

<https://helda.helsinki.fi>

Prolaktiinipitoisuutta suurentavat psykoosilääkkeet ja rintasyöpäriski rekisteritiedon valossa

Tiihonen, Jari

2022

Tiihonen , J , Kataja , V , Lähteenvuo , M & Taipale , H 2022 , ' Prolaktiinipitoisuutta suurentavat psykoosilääkkeet ja rintasyöpäriski rekisteritiedon valossa ' , Duodecim , Vuosikerta. 138 , Nro 4 , Sivut 296-298 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16700.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/355177>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Jari Tiihonen, Vesa Kataja, Markku Lähteenvuo ja Heidi Taipale

Prolaktiinipitoisuutta suurentavat psykoosilääkkeet ja rintasyöpäriski rekisteritiedon valossa

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Sen relinäkäinen esiintyvyys on noin 12 % ja skitsofreniaa sairastavilla noin 15 %, mikä johtuu siitä, että skitsofreniaa sairastavien joukossa riskitekijät kuten lihavuus, diabetes, tupakointi ja vähäinen synnytysten määrä ovat tavallisempia kuin väestössä yleensä (1–3). Myös suurta prolaktiinipitoisuutta on pidetty mahdollisena riskitekijänä (4,5).

Aivojen dopamiinijärjestelmä estää prolaktiinisynteesiä, ja dopamiini-2-reseptorien salpaus johtaa prolaktiinipitoisuuden suurenemiseen. Siksi on epäilty, että D₂-reseptoreja salpaavien psykoosilääkkeiden käyttö voisi lisätä rintasyöpäriskiä. Tähänastiset tutkimukset eivät ole voineet antaa asiaan selvää vastausta, koska niissä ei ole ollut skitsofreniapotilaiden pitkäaikaisseurantaa, jossa olisi tarkasteltu erikseen prolaktiinipitoisuutta suurentavien ja suurentamattomien psykoosilääkkeiden käyttöä.

Tutkimusryhmämme julkaisi äskettäin suomalaisen aineistoon perustuvan tutkimuksen, jossa selvitettiin pitkäaikaisen psykoosilääkehoidon ja rintasyöpäriskin välistä yhteyttä (6). Siinä seurattiin 30 785:tä naista, joilla oli skitsofreniadiagnosi kansallisessa sairaalahoidon hoitoilmoitusrekisterissä vuosien 1972 ja 2014 välillä. Syöpädiagnosit saatiin Syöpärekisteristä ja lääkealtistus Kelan reseptirekisteristä PRE2DUP-mallinusmenetelmää käyttämällä (7). PRE2DUP-menetelmä perustuu yksilölliseen lääkekäytön mallinnukseen henkilön lääkeostohistorian avulla.

Hyvään hoitotasapainoon päässeeseen potilaan lääkityksen muuttamiseen kannattaa suhtautua pidättyväisesti

Upotetussa tapaus-verrokkiasettelmassa rintasyöpään sairastuneet 1 069 henkilöä kaltaistettiin iän ja skitsofrenian keston osalta 5 339 syöpään sairastumattoman mutta skitsofreniaa sairastavan verrokin kanssa. Tässä tutkimusasetelmassa verrokkit ovat otos kohortin ei-tapauksista. Tutkimukseen mukaan otetut olivat 18–85-vuotiaita, ja poissulkukriteereinä olivat mikä tahansa aiempi syöpä, elinsiirto, rintojen poisto tai HIV-infektio. Pääanalyysi

tutki kumulatiivisen psykoosilääkealtistuksen keston ja rintasyövän välistä yhteyttä. Analyysi suoritettiin ehdollisella logistisella regressiolla (TAULUKKO).

Yhdestä neljään tai yli viiden vuoden kumulatiivinen altistus prolaktiinia säästäville psykoosilääkkeille (klotsapiini, ketiapiini, aripipratsoli) ei suurentanut rintasyöpäriskiä verrattuna alle yhden vuoden altistukseen. Prolaktiinipitoisuutta suurentavien psykoosilääkkeidenkään (esimerkiksi risperidoni, paliperidoni, perfenatsiini, olantsapiini, levomepromatsiini, klooriprotikseeni, klooripromatsiini, haloperidoli, tsuklopentiksoli) käyttöön ei havaittu liittyvän suurentunutta riskiä, kun altistus oli alle viiden vuoden mittainen. Sen sijaan riski suureni, kun altistus kesti viisi vuotta tai enemmän (kerroinsuhde, OR 1,56; 95 %:n luottamusväli 1,27–1,92). Suurimmaksi havaittiin lobulaarisen adenokarsinooman riski (2,36; 1,46–3,82).

Prolaktiinin osuutta pahanlaatuisiin solu-
muutoksiin on tutkittu jo 1960-luvulta lähtien (8). Vaikka korrelaatio useisiin syöpäkasvai-

TAULUKKO. Kumulatiivisen psykoosilääkealtistuksen ja rintasyövän välinen yhteys vuoden viiveellä altistuksesta. Tulokset on vakioitu lasten lukumäärän, päihteiden käytön, itsemurhayritysten, sydän- ja verisuonitautien, astman, keuhkohtaumataudin ja diabeteksen osalta, mutta tietoa tupakoinnista tai painoindeksistä ei ollut saatavilla. Myös rintasyöpärisikiin mahdollisesti vaikuttavien sydän- ja verisuonilääkkeiden, kipulääkkeiden, masennuslääkkeiden ja hormonikorvaushoitojen käyttö vakioitiin.

	Verrokkit (n = 5 339)	Tapaukset (n = 1 069)	Vakioimaton OR (95 %:n luottamusväli)	Vakioitu OR (95 %:n luottamusväli)
Prolaktiinipitoisuutta suurentavan psykoosilääkehoidon kesto				
< 1 vuotta	1 134 (21,2 %)	179 (16,7 %)	–	–
1–4 vuotta	772 (14,5 %)	127 (11,9 %)	1,03 (0,79–1,35)	1,04 (0,79–1,36)
≥ 5 vuotta	3 433 (64,3 %)	763 (71,4 %)	1,53 (1,26–1,86)	1,56 (1,27–1,92)
Prolaktiinipitoisuutta suurentamattoman psykoosilääkehoidon kesto				
< 1 vuotta	4 521 (84,7 %)	907 (84,8 %)	–	–
1–4 vuotta	382 (7,2 %)	73 (6,8 %)	0,95 (0,73–1,24)	0,95 (0,73–1,25)
≥ 5 vuotta	436 (8,2 %)	89 (8,3 %)	1,02 (0,79–1,31)	1,19 (0,90–1,58)

OR = kerroinsuhde (odds ratio)

miin on havaittu, ei etiologiasta ole saatu täysin varmaa näyttöä (9–11). Molekyylibiologisten tutkimusten mukaan prolaktiinin kasvainten kasvua edistävä vaikutus rintarauhassoluissa välittyy Jak2-Stat5-, Ras-Raf-MAPK- ja PI3K-Akt-signaalireittien kautta (12,13). Nämä ovat keskeisiä sytokiiniin ja kasvutekijöiden stimuloimia signaalireittejä, joiden aktivointi vaikuttaa solujen lisääntymiseen, erilaistumiseen, liikkumiseen ja apoptoosiin.

Solunsisäisen signaalireitin ylistimulaatio on hyvin tunnettu syövän syntymekanismi (14). Suuri ja pitkäkestoinen prolaktiinipitoisuus verenkierrassa tai soluväliaineessa voi johtaa poikkeukselliseen prolaktiinireseptoristimulaatioon, prolaktiinivälitteiseen signaalintireittien aktivaatioon ja lopulta pahanlaatuisiin solumuutoksiin.

Havainnoivat tutkimukset eivät voi pitävästi osoittaa altistuksen ja lopputuloksen syysuhtetta, mutta tutkimuksen annos-vastetulojen perusteella näyttää siltä, että pitkäaikainen prolaktiinipitoisuutta suurentava psykoosilääkealtistus lisää merkittävästi rintasyöpään sairastumisen riskiä, kun taas prolaktiinia säästäviä psykoosilääkkeitä käytettäessä vastaavaa riskin suurentumista ei havaita. Mikäli kausaliteetti on todellinen, suurensi rintasyöpärisiki absoluuttisesti noin neljä prosenttiyksikköä eli noin yksi nainen 25:stä sairastuisi prolaktiinipitoisuutta suurentavan pitkäaikaisen psykoosilääkityksen vuoksi.

Miten lääkärin tulisi käytännössä suhtautua

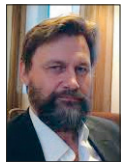
näihin löydöksiin? Yhden tutkimuksen perusteella ei voida tehdä kovin pitkälle meneviä päätelmiä, mutta tiettyjen varovaisuusperiaatteiden noudattaminen voi olla paikallaan. Jos potilaalla on käytössään prolaktiinipitoisuutta suurentava psykoosilääkitys – ja erityisesti jos ilmenee prolaktiiniin liittyviä haittavaikutuksia – on aiheellista pohtia rintasyövän riskitekijöihin kuten tupakointiin ja ylipainoon vaikuttamista sekä mahdollisuuksia minimoida lääkituksen aiheuttamat haitat.

Vaihto prolaktiinia säästävään psykoosilääkkeeseen ei välttämättä ole helposti toteutettavissa, koska klotsapiinilla on runsaasti haittavaikutuksia, ketiapiinin antipsykootin teho ei ole kovin hyvä eikä aripipratsolikaan välttämättä sovi kaikille yksiläkehoitona. Siksi hyvään hoitotasapainoon päässeen potilaan lääkituksen lopettamiseen tai vaihtamiseen kannattaa suhtautua varsin pidättyväisesti.

Nykyisin hyvänä vaihtoehtona prolaktiinipitoisuuksien pienentämiseksi pidetään partiaalisen D₂-agonistin aripipratsolin yhdistämistä lääkitykseen, sillä se pienentää prolaktiinipitoisuuksia jo hyvin siedettynä 5 mg:n päiväänokseksi (15). Mahdollisesti myös uudemmat brekspipratsoli ja karipratsiini ovat käyttökelpoisia. Vaikka psykoosilääkkeiden monilääkehoidoa ei yleisesti suositella, voi erityisesti aripipratsoli olla hyödyllinen lisälääke prolaktiinipitoisuuksien pienemisen lisäksi myös negatiivisten oireiden lievittämisen vuoksi (16). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:651–72.
2. Pettersson D, Gissler M, Hällgren J, ym. The overall and sex- and age-group specific incidence rates of cancer in people with schizophrenia: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e132.
3. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:107–17.
4. Lee HJ, Ormandy CJ. Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;357:101–7.
5. Wang M, Wu X, Chai F, ym. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25998. doi: 10.1038/srep25998
6. Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, ym. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry* 2021;8:883–91.
7. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M, ym. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). *BMC Med Inform Decis Mak* 2015;15:21. doi:10.1186/s12911-015-0140-z
8. Boot LM, Muhlbock O, Repcke G. Prolactin and the induction of mammary tumors in mice. *Gen Comp Endocr* 1962;2:601–2.
9. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, ym. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003;24:1–27.
10. Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:41–53.
11. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Endocr* 2010;22:771–7.
12. Piwien-Pilipuk G, Huo JS, Schwartz J. Growth hormone signal transduction. *J Ped Endocr Metab* 2002;15:771–86.
13. Swaminathan G, Varghese B, Fuchs SY. Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:81–91.
14. Martin GS. Cell signaling and cancer. *Cancer Cell* 2003;4:167–74.
15. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, ym. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2020;222: 88–96.
16. Galling B, Roldán A, Hagi K, ym. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017;16:77–89.



JARI TIIHONEN, LT, professori

Karoliininen Instituutti, kliinisen neurotieteen laitos, Tukholma, Ruotsi
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta, kliininen lääketiede/
oikeuspsykiatria, Niuvanniemen sairaala, Kuopio

Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council,
Tukholma, Ruotsi
Helsingin yliopisto, Neurotieteen tutkimuskeskus, Helsinki

VESA KATAJA, LT, dosentti, lääketieteellinen johtaja

Kaiku Health/ELEKTA, Helsinki

MARKKU LÄHTEENVUO, LT, dosentti, ylilääkäri

Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta,
kliininen lääketiede/oikeuspsykiatria, Niuvanniemen
sairaala, Kuopio

HEIDI TAIPALE, FaT, dosentti

Karoliininen Instituutti, kliinisen neurotieteen laitos,
Tukholma, Ruotsi
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta,
Kliininen lääketiede/oikeuspsykiatria, Niuvanniemen
sairaala, Kuopio
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta,
farmasian laitos, Kuopio

SIDONNAISUUDET

Jari Tiihonen: Apuraha (Eli Lilly, Janssen-Cilag), luentopalkkio/
asiantuntijapalkkio (EMA (European Medicines Agency), Fimea, Eli
Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Orion, Otsuka)

Vesa Kataja: Ei sidonnaisuuksia

Markku Lähteenvuo: Apuraha (Suomen Kulttuurirahasto, Emil
Aaltosen Säätiö, Suomen Lääketieteen Säätiö), luentopalkkio/asian-
tuntijapalkkio (Genomi Solutions, Nursie Health, Sunovion, Orion
Pharma, Lundbeck, Otsuka Pharma, Janssen-Cilag, Recordati)

Heidi Taipale: Apuraha (Eli Lilly, Janssen-Cilag), luentopalkkio
(Janssen-Cilag, Otsuka)