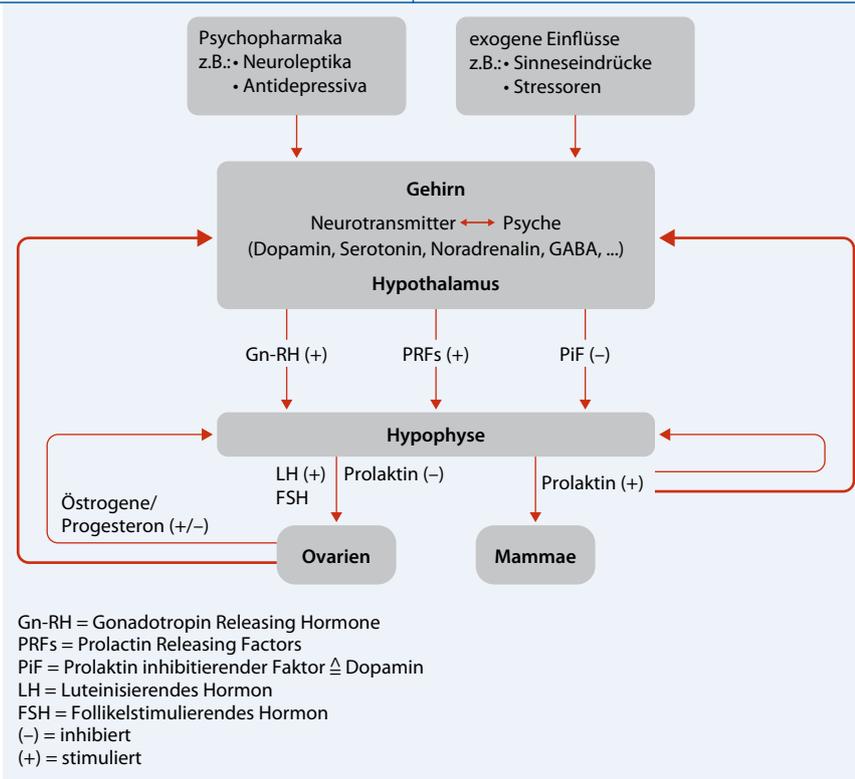


Abb. 1 ▲ Regelkreise Psyche – Ovarien – Mammae. (Vereinfachtes Schema, erstellt in Anlehnung an Taubert und Kuhl, 1995 [88], sowie Greenspan und Gardner, 2004 [22])

Galaktorrhö auch bei postmenopausalen Frauen deutlich geringer als bei solchen in der Prämenopause [41].

Zyklusanomalien

Bei Frauen kann die Hyperprolaktinämie durch die gonadale Suppression zu Zyklusunregelmäßigkeiten und Amenorrhö führen. Jedoch gibt es wie auch bei der nicht medikamentös-induzierten Hyperprolaktinämie keine direkte Korrelation zwischen Prolaktinspiegeln und Zyklusanomalien: Während bei manchen Frauen sich eine Amenorrhö erst bei Prolaktinspiegeln über 60–100 µg/l [48] entwickelt, ist dies bei anderen schon bei sehr viel niedrigeren Prolaktinspiegeln der Fall. Frauen unter herkömmlichen Antipsychotika zeigen in 26–78% der Fälle Zyklusanomalien [25]. Unter Risperidon lag die Rate unter 48% [39].

Mangel an gonadalen Sexualsteroiden

Hypogonadismus bei unmedizierten Patienten mit Schizophrenie. Es ist immer zu bedenken, dass bei Patienten und Patientinnen mit Schizophrenie der Hypogonadismus nicht unbedingt die Folge ei-

ner antipsychotikainduzierten Hyperprolaktinämie sein muss, sondern zum Teil auch eine direkte Folge der Erkrankung selbst bzw. erkrankungsassoziierter Faktoren sein könnte. Diese Aussage stützt sich auf Beobachtungen, die vor der Einführung von Antipsychotika in unser therapeutisches Arsenal gemacht wurden: Es gab schon immer Beobachtungen einer chronischen gonadalen Hypofunktion und eines Hypoöstrogenismus bei Frauen mit Schizophrenie [72, 77]. Schon Kraepelin 1909 und Kretschmer 1921 haben berichtet, dass schizophreniekranken Frauen physische Zeichen und andere anatomische Abnormalitäten aufwiesen, die auf eine insuffiziente Funktion der Sexualdrüsen im Sinne eines „Hypoöstrogenismus“ hinwiesen. Bereits in den 1930er-Jahren gab es erste Studien zu Östrogenspiegeln in Blut und Urin, die diese Beobachtung bestätigten (vgl. [77]). Da es zu jener Zeit noch keine Antipsychotikatherapie gab, können die beobachteten Anomalien nicht als Medikamentennebenwirkungen interpretiert werden.

Auch neuere Studien sprechen dafür, dass Hypogonadismus bei Schizophreniekranken auch unabhängig von Antipsychotikaeinwirkung entstehen kann. So fanden

Prentice und Deakin [66] bei schizophreniekranken Frauen keinen Zusammenhang zwischen Zyklusunregelmäßigkeit und Antipsychotikadosis oder Serumprolaktinkonzentration. In einer eigenen Studie [72] an 32 schizophrenen Patientinnen fanden wir keine Assoziation zwischen der Antipsychotikadosis und Östrogenspiegeln oder Ovulation. In einer anderen Studie untersuchten wir 44 ersthospitalisierte Frauen mit Schizophrenie im Vergleich zu 33 altersparallelierten gesunden Frauen bezüglich verschiedener Indikatoren für einen Hypogonadismus [75]. Die Frauen mit Schizophrenie gaben eine spätere Menarche und gehäufte schon frühere Zyklusunregelmäßigkeiten, Hirsutismus und Haarausfall als die Gesunden an, was auf einen Östrogenmangel mit relativem Androgenübergewicht hinweist. Auch hatten sie schon vor Beginn der Erkrankung tendenziell mehr Infertilitätsprobleme gehabt. All dies sind mögliche Hinweise auf eine schon vorbestehende chronische gonadale Hypofunktion, die vermutlich durch eine vorbestehende hypothalamische Hemmung ausgelöst wird.

Bei schizophreniekranken Frauen kann auch unabhängig von einer Hyperprolaktinämie ein Hypogonadismus mit Östrogenmangel bestehen

Das heißt, dass bei schizophreniekranken Frauen auch unabhängig von einer Hyperprolaktinämie ein Hypogonadismus mit Östrogenmangel bestehen kann, entsprechend der Hypothese eines primären (ebenfalls hypogonadotropen) Hypoöstrogenismus bei Schizophrenie [77]. Ob dies analog auch für Männer gilt, ist zurzeit offen.

Hypogonadismus bei antipsychotikainduzierter Hyperprolaktinämie. Häufig kommt es bei Hyperprolaktinämie durch die gonadale Suppression zu einem Östrogen- und Testosteronmangel. In einer Studie von Kinnon et al. [39] zeigten 32% der Frauen mit einer antipsychotikainduzierten Hyperprolaktinämie einen erniedrigten Östrogenspiegel, wie er sonst nur bei Frauen mit sekundärer hypothalamischer Amenorrhö anderer Ursache (z. B. Anorexie, Spitzensport) und bei postmenopausalen Frauen gemessen wird. Smith et

al. [85] stellten fest, dass unter konventionellen Antipsychotika 50% aller Frauen hypogonadal waren. Sie fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen Prolaktinspiegeln und Sexualhormonspiegeln. Howes et al. [34] untersuchten kürzlich 103 Schizophreniekranken. Sie fanden bei 79% der jungen prämenopausalen Frauen Hypoörogenismus und bei 92% erniedrigte Progesteronwerte; 28% der Männer zeigten erniedrigte Testosteronwerte. Es gab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Werten und den Prolaktinwerten. Bergemann et al. (2005; [8]) fanden bei 31 Patientinnen erwartungsgemäß signifikant höhere Prolaktinserumspiegel unter herkömmlichen Antipsychotika als unter Clozapin und Olanzapin. Jedoch zeigten alle 3 Gruppen – auch die Clozapingruppe ohne Hyperprolaktinämie – deutlich erniedrigte Serumöstradiolspiegel, was wiederum für eine basale antipsychotikaunabhängige Einschränkung der Gonadenachse spricht.

Unter herkömmlichen Antipsychotika und dem einzigen bisher untersuchten Atypikum Risperidon war die Hyperprolaktinämie bei Männern mit einem signifikant niedrigeren Testosteronspiegel assoziiert [39]. Beim Mann führt eine Hyperprolaktinämie somit zu einer Abnahme der Testosteronproduktion und dadurch der Libido.

Psychische Symptome

Depression, Angst und Feindseligkeit wurden bei Frauen mit Amenorrhö und Hyperprolaktinämie häufiger gefunden als bei Frauen mit normalen Prolaktinspiegeln und Zyklen [69, 87]. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um einen indirekten Effekt über die Erniedrigung des Östradiols.

Gerade bezüglich des Östradiolmangels ist in den letzten Jahren zunehmend deutlich geworden, welche negative Effekte dieser auf das psychische Befinden haben kann. So gibt es Hinweise darauf, dass ein Östradiolabfall bzw. ein Defizit ein Risikofaktor ist für Depression, Psychose, suizidales Verhalten oder kognitive Störungen sein kann (Übersicht bei [75, 76]).

Sexuelle Dysfunktion

Eine sexuelle Dysfunktion wird von ca. 40% aller Patienten mit Psychose beklagt

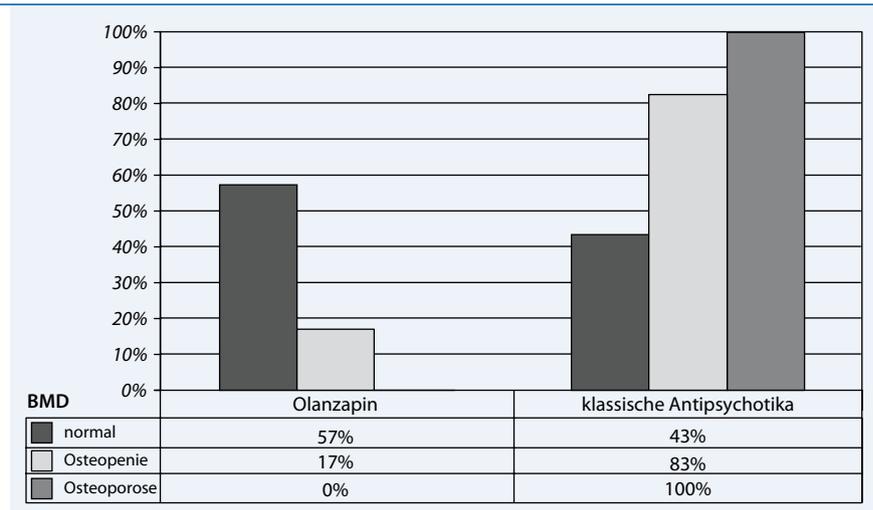
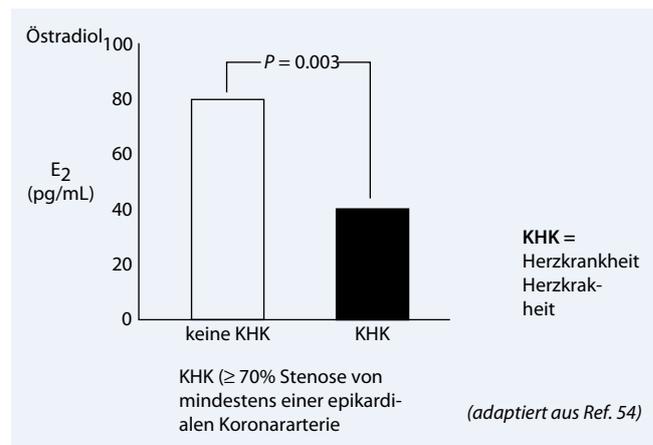


Abb. 2 ▶ Relative prozentuale Verteilung von Osteopenie und Osteoporose in der mit Olanzapin behandelten Gruppe im Vergleich zu klassischen prolaktinsteigernden Antipsychotika ($\chi^2=7,8$, $df=1$, $p=0,005$). (Mod. nach [60])

Abb. 3 ▶ Bedeutung der endogenen Östradiolspiegel für die Entstehung der Atherosklerose bei prämenopausalen Frauen



[91]. Howes et al. [34] fanden in ihrer schon oben erwähnten Studie bei schizophreniekranken Frauen 15-mal häufiger, bei schizophreniekranken Männern 4-mal häufiger eine sexuelle Dysfunktion als bei Kontrollpersonen aus der Hausarztpraxis. Es scheint – nach Gewichtszunahme – diejenige unerwünschte Wirkung zu sein, welche die Patienten am meisten beeinträchtigt, und ist sicherlich auch ein häufiger Grund für Non-Compliance.

Die sexuelle Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie kann natürlich viele vorbestehende Gründe haben, die mit der Erkrankung selbst oder krankheitsassoziierten Faktoren wie sozialer Isolation zu tun haben. Somit ist die antipsychotikainduzierte Hyperprolaktinämie wahrscheinlich nur eine von vielen Ursachen.

Smith et al. [86] konnten zeigen, dass bei Männern mit Hyperprolaktinämie der Prolaktinspiegel positiv korreliert mit erek-

tiler Dysfunktion und negativ korreliert mit der Qualität des Orgasmus. Bei Frauen korrelierte er negativ mit Libido und Erregung. Die Patientinnen in der Studie hatten herkömmliche Antipsychotika eingenommen. Allerdings handelt es sich hier wiederum möglicherweise nicht nur um eine direkte Folge der Hyperprolaktinämie, sondern auch um eine indirekte Folge des Hypogonadismus, da bei Frauen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie unter Östrogensubstitution kein Libidoverlust eintritt. Unter Clozapin scheint es geringere Raten sexueller Dysfunktion zu geben als unter anderen Antipsychotika [2, 95]. Die Studienlage zu atypischen Antipsychotika ist jedoch begrenzt.

Infertilität

Durch die gonadale Suppression kommt es bei der Frau aufgrund der Follikelreifungsstörung häufig zu einer Infertilität,

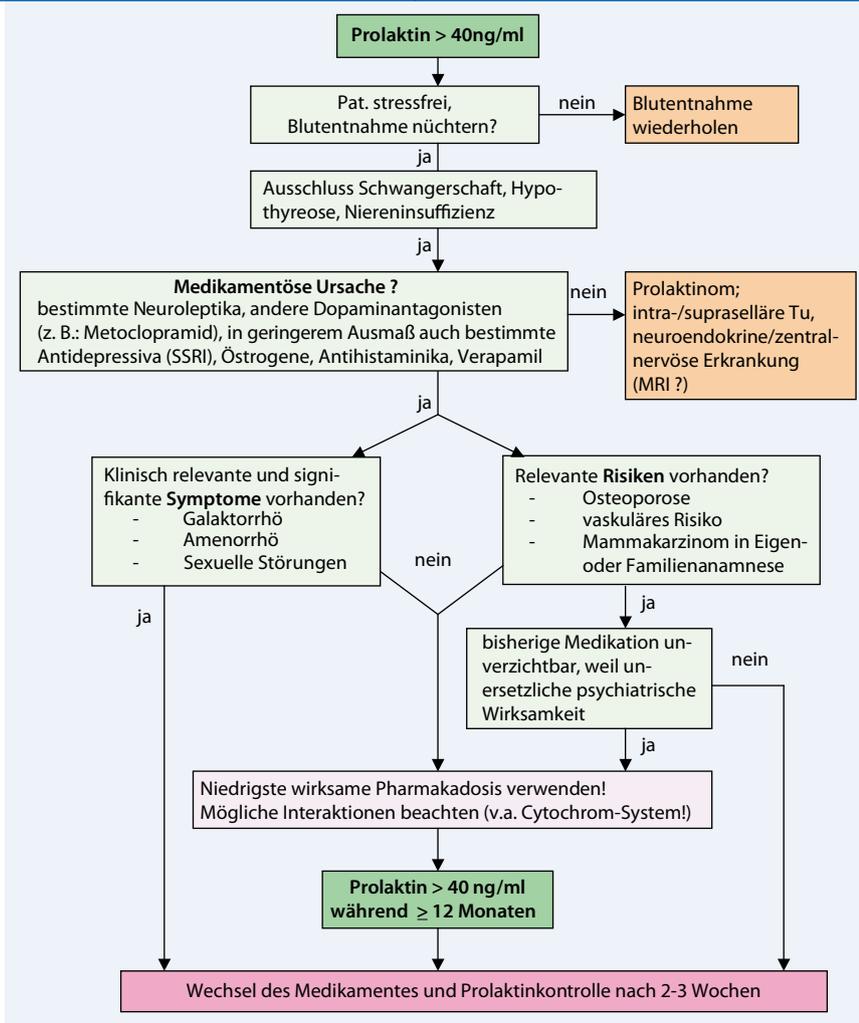


Abb. 4 ▲ Vorgehen bei Hyperprolaktinämie

wobei eine Oligo-/Amenorrhö alleine kein sicherer Indikator für eine verminderte Fertilität ist [10, 13]. Somit ist auch bei unregelmäßigen Zyklen bei fehlendem Kinderwunsch eine zuverlässige Kontrazeption obligat.

Vor allem bei der Umstellung eines prolaktinerhöhenden auf ein prolaktin-neutrales Neuroleptikum besteht ein sehr hohes Risiko einer ungewollten Schwangerschaft, da sich durch die Umstellung der Zyklus häufig normalisiert und wieder ein Eisprung erfolgt.

Adipositas, Diabetes

Hyperprolaktinämie scheint generell assoziiert mit (insbesondere viszeraler) Adipositas. Wie eingangs erwähnt, gehören Adipositas und Typ-2-Diabetes zu den häufigeren der schwerwiegenden Nebenwirkungen zahlreicher neuerer „atypischer“ Antipsychotika wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapine. Die Ge-

wichtszunahme ist dabei wohl nicht Folge der Hyperprolaktinämie, sondern Folge der Dopamin-2-Rezeptor-vermittelten Wirkung auf hypothalamische Zentren. Als Ausdruck („Marker“) des verminderten dopaminergen Tonus werden dann oft aber auch erhöhte Prolaktinwerte gefunden.

Später eintretende klinische Folgen

Urogenitale Symptome/Hautalterung

Auch hier gilt, dass nicht die Hyperprolaktinämie selbst zu urogenitalen Symptomen und Hautveränderungen führt, sondern dass dies eine sekundäre Folge des Östrogenmangels ist.

Osteopenie und Osteoporose

Eine primäre oder sekundäre Amenorrhö führt mit oder ohne Hyperprolaktinämie zu einer verminderten Knochendichte

mit erhöhtem Frakturrisiko [26, 81]. Unter Antipsychotika wurde verschiedentlich eine reduzierte Knochendichte gefunden [1, 3, 30, 33, 35, 40, 51, 52, 60], wobei die Studien bezüglich des Kausalzusammenhangs nicht einheitlich sind. Howes et al. [33] konnten bei Patienten unter Antipsychotika keinen direkten Zusammenhang zwischen Prolaktinspiegel und Knochendichte nachweisen. Abraham et al. [1] fanden zwar eine Korrelation zwischen Hyperprolaktinämie und Knochenstoffwechsel (evaluiert mithilfe von Knochenmarkern), doch nicht zwischen Prolaktinspiegel und Knochendichte. Im Gegensatz zu diesen Studien mit kurzer Beobachtungszeit wiesen Kishimoto et al. [40] bei ihren Patienten mit hohen Serumprolaktinwerten eine signifikante negative Korrelation zwischen Z-Score und der Therapiedauer nach. Zudem fanden die Autoren eine negative Korrelation zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Z-Score, unabhängig von den Prolaktinwerten. Auch Meaney et al. [52] und O’Keane and Meaney [60] fanden bei Langzeittherapie von Antipsychotika mit Hyperprolaktinämie eine dosisabhängige vermehrte Abnahme der Knochendichte (■ Abb. 2).

Umgekehrt konnte durch die Gabe von Dopaminagonisten bei Männern mit nichtmedikamentöser Hyperprolaktinämie parallel zur Normalisierung der Prolaktinspiegel auch eine weitere Abnahme der Knochendichte verhindert werden [16]. Interessant ist die Vergleichsstudie von Becker et al. [7]: Prämenopausale Frauen unter Risperidon wiesen im Gegensatz zur Gruppe unter Olanzapin weder eine Hyperprolaktinämie noch eine Reduktion der Knochendichte auf (■ Abb. 2).

Allerdings wird die Knochendichte neben dem vermutlich ausschlaggebenden Mangel an Sexualsteroiden auch von verschiedenen anderen krankheitsassoziierten Faktoren beeinflusst. Dazu gehören physische Aktivität, Ernährung, Rauchen, Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung. Von möglichen negativen Folgen auf die Knochendichte mit erhöhtem Osteoporoserisiko ist v. a. dann auszugehen, wenn ein Geschlechtshormonmangel besteht.

Eine reduzierte Knochendichte und eine Osteoporose sind bei psychisch Kran-

ken insbesondere deshalb zu befürchten, da sich bei ihnen meist mehrere Risikofaktoren kombinieren und da die antipsychotische Behandlung mit Begleithyperprolaktinämie meist schon in jungen Jahren beginnt und sich über mehrere Jahrzehnte erstreckt. Wie oben dargelegt, besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko auch bei unmedizierten Patienten mit aus anderen Gründen eingeschränkter Funktion der Gonadenachse. Bei Frauen mit psychosebedingter sekundärer Amenorrhö ist das Risiko gleich stark erhöht wie bei einer sekundären hypothalamischen Amenorrhö jeder anderen Ursache [26]. Eine Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA ist nach jeder Amenorrhödauer von 6 Monaten indiziert. Eine Osteoporose erhöht das Frakturrisiko.

Kardiovaskuläre Risiken

Die möglichen kardiovaskulären Risiken bei Frauen mit sekundärer Amenorrhö oder vorzeitiger Menopause sind vermutlich eine Folge des Östrogenmangels, der u. a. zu einer Endothelschädigung führen kann. Dass das kardiovaskuläre Risiko bei vorzeitiger Menopause erhöht ist, zeigen die klassischen Daten der Framingham-Studie [17]: In jeder einzelnen Altersgruppe ist im Vergleich zu gleichaltrigen prämenopausalen Frauen das kardiovaskuläre Risiko der bereits postmenopausalen Frauen höher. Zudem wiesen Merz et al. [54] nach, dass bei der prämenopausalen Frau die Höhe der endogenen Östradiolspiegel das Ausmaß der Atherosklerose bestimmen: Je höher das Serumöstradiol, desto weniger leidet eine Frau unter atherosklerotischen Veränderungen (▣ **Abb. 3**).

Schließlich besteht bei Frauen mit einer Menopause vor dem Alter von 45 Jahren ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte [62]. Gemeinsam sind den in diesen Kollektiven beschriebenen Frauen tiefe endogene Serumöstradiolwerte. Bei hypogonaden Frauen mit Hyperprolaktinämie finden sich ebenfalls tiefe Östradiolwerte. Bisher wurde allerdings das kardiovaskuläre Risiko bei psychotischen Frauen mit und ohne Antipsychotika nicht untersucht. Doch kann aus Analogie zu den oben beschriebenen Arbeiten ein Risikoanstieg auch bei hypogonaden Frauen mit Schizophrenie nicht ausgeschlossen werden.

Für hypogonade Männer mit Schizophrenie liegen keinerlei Daten vor, die uns eine Aussage erlauben könnten.

Kognition

Wichtig im Zusammenhang mit der Schizophrenie ist insbesondere auch die Frage, ob das sekundäre Östrogendefizit die kognitiven Funktionen kurzfristig oder langfristig negativ beeinflusst.

Östrogenrezeptoren finden sich im ganzen Gehirn, speziell gehäuft jedoch v. a. im frontobasalen Kortex. Der frontobasale Kortex ist der hauptsächlich cholinerge Innervator des Hippokampus. Das cholinerge Neurotransmittersystem ist wichtig für die Regulation des Gedächtnisses und des Lernens, der Hippokampus für die Vermittlung kognitiver Funktionen. In Tiermodellen wurden verschiedene Mechanismen identifiziert, wie Östrogene kognitive Funktionen zu beeinflussen vermögen: Nachgewiesen wurde eine direkte östrogenbedingte Aktivierung des cholinergen Systems [46, 59] sowie eine indirekte östrogenbedingte Aktivierung des Glutamatensystems. Glutamat ist ebenfalls beteiligt bei Lernen und Gedächtnis [19], bei östrogenbedingter neuronaler Stimulation [32] und bei der Neuroprotektion [50]. In großen Interventionsstudien bei postmenopausalen Frauen zeigten konjugierte Östrogene keine signifikanten Wirkungen auf die Kognition [37, 49]; wenn günstige Effekte gefunden wurden [11, 71], so waren diese diskret. Die Wirkung von 17- β -Östradiol auf die Kognition wurde bisher nicht gezielt überprüft, obwohl dies Erfolg versprechender wäre, da v. a. für das 17- β -Östradiol Effekte im Gehirn nachgewiesen sind. Auch war in den oft zitierten Studien der Abstand zwischen Eintritt der Menopause und Beginn der Östrogensubstitution ausgesprochen lang, das „window of opportunity“ wurde möglicherweise verpasst [9, 76, 83, 97].

Dies muss leider auch für alle im Rahmen des Women's Health Initiative Trials und seiner Unterstudien erhobenen Daten gesagt werden: De Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Durchschnitt erst ca. 10 Jahre nach der Menopause. Somit darf aus diesen Daten kein fehlender Schutz von Östrogenen auf die Kognition abgeleitet werden, wenn die Hormongabe rechtzeitig begonnen wird.

Mammakarzinomrisiko

Tierversuche weisen darauf hin, dass eine Hyperprolaktinämie bei Mäusen die Inzidenz von Brusttumoren erhöhen könnte [92]. Beim Menschen sind die Angaben hierzu widersprüchlich [25]. Es liegen keine Daten zum Mammakarzinomrisiko bei Frauen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie vor. Auch findet sich nur eine Studie zu medikamentös induzierter Hyperprolaktinämie. Diese große epidemiologische Studie fand bisher unbestätigte Hinweise auf ein leicht, aber signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko durch antipsychotische Dopaminrezeptorantagonisten [90]. Die Kausalität bleibt allerdings unklar, zumal Mammakarzinome immer multifaktoriell entstehen. Möglicherweise spielt hier die Hyperprolaktinämie gar nicht die entscheidende Rolle, sondern vielmehr die Adipositas, die Hyperinsulinämie und andere von der Medikation und dem Prolaktin unabhängige, assoziierte Risikofaktoren.

Das Vorgehen bei psychotischen Frauen mit vorbestehendem Mammakarzinom ist im Einzelfall immer mit dem behandelnden Onkologen abzusprechen. Es könnte möglicherweise selten prolaktinsensitive Mammakarzinome geben, bei denen prolaktinerhöhende Antipsychotika vermieden werden sollten.

Abklärung

Die entscheidende Grundlage ist die Erhebung einer umfassenden Anamnese (s. unten), insbesondere auch bezüglich körperlicher Erkrankungen, und die Erhebung eines differenzierten Status, wozu bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung gehört.

Zeigt eine Patientin oder ein Patient unter Antipsychotikagabe eines oder einige der oben genannten Symptome, die durch eine Hyperprolaktinämie bedingt sein könnten, so sollte der Prolaktinspiegel untersucht werden.

Die Blutentnahme hat, falls möglich, morgens (vor 9.30 Uhr) nüchtern zu erfolgen, nach 30-minütigem ruhigem Liegen, ohne vorheriges Rauchen und ohne vorherige Einwirkung irgendwelcher Stressoren. Bei Frauen ist die Blutentnahme, sofern möglich, am 1.–5. Zyklustag

durchzuführen und der Zyklustag bei der Entnahme ist zu notieren.

Ist der Prolaktinwert einmalig erhöht, so sollte dies zunächst durch eine erneute Blutentnahme bestätigt werden, bei der oben genannte Idealbedingungen einzuhalten sind. Gleichzeitig sollte überprüft werden, ob nicht Makroprolaktin das Messergebnis beeinflusst (s. oben). Kommt die labortechnische Hyperprolaktinämie nur durch eine klinisch bedeutungslose Makroprolaktinämie (Vorhandensein eines „Big-“ oder „Big-big-Prolaktins“) zustande, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

► Für einen Zusammenhang mit der Antipsychotikagabe spricht, wenn die Symptome nach Ansetzen der Antipsychotika begonnen haben

Bestätigt sich aber eine eigentliche Prolaktinerhöhung, so sind differenzialdiagnostische Überlegungen anzustellen (s. oben). Für einen Zusammenhang mit der Antipsychotikagabe spricht insbesondere, wenn die Symptome nach Ansetzen der Antipsychotika begonnen haben [94], jedoch können die Symptome auch noch nach längerer Zeit einsetzen.

Daher ist es dringend zu empfehlen, schon vor Beginn einer antipsychotischen Medikation eine genaue Anamnese bezüglich Zyklus, Sexualfunktion etc. durchzuführen. Vor einer Gabe von potenziell prolaktinerhöhenden Antipsychotika ist auch eine Prolaktinmessung anzuraten, um einen zuverlässigen Ausgangswert vor Therapiebeginn zu besitzen.

Diagnostisch wegweisend schließlich ist ein Absetz- oder Auslassversuch. Bei Patienten mit oraler Antipsychotikaeinnahme reicht im Allgemeinen schon ein Absetzen des Antipsychotikums für 72 h. Wenn der Prolaktinspiegel daraufhin fällt, ist klar, dass die Hyperprolaktinämie durch das Antipsychotikum bedingt war [25]. Dies ist jedoch bei Depotgabe nicht machbar, da das Prolaktin über Monate erhöht sein kann [25].

Therapie und Management

Falls es sich bestätigt, dass die Hyperprolaktinämie medikamentös bedingt ist

und klinische Symptome vorhanden sind (s. oben), so kann zunächst versucht werden, die Dosis des Antipsychotikums zu reduzieren. Dabei besteht jedoch ein erhöhtes Rückfallrisiko.

Alternativ – oder wenn die Dosisreduktion nicht zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels führt – kann das Antipsychotikum auf ein „prolaktin-neutrales“ Antipsychotikum umgestellt werden. Dasselbe gilt, wenn zwar noch keine aktuellen Symptome vorhanden sind, jedoch ein erhöhtes Risiko für mögliche Langzeitfolgen besteht (z. B. zusätzlich erhöhtes Osteoporoserisiko in der Eigen- oder Familienanamnese; ► **Abb. 4**).

► Bei Umstellung von prolaktinerhöhenden auf prolaktin-neutrale Antipsychotika sollte eine Kontrazeptionsberatung durch den Gynäkologen erfolgen

Wird eine Therapieumstellung bei Frauen durchgeführt, so ist unbedingt nochmals über das Risiko einer unerwünschten Schwangerschaft aufzuklären und bei Bedarf vor der Umstellung eine zuverlässige Kontrazeption zu beginnen. So kann die Umstellung auf ein „prolaktin-neutrales“ Antipsychotikum ohne konsekutive Hyperprolaktinämie wieder eine normale Zyklustätigkeit mit Ausbildung fertiler Follikel erlauben, sodass es zu einer Wiederherstellung der Fertilität mit ungeplanter Schwangerschaft kommt. Eine ungeplante Schwangerschaft sollte aber gerade bei psychosekranken Frauen unbedingt vermieden werden, zum einen wegen der potenziellen Teratogenität von Antipsychotika, wenn diese bei unerkannter Schwangerschaft im 1. Trimenon weiter eingenommen werden. Zum anderen ist auch aus krankheitsbedingten psychosozialen Gründen eine Schwangerschaft bei einer schizophreniekranken Frau immer besonders sorgfältig zu planen oder ggf. auch zu verhüten. Deshalb sollte bei Umstellung von prolaktinerhöhenden auf prolaktin-neutrale Antipsychotika immer eine eingehende Kontrazeptionsberatung durch den Gynäkologen erfolgen, wobei auch die Problematik der Compliance sowie der allenfalls notwendigen gleichzeitigen Östrogensubstitution mit einbezogen werden

muss. War zuvor eine Östrogensubstitution als notwendig eingestuft worden, sollte (außer bei Kontraindikationen) präferenziell auf einen kombinierten oralen Ovulationshemmer gewechselt werden.

Oft ist eine Antipsychotikaumstellung jedoch nicht indiziert – so etwa bei hohem Rückfallrisiko und/oder früheren misslungenen Umstellungsversuchen. Auch müssen viele Patienten wegen schlechter Medikamentencompliance auf ein Depotantipsychotikum eingestellt werden. Depotantipsychotika haben darüber hinaus den Vorteil, dass im Vergleich zur oralen Applikationsform eine kleinere Substanzmenge für die gleiche klinische Wirksamkeit erforderlich ist. Für Risperidon Consta konnte auch gezeigt werden, dass eine Umstellung vom oralen Risperidon zu einer Reduktion der Prolaktinspiegel führt [6].

Persistieren Hyperprolaktinämie und klinische Östrogenmangelsymptome, so sollte (alternativ) die Substitution der Geschlechtshormone erwogen werden. Die Östrogensubstitution bei Frauen ist allgemein akzeptiert. Eine Substitution ist bei beiden Geschlechtern insbesondere dann zu empfehlen, wenn der Hyperprolaktinämie-induzierte Hypogonadismus über länger als 6 Monate anhält, unabhängig davon, ob subjektive Beschwerden vorliegen.

Bei Frauen gelten zur Substitution die gleichen Regeln wie bei Vorliegen einer hypothalamischen Amenorrhö anderer Ursache. Ausgenommen bei Frauen nach Hysterektomie muss immer eine Östrogen-Gestagen-Kombination verwendet werden (zyklisch oder kontinuierlich-kombiniert), bei der die Östrogenkomponente entsprechend der individuellen Bedürfnisse 1–2 mg Östradiol/Tag (per os) oder 25–50 µg/Tag (transdermal) betragen sollte. In der Regel ist eine Bestimmung der Östradiolspiegel (außer zur Kontrolle der Compliance) nicht hilfreich. Anstelle der Östrogensubstitution kann bei Bedarf auch eine kontrazeptive Pille verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen, wie z. B. Neigung zur Thromboembolie, ein behandeltes Mammakarzinom oder andere östrogenempfindliche Tumoren, vorliegen. Eine zusätzliche Androgensubstitution empfiehlt sich bei jungen Frauen nur nach beidseitiger Ovariectomie und konsekutiver vor-

zeitiger Menopause. Durch eine Östrogensubstitution werden allerdings Symptome, die direkt durch die Hyperprolaktinämie bedingt sind, wie z. B. die Galaktorrhö, nicht gebessert.

Gerade bei noch jungen Frauen sollte ein Östrogenmangel in jedem Falle ersetzt werden, um die genannten negativen Langzeitfolgen zu verhindern – dies in enger Kooperation mit einer Gynäkologin/einem Gynäkologen und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen. Die Hormonersatztherapie sollte mindestens bis zum normalen Menopausenalter von ca. 51 Jahren fortgeführt werden.

Bei Frauen ab ca. 45 Jahren können durch die Peri- und Postmenopause zum Teil ähnliche Symptome wie durch eine Hyperprolaktinämie entstehen. Allerdings können die klassischen vasomotorischen Beschwerden, insbesondere Wälungen, nicht durch eine Hyperprolaktinämie bedingt sein, sodass dadurch in der Regel eine Differenzialdiagnose zum klimakterischen Syndrom möglich wird. Hat die Frau Beschwerden, so ist dennoch nicht immer zu entscheiden, ob diese auf den natürlichen Abfall der gonadalen Hormone, auf die Psychose selbst oder auf die Hyperprolaktinämie zurückgehen. Die Sicherung der Diagnose Klimakterisches Syndrom gelingt durch den Nachweis eines erhöhten Serum-FSH-Wertes bei gleichzeitig tief-normalem Serumöstradiol. In jedem Fall kann in der Peri- und Postmenopause mit einer Hormonersatztherapie eine symptomatische Verbesserung erreicht werden [9]. Auch hier wird (außer nach Hysterektomie) das 17 β -Östradiol immer in Kombination mit Gestagenen gegeben [9].

Diese Akzeptanz der Behandlung des Hypogonadismus gilt leider deutlich weniger für die Testosteronsubstitution bei Männern. Oft wird unterschätzt, dass ein chronischer Testosteronmangel (Werte unterhalb des Referenzbereiches des bestimmenden Labors) auch bei Männern neben dem klinisch fassbaren Libidoverlust und anderen Symptomen zu einer Osteoporose führen kann (■ **Tab. 4**). Bei Männern wird am besten ein intramuskuläres Testosterondepotpräparat eingesetzt.

Sollte das prolaktinerhöhende Antipsychotikum beibehalten werden, so ist eine

regelmäßige klinische Anamnese und Untersuchung bezüglich der oben genannten Symptome und Langzeitfolgen durchzuführen. Der Prolaktinspiegel sollte im 1. Jahr möglichst 3-monatlich, dann jährlich gemessen werden [57].

🔴 Bei Hyperprolaktinämie über mehr als 12 Monate oder sekundärer Amenorrhö über mehr als 6 Monate muss eine Untersuchung der Knochendichte erfolgen

Besteht die Hyperprolaktinämie über mehr als 12 Monate oder eine sekundäre Amenorrhö (unabhängig von den Prolaktinspiegeln) mehr als 6 Monate, so muss eine Untersuchung der Knochendichte erfolgen [80]. Die Knochendichte sollte sowohl bei Fortbestehen der Amenorrhö als auch nach Einleiten einer ggf. indizierten Therapie regelmäßig kontrolliert werden (in der Regel alle 2 Jahre). Patientinnen mit einer Osteopenie oder gar Osteoporose sollten vom Spezialisten weiter betreut werden, damit zusätzliche Grundkrankheiten ausgeschlossen und modifizierbare Risikofaktoren (Vitamin-D-Mangel, Rauchen etc.) nach Möglichkeit eliminiert werden können. Falls eine Substitution der Östrogene kontraindiziert scheint, ist eine Bisphosphonattherapie in Erwägung zu ziehen. Bei prämenopausalen Frauen liegen dazu aber keinerlei Langzeitdaten vor.

Von manchen Autoren wird bei Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika die Gabe eines Dopaminrezeptoragonisten (Bromocriptin oder Cabergolin) empfohlen. Diese bei idiopathischer Hyperprolaktinämie gängige Behandlung ist jedoch unserer Ansicht nach nicht empfehlenswert für psychotische Patienten, weil Dopaminrezeptoragonisten auch die antipsychotische Wirkung der Antipsychotika antagonisieren und damit einen psychotischen Rückfall auslösen und/oder eine Erhöhung der Antipsychotikadosis notwendig machen können.

Fazit für die Praxis

Die neuroendokrine Problematik – auch der neuen Antipsychotika – ist heute allgemein bekannt. Eine Hyperprolaktin-

ämie kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Symptome – gerade im sexuellen Bereich – werden von den betroffenen Personen oft schambedingt verschwiegen, von Klinikern vermutlich zu oft tabuisiert und bleiben deshalb unbeachtet. Da sowohl kurz als auch lang dauernde Hyperprolaktinämien bei Männern und Frauen schwerwiegende körperliche und z. T. psychische Folgen haben können, verletzt die oben erwähnte Tabuisierung das Prinzip „primum nil nocere“. Nur die Erhebung einer differenzierten Anamnese und eine umfassende körperliche Untersuchung ermöglichen, eine Hyperprolaktinämie „lege artis“ zu beurteilen und die notwendigen Entscheidungen zu treffen. Um dies zu unterstützen hat die Expertengruppe neben der Publikation Algorithmen und andere Hilfsmittel ausgearbeitet, die dem Kliniker im Alltag die Entscheidung erleichtern sollen.

Es sei ganz speziell darauf hingewiesen, dass psychotische Frauen mit antipsychotischer Langzeittherapie oft schon in jungem Alter eine „iatrogene“ hypothalamische Amenorrhö aufweisen. Eine Östrogensubstitution ist bei jungen Frauen mit hypothalamischem Hypogonadismus bis zum normalen Menopausenalter von ca. 51 Jahren praktisch immer zu befürworten. Diese sollte bei bestehendem Risiko für eine unerwünschte Schwangerschaft durch eine sichere Kontrazeption ersetzt oder ergänzt werden.

Auch beim Mann ist es zu empfehlen, einen hypothalamischen Hypogonadismus bei Hyperprolaktinämie wegen seiner häufig unterschätzten Kurz- und Langzeitfolgen zu substituieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Birkhäuser
Gartenstr. 67, 4052 Basel
Schweiz
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Literatur (Auswahl)

1. Abraham G, Wynn P, Kaminski J et al (2003) Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 160:1618–1620

2. Aizenberg D, Modai I, Landa A et al (2001) Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry* 62(7):541–544
6. Bai YM, Chen TT, Wu B et al (2006) A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 39(4):135–141
7. Becker D, Liver O, Mester R et al (2003) Risperidone, but not olanzapine, decrease bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 64:761–765
8. Bergemann N, Mundt CH, Parzer P et al (2005) Hypoestrogenism and estrogen replacement therapy in women suffering from schizophrenia. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds) *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Springer, Wien, pp 123–144
9. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF et al (2008) Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopausal. *Climacteric* 11(2):108–123
10. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J et al (2002) Antipsychotic medication, prolactin elevation and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 111(1):11–20
11. Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL et al (2001) Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. *Neurology* 57(12):2210–2216
15. De Kleijn M, van der Schouw YT, Yolanda van der Graaf Y (1999) Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women. A review of the literature. *Maturitas* 33:7–36
22. Greenspan FS, Gardner DG (2004) *Basic and clinical endocrinology*. McGraw Hill Companies, Lange Medical Books
25. Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64(20):2291–2314
26. Haenggi W, Casez JP, Birkhauser MH et al (1994) Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. *Osteoporos Int* 4(2):99–103
28. Halbreich U, Kahn LS (2003) Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract* 9(5):344–353
30. Halbreich U, Rojansky N, Palter S et al (1995) Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 57(5):485–491
33. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al (2005) Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 25:259–261
34. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS et al (2007) Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 68(3):361–367
35. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al (2005) Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:162–167
39. Kinnon B, Gilmore J, Lui H et al (2003) Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoendocrinology* 28(5):55–68
40. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N et al (2008) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 69(3):385–391
41. Kleinberg DL, Davis JM, de CR et al (1999) Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 19(1):57–61
45. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al (2006) The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 53:226–233
51. Meaney AM, O'Keane V (2007) Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 93(1–3):136–143
52. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al (2004) Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 184:503–508
54. Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL et al (2003) Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol* 41:413–419
56. Miller KK (2004) Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics. *CNS Spectr* 9, 8 (Suppl 7):28–32
58. Mollitch M (2007) Prolactin. In: Melmed S (ed) *The pituitary*. Blackwell Science, Cambridge (MA), pp 136–186
60. O'Keane V, Anna Maria Meaney AM (2005) Antipsychotic drugs. A new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 25:26–31
63. Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E et al (2007) Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(1):92–96
65. Peuskens J (1995) Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 166(6):712–726
66. Prentice D, Deakin J (1992) Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women. *Schizophr Res* 6 (2 Special Issue):114
69. Reavley A, Fisher AD, Owen D et al (1997) Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47(3):343–348
70. Rechsteiner E, Aston J, Bull N, Riecher-Rössler A (2007) Prolactin serum levels in individuals at risk for psychosis, first episode patients and depressive controls. *Nervenarzt* 77(3):s152
72. Riecher-Rössler A, Häfner H, Dütsch-Strobel A, Stumbaum M (1998) Gonadal function and its influence on psychopathology. A comparison of schizophrenic and non-schizophrenic female inpatients. *Arch Womens Ment Health* 1:15–26
73. Riecher-Rössler A (2003) Oestrogene und gonadale Achse – Implikationen für die Therapie von Frauen mit Schizophrenien. *Nervenarzt* 74:398–405
74. Riecher-Rössler A (2003) Schizophrenia, menopause and estrogen replacement therapy: a review. In: Genazzani AR (ed) *Hormone replacement therapy and the brain*, The Parthenon Publishing Group, Boca Raton London New York Washington D.C., pp 168–176
75. Riecher-Rössler A (2005) Estrogens and schizophrenia. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds) *Estrogen effects in psychiatric disorders*, Springer, Wien, pp 31–52
76. Riecher-Rössler A, de Geyter C (2007) The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly* 137(41–42):565–572
77. Riecher-Rössler A, Häfner H (1993) Schizophrenia and oestrogens – is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242(6):323–328
78. Riecher-Rössler A, Kuhl H, Bitzer J (2006) Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung bei Frauen – Eine selektive Übersicht. *Neuropsychiatrie* 20(3):155–165
79. Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M (2009) Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, Klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. *Konsensuspapier einer interdisziplinären Expertengruppe Neuropsychiatrie*, 23: 71–83
81. Schlichte JA, Sherman B, Martin R (1983) Bone density in amenorrhoeic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1120–1123
83. Sherwin BB (2005) Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm Behav* 47:371–375
85. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V (2002) The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 22:109–110
86. Smith SM, O'Keane V, Murray R (2002) Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 181:49–55
90. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al (2002) Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59(12):1147–1154
93. Wetzel H et al (1998) Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 137(3):223–232
94. Windgassen K, Wesselmann U, Schulze MH (1996) Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 33(3):142–146
95. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR et al (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 56(1–2):25–30
97. Yaffe K, Haan M, Byers A et al (2000) Estrogen use, APOE and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology* 54(10):1949–1954

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.GynaekologischeEndokrinologie.de