

Relatie tussen antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie en menstratiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie; een systematische review

A. J. OUWEHAND, B. M. MOLLEMA-SCHELWALD, H. KNEGTERING

ACHTERGROND Menstratiestoornissen komen veel voor bij vrouwen met schizofrenie, met name als zij behandeld worden met antipsychotica. Het optreden van menstratiestoornissen wordt vaak toegeschreven aan het gebruik van prolactineverhogende antipsychotica, hoewel ze ook voorkomen bij patiënten die geen antipsychotica gebruiken. Het is daarom de vraag of menstratiestoornissen bij schizofrenie medicatiegerelateerd zijn of een andere relatie hebben met schizofrenie.

DOEL Identificeren en bespreken van studies naar de relatie tussen antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie en menstratiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie.

METHODE Systematisch literatuuronderzoek met PubMed, PsycINFO en het Cochrane Central Register of Controlled Trials.

RESULTATEN Onderzoeken naar het verband tussen antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie en menstratiestoornissen zijn schaars en kennen grote methodologische beperkingen. Slechts in een onderzoek bleek een verband aantoonbaar.

CONCLUSIE Op basis van de huidige onderzoeken kan geen uitspraak gedaan worden over de relatie tussen frequenter voorkomen van menstratiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie en verhoogde prolactinespiegels bij gebruik van antipsychotica.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)10, 861-868]

TREFWOORDEN antipsychotica, hyperprolactinemie, menstratiestoornissen, schizofrenie

Menstratiestoornissen komen veel voor bij vrouwen met schizofrenie, meer dan bij vrouwen uit de algemene populatie (Coppen 1965; van der Linden e.a. 2004). Veel publicaties laten zien dat met name de prevalentie van menstratiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie die behandeld worden met antipsychotica hoog is, variërend van 8 tot 67% (Bobes e.a. 2003; Canuso e.a. 2002; Kleinberg e.a. 1999; Melkersson 2005).

Het optreden van menstratiestoornissen wordt vaak toegeschreven aan verhoogde prolacti-

nespiegels ten gevolge van het gebruik van antipsychotica (Dickson e.a. 1999; Dossenbach e.a. 2006; Kinon e.a. 2006; Malik e.a. 2011; Smith e.a. 2002a). Op theoretische gronden lijkt dit een voor de hand liggende verklaring. De afgifte van prolactine door de hypofyse wordt beïnvloed door diverse factoren. Het belangrijkste regulatiemechanisme is de remmende werking van dopamine. Blokkade van dopamine D₂-receptoren in de hypofyse vermindert de remmende werking, waardoor de prolactinespiegel stijgt. Alle antipsychotica blokkeren

non-selectief dopamine D₂-receptoren en kunnen relevante verhoging van de prolactinespiegel veroorzaken (Bushe e.a. 2008; Holt e.a. 2011). Vooral uit de literatuur over hyperprolactinemie veroorzaakt door het hypofyseadenoom is bekend dat hyperprolactinemie gepaard kan gaan met menstruatiestoornissen (Yazigi e.a. 1997).

Opvallend is echter dat ook vrouwen met schizofrenie die niet behandeld worden met antipsychotica vaak menstruatiestoornissen blijken te hebben. Al lang voor de introductie van antipsychotica is dit beschreven (Haymann 1913; Jolly 1915; Ripley & Papanicolaou 1942; Shroeter 1874).

De vraag is dan ook of de algemeen aangenomen verklaring dat antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie de oorzaak is van cyclusstoornissen wel klopt en of hiervoor bewijs te vinden is. Voor zover ons bekend is dit niet eerder in een systematische review onderzocht. Daarom verrichtten wij een literatuuronderzoek naar relevante oorspronkelijke studies. In dit overzicht willen wij nagaan welke studies de veronderstelde relatie tussen verhoogde serumprolactinespiegels bij antipsychoticagebruik en menstruatiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie hebben onderzocht en of deze relatie kon worden aangetoond.

METHODE

Wij verrichtten een zoekactie in PubMed, PsycINFO en Cochrane Central Register of Controlled Trials voor de periode tot en met juni 2011. We zochten daarbij naar Engelstalige publicaties met als zoektermen: '(Menstrual disorder* OR menstrual irregularit* OR amenorrhea OR oligomenorrhea OR ovarian dysfunction OR hypogonadism OR menstrual cycle OR hyperandrogenism) AND prolact* AND (schizofrenia OR schizofrenia)' in alle zoekvelden. Tevens gebruikten we relevante referenties uit de gevonden artikelen. Doel was te komen tot een meta-analyse, na data-extractie uit de gepubliceerde artikelen. Hiertoe benaderden wij de hoofdonderzoekers telefonisch of per mail met het verzoek om data ter beschikking te stellen.

Inclusiecriteria

De titels en abstracts werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld door de eerste twee auteurs (A.J.O. en B.M.M.-S.). De artikelen moesten voldoen aan de volgende selectiecriteria: het moest gaan om oorspronkelijk onderzoek, de studies moesten de invloed van antipsychoticagebruik op de menstruele functie, of de endocriene functie van vrouwen met schizofrenie onderzoeken en de directe relatie tussen prolactinespiegel en het optreden van menstruatiestoornissen moest zijn getoetst of met behulp van de verstrekte data te toetsen zijn.

RESULTATEN

De zoekopdracht in PubMed leverde 59 artikelen op, die in PsycINFO 29 en die in Cochrane Central Register of Controlled Trials 15. Referenties uit gevonden artikelen leverden 1 artikel op. Na verwijdering van dubbele vermeldingen resteerden 70 artikelen. Na selectie op basis van het abstract bleven 22 artikelen over. Van deze artikelen bleken er 10 te voldoen aan de inclusiecriteria: één gerandomiseerde gecontroleerde trial (Kleinberg e.a. 1999), 2 prospectieve openlabelstudies (Beumont e.a. 1974; Canuso e.a. 2002) en 5 transversale (crosssectionele) openlabelstudies (Brunelleschi e.a. 2003; Kinon e.a. 2003; Magharious e.a. 1998; Melkersson 2005; Smith e.a. 2002b) en 1 retrospectief onderzoek (Ghadirian e.a. 1982). Van 1 onderzoek was het onderzoeksprotocol niet beschreven (Prentice & Deakin 1992).

Een meta-analyse van de gevonden studies kon niet worden uitgevoerd, doordat een deel van de gegevens niet meer beschikbaar was en te veel onderzoekers niet reageerden op ons verzoek de brongegevens ter beschikking te stellen en door de diversiteit in gebruikte onderzoeksopzet.

Onderzoekspopulatie

De participanten in de onderzoeken waren klinisch en poliklinisch behandelde vrouwelijke

patiënten met een psychotische stoornis; in de meerderheid van de gevallen was bij hen de diagnose schizofrenie of schizofreniforme stoornis gesteld en hun leeftijd varieerde van 17 tot 50 jaar. Zij werden behandeld met klassieke antipsychotica waaronder haloperidol of de atypische antipsychotica risperidon, olanzapine of clozapine. Het betrof patiënten in de chronische fase van hun ziekte.

We vonden geen studie naar de relatie tussen menstruatiestoornissen en prolactinespiegel bij patiënten die een eerste psychose doormaken. In de analyse van Kleinberg e.a. (1999) zijn de resultaten van een niet gepubliceerde gerandomiseerde klinische studie naar het gebruik van haloperidol en risperidon bij patiënten met een eerste psychotische episode verwerkt, maar de resultaten van deze groep zijn niet afzonderlijk geanalyseerd.

Exclusiecriteria

Vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten, werden in 3 onderzoeken geëxcludeerd, in 1 studie geïnccludeerd en bij 4 onderzoeken werd hierover geen informatie gegeven. In 4 studies werden postmenopauzale patiënten van het onderzoek uitgesloten, in 1 studie is de menopauzale status van de patiënten niet vermeld en in 4 studies includeerde men ook postmenopauzale vrouwen (zie tabel 1).

Menstruatiestoornissen

De aanwezigheid van menstruatiestoornissen is in 4 studies retrospectief vastgesteld, in 2 met een interview en in 2 met vragenlijsten. In 2 onderzoeken zijn cyclusstoornissen prospectief vastgesteld (zie tabel 1). Van 2 studies is onbekend hoe is vastgesteld of zich menstruatiestoornissen voordeden. Bovendien verschilt de definitie van menstruatiestoornissen tussen de onderzoeken sterk en is in slechts 2 studies een beschrijving van de begrippen gegeven.

Beschrijving van de onderzoeken

Bij nadere beschouwing bleken 10 studies de directe relatie tussen serumprolactinespiegels en het optreden van menstruatiestoornissen te hebben onderzocht (Beumont e.a. 1974; Brunelleschi e.a. 2003; Canuso e.a. 2002; Ghadirian e.a. 1982; Kinon e.a. 2003; Kleinberg e.a. 1999; Magharious e.a. 1998; Melkersson 2005; Prentice & Deakin 1992; Smith e.a. 2002b). Deze onderzoeken worden samengevat in tabel 1.

In een onderzoek van Melkersson (2005) bij 33 vrouwelijke patiënten die werden behandeld met clozapine, olanzapine of risperidon, kon op grond van de verstrekte gegevens een statistisch significant verband berekend worden tussen hyperprolactinemie en het optreden van menstruatiestoornissen ($p = 0,026$).

Beumont e.a. (1974) onderzochten prolactinespiegels en vrouwelijke geslachtshormonen bij 16 patiënten die tijdens een behandeling met klassieke antipsychotica menstruatiestoornissen of galactorroe hadden ontwikkeld. De onderzoeksgegevens suggereren dat de gemiddelde prolactinespiegels van patiënten met een regulaire cyclus lager zijn dan van patiënten met cyclusstoornissen, maar de gevonden relatie was niet statistisch significant.

Brunelleschi e.a. (2003) evalueerden de serumprolactinespiegels en prolactinegerelateerde bijwerkingen bij 13 vrouwen die werden behandeld met risperidon. Cyclusstoornissen werden alleen gerapporteerd door premenopauzale vrouwen met hyperprolactinemie, maar een statistisch significant verband kon niet worden aangetoond.

Canuso e.a. (2002) vergeleken de menstruele cycli van 16 vrouwen die werden behandeld met klassieke antipsychotica (risperidon, olanzapine en clozapine). Van de vrouwen met hyperprolactinemie kampte 50% met menstruatiestoornissen tegenover 60% van de vrouwen met normale prolactinespiegels. Er werd geen statistisch significant verband aangetoond.

In een onderzoek naar de incidentie en de ernst van seksuele disfunctie bij 17 patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, berekenden Ghadirian e.a. (1982) de correlatie tussen serumprolactinespiegel en menstruele veranderingen. Naarmate de serumprolactinespiegels toenamen, traden vaker menstruatiestoornissen op, maar het verband was niet statistisch significant ($p = 0,12$).

Kinon e.a. (2003) onderzochten de prevalentie van hyperprolactinemie en de daarmee samenhangende bijwerkingen bij 90 vrouwelijke patiënten behandeld met klassieke antipsychotica of risperidon. Er werd een niet significante trend waargenomen, met een toenemende kans op de ontwikkeling van menstruatiestoornissen bij stijgende serumprolactinespiegels ($p = 0,064$).

Kleinberg e.a. (1999) analyseerden de uitkomsten van 4 placebogecontroleerde dubbelblinde trials waarin 183 patiënten met risperidon, haloperidol of een placebo werden behandeld. Zij bestudeerden het optreden van met prolactine samengaande bijwerkingen en de relatie tussen de bijwerkingen en de prolactinespiegels. Van een significante relatie tussen menstruatiestoornissen en prolactinespiegels was geen sprake ($p = 0,38$).

Magharious e.a. (1998) onderzochten het effect van behandeling met klassieke antipsychotica op de menstruatie en daarnaast de relatie tussen de menstruele status en effectiviteit van de behandeling bij 27 vrouwelijke patiënten. Er werd een trend waargenomen waarbij vrouwen met een reguliere menstruatie een hogere prolactinespiegel bleken te hebben dan vrouwen met menstruatieproblemen ($p = 0,09$).

Prentice en Deakin (1992) onderzochten bij 40 premenopauzale vrouwen, behandeld met depotpreparaten van klassieke antipsychotica, de relatie tussen menstruatiestoornissen en antipsychotica-gebruik. Tussen patiënten met en zonder cyclusstoornissen werd geen verschil in serumprolactinespiegels gevonden.

Smith e.a. (2002b) onderzochten de invloed van antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie op de hypothalamus-hypofyse-ovariumas bij 20 vrouwen behandeld met klassieke antipsycho-

tica. Zij vergeleken de prolactinespiegels van vrouwen met een reguliere cyclus met die van vrouwen met oligomenorroe respectievelijk amenorroe. Patiënten met amenorroe bleken de hoogste prolactinespiegels te hebben, patiënten met een reguliere cyclus de laagste, de prolactinespiegels van patiënten met oligomenorroe lagen er tussenin. De gevonden verschillen waren aanzienlijk, maar statistisch niet significant.

DISCUSSIE

Het bleek niet mogelijk om op basis van het huidige onderzoek een uitspraak te doen over de relatie tussen hyperprolactinemie bij antipsychotica-gebruik en het optreden van menstruatiestoornissen. Er zijn weinig onderzoeken over dit onderwerp gepubliceerd, elk met eigen methodologische beperkingen. In slechts één onderzoek is een statistisch significante relatie gevonden tussen prolactinespiegels en menstruatiestoornissen (Melkersson 2005). In 5 onderzoeken zijn niet significante aanwijzingen gevonden voor het frequenter voorkomen van cyclusstoornissen bij hogere prolactinespiegels (Beumont e.a. 1974; Brunelleschi e.a. 2003; Ghadirian e.a. 1982; Kinon e.a. 2003; Smith e.a. 2002b). In de overige 4 studies werd geen verband gevonden tussen prolactinespiegels en menstruatiestoornissen (Canuso e.a. 2002; Kleinberg e.a. 1999; Magharious e.a. 1998; Prentice & Deakin 1992).

Methodologische beperkingen

Mogelijk kon in de meeste beschreven onderzoeken geen relatie worden aangetoond door het geringe aantal patiënten per studie (gebrek aan statistisch onderscheidend vermogen ofwel *power*). In 6 van de 10 onderzoeken zijn minder dan 30 proefpersonen geïncludeerd (Beumont e.a. 1974; Brunelleschi e.a. 2003; Canuso e.a. 2002; Ghadirian e.a. 1982; Magharious e.a. 1998; Smith e.a. 2002b).

Een andere verklaring voor de inconsistente bevindingen in de verschillende onderzoeken zou kunnen zijn dat de onderzoeken geen eenduidige

TABEL 1 Onderzoeken naar de relatie tussen serumwaarden van prolactine en het optreden van menstruatiestoornissen

1ste auteur, jaar	Soort	♀	Leeftijd	Medicatie	Duur therapie	Gebruik OAC	Meno-pauze	Menstruatiestoornissen (in %), Methode van vaststellen ervan
Beumont 1974	prospectief open label allen galactorroe en/of amenorroe	16	19-48	klassieke AP	3 weken-14 jaar	?	ja, 1	63% (onbekend)
Brunelleschi 2003	crosssectioneel, open label	13	36,4; SD 3,2 (18-56)	R	> 3 maanden	?	ja, 3	50% (spontane melding)
Canuso 2002	prospectief open label routine klinische setting	16	36,6; SD 6,7	klassieke AP, R, O, C	> 8 weken	nee	nee	klassieke AP en R 63%, O en C 50% (dagboek)
Ghadirian 1982	retrospectief	23	37 (21-52)	klassieke AP	> 1 jaar	?	nee	30% (vragenlijst)
Kinon 2003	crosssectioneel open label routine klinische setting	90	37,8; SD 7,2	klassieke AP, R	> 3 maanden	?	nee	26-54% (vragenlijst retrospectief)
Kleinberg 1999	meta-analyse 4 RCT's	183	onbekend	H, R, placebo	8 weken	20%	nee	H 8%, R 9%, P 7% (UKU)
Magharious 1998	crosssectioneel open label routine klinische setting	27	< 45	klassieke AP	onbekend	nee	niet vermeld	26% (interview retrospectief 1 jaar)
Melkersson 2005	crosssectioneel open label	33	gem. 39-43 (26-59)	R, O, C	> 2,5 maanden	nee	ja, 6	R 56%, O 8%, C 8% (interview)
Prentice 1992	onbekend	40	34 (17-44)	depotmedicatie klassiek	onbekend	?	nee	45% (onbekend)
Smith 2002b	crosssectioneel open label routine klinische setting	20	39,5; SD 10,7	klassieke AP	> 2 jaar medicatie Stabiel	?	nee	60% (vragenlijst retrospectief)

RCT = gerandomiseerde gecontroleerde trial; AP = antipsychoticum; R = risperidon; O = olanzapine; C = clozapine; H = haloperidol; P = placebo; ? = niet bekend; UKU = Udvalg for Kliniske Undersogelser (Lingjarde 1987).

definitie van het begrip ‘menstruatiestoornissen’ hanteren. Ghadirian e.a. (1982) registreren alle veranderingen in de menstruatie. Anderen onderzoeken het voorkomen van amenorroe en oligomenorroe of irregulaire cyclus, maar geven geen definitie van deze begrippen (Beumont e.a. 1974; Kinon e.a. 2003; Kleinberg 1999; Melkersson 2005; Prentice & Deakin 1992; Smith e.a. 2002b). Canuso e.a. (2002) spreken van menstruatiestoornissen wanneer de cyclusduur korter is dan 25 dagen of langer dan 35 dagen en Magharious e.a. (1998) wanneer er minimaal twee verwachte menstruaties zijn overgeslagen. Brunelleschi e.a. (2003) onderzoeken men-

struatiestoornissen, maar geven daarvan geen definities.

De gebruikelijke definitie van het begrip ‘amenorroe’ is: ‘het uitblijven van de menstruatie gedurende minimaal 6 maanden na aanvankelijk wel aanwezig te zijn geweest of, afhankelijk van de duur van de voorafgaande cycli, ten minste drie cycli zijn overgeslagen’ (Heineman e.a. 2007). De observatieperiode in de studies die wij hier bespreken, is vaak te kort om amenorroe conform gangbare definities te kunnen vaststellen (Canuso 2002; Kleinberg 1999).

De inclusie van postmenopauzale vrouwen (Beumont e.a. 1974; Brunelleschi e.a. 2003; Melkersson 2005), die per definitie niet meer menstrueren, kan ook een versturende factor zijn geweest. In de onderzoeken van Beumont e.a. (1974) en Brunelleschi e.a. (2003) zijn deze patiënten weliswaar te identificeren, maar onduidelijk is of zij bij berekening van de samenhang zijn meegeteld. Ook bij de studie van Melkersson (2005) is niet vast te stellen in hoeverre de uitkomst is vertekend.

Ten slotte kan de inclusie van patiënten die orale anticonceptiva (OAC) gebruiken (Beumont e.a. 1974; Ghadirian e.a. 1982; Kinon e.a. 2003; Kleinberg e.a. 1999) het mogelijke verband hebben vertroebeld. Oestrogenen zijn namelijk van invloed op de prolactinespiegel (Crosignani 2006; Wiegatz e.a. 2003) en de fysiologische regulatie van de cyclus wordt door het gebruik van OAC beïnvloed (Heineman e.a. 2007). Wij onderzochten 71 premenopauzale patiënten met schizofrenie of een aanverwante psychotische stoornis die behandeld werden met antipsychotica. Er bleek een relatie tussen hyperprolactinemie en amenorroe aantoonbaar voor patiënten die geen OAC gebruiken, maar niet voor patiënten die OAC gebruiken (Knegtering e.a. 2009).

CONCLUSIES

Onderzoek naar het verband tussen antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie en menstratiestoornissen is schaars, van wisselende kwaliteit en studieopzet en vaak met een te beperkte groepsgrootte. Hoewel bekend is dat veel antipsychotica de prolactinespiegel in het bloed aanmerkelijk kunnen verhogen en dat bij vrouwen met schizofrenie die behandeld worden met antipsychotica meer menstratiestoornissen optreden dan bij controlegroepen, is een direct verband tot op heden niet overtuigend aangetoond.

Antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie verklaart het frequent voorkomen van menstratiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie in het tijdperk voor introductie van antipsy-

chotica niet. Mogelijk spelen ook andere mechanismen een rol bij het optreden van menstratiestoornissen bij vrouwen met psychosen.

In een studie van Malik e.a. (2011) naar seksuele disfunctie bij patiënten met een eerste psychotische episode, bleken hogere prolactinespiegels een voorspeller voor amenorroe. Veel patiënten vertoonden echter al bij aanvang van de studie verhoogde prolactinespiegels, ongeacht of zij medicatie gebruikten. Verschillende fysiologische factoren, waaronder stress en slaapstoornissen, kunnen de prolactinespiegels hebben beïnvloed (Freeman e.a. 2000).

Onderzoekers uit het pre-neurolepticatijdperk vonden gonadale disfunctie en oestrogeentekort; deze zouden ook een rol kunnen spelen (Diczfalusy e.a. 1961; Ripley & Papanicolaou 1942). Riecher-Rössler e.a. (1998) postuleerden de hypo-oestrogeenhypothese. Daarbij veronderstellen zij chronisch gonadale hypofunctie met lage oestrogeenspiegels. Deze hormonale disbalans uit zich onder andere in menstratiestoornissen en is in deze hypothese een risicofactor voor het ontstaan van psychosen bij vrouwen.

Nodig is prospectief onderzoek met voldoende grote patiëntengroepen, duidelijke definitie van menstratiestoornissen en een zorgvuldig geselecteerde onderzoekspopulatie waarbij vrouwen die OAC gebruiken of postmenopauzaal zijn worden geëxcludeerd. Daarmee zullen we antwoord kunnen geven op de vraag of menstratiestoornissen bij schizofrenie alleen een bijwerking zijn van de medicamenteuze behandeling of dat er mogelijk ook een ander verband met het ziekteproces bestaat.

LITERATUUR

- Beumont PJ, Gelder MG, Friesen GH, Harris GW, MacKinnon PC, Mandelbrote BM, e.a. The effects of phenothiazines on endocrine function: I. Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 413-9.

- Bobes J, Garc A-P, Rejas J, Hern NG, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, e.a. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 125-47.
- Brunelleschi S, Zeppegno P, Riso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res* 2003; 48: 405-9.
- Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (Suppl 2): 46-55.
- Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klbanki A, e.a. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111: 11-20.
- Coppen A. The prevalence of menstrual disorders in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 155-67.
- Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2006; 125: 152-64.
- Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35 (Suppl): S75-S86.
- Diczfalusy E, Lauritzen C. Oestrogene beim Menschen. Berlin: Springer; 1961.
- Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkiwicz A, e.a. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 251-8.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
- Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 463-7.
- Haymann H. Menstruationsstörungen bei psychosen. *Z Ges Neurol Psychiat* 1913; 15: 511-5.
- Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM. *Obstetrie en gynaecologie* (6de druk). Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2007.
- Jolly P. Menstruation und psychose. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1915; 55: 637-9.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55-68.
- Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 577-88.
- Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57-61.
- Knegtering H, Ouweland J, Sijtsma, S, Wiersma D. Menstrual disorders in schizophrenia, possible causes and consequences. *Schizophr Bull* 2009; 35 (Suppl 1): 64.
- Linden van der MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk: klachten en aandoeningen in de huisartsenpraktijk. Utrecht/Bilthoven: Nivel/RIVM; 2004.
- Magharious W, Goff DC, Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 77: 159-66.
- Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Rössler A, Kahn RS, Fleischhacker WW, the EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 274-80.
- Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 761-7.
- Prentice DS, Deakin JWF. The role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women. *Schizophr Res* 1992; 6: 114.
- Riecher-Rössler A, Häfner H, Dutch-Strobel A, Stumbaum M. Gonadal function and its influence on psychopathology. A comparison of schizophrenic and non-schizophrenic female inpatients. *Arch Womens Ment Health* 1998; 1: 15-26.
- Ripley HS, Papanicolaou GN. The menstrual cycle with vaginal smear studies in schizophrenia, depression and elation. *Am J Psychiatry* 1942; 98: 567-73.
- Shroeter J. Die Menstruation in ihren Beziehungen zu den Psychosen. *Allg Z Psychiat* 1874; 30: 551-2.
- Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002a; 181: 49-55.
- Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002b; 22: 109-14.

Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, e.a. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67: 25-32.

Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997; 67: 215-25.

AUTEURS

JELLEKE OUWEHAND is arts in opleiding tot psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

BOUKJE MARTHA MOLLEMA-SCHELWALD is arts in opleiding tot psychiater bij Lentis, GGZ Groningen.

RIKUS KNEGTERING is psychiater, Lentis en Lentis Research, GGZ Groningen, en Universitair Centrum Psychiatrie, Neuroimaging Centrum en Rob Giel Onderzoekscentrum, UMC Groningen, Universiteit van Groningen.

Correspondentieadres: Jelleke Ouwehand, UMC Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB, Groningen.

E-mail: a.j.ouwehand@umcg.nl

Strijdige belangen: H. Knegtering staat op de sprekerslijst voor Eli Lilly, Janssen, BMS en Astra Zeneca. Hij ontving 'unconditional research grants' van Lilly, BMS en Astra Zeneca.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-3-2012.

SUMMARY

The relationship between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia; a systematic review – A.J. Ouwehand, B.M. Mollema-Schelwald, H. Knegtering –

BACKGROUND Menstrual disorders are common among women with schizophrenia, particularly when they are being treated with antipsychotics. The occurrence of menstrual disorders is often attributed to the use of prolactin-elevating antipsychotics, although menstrual disorders also occur in patients not using antipsychotics. Therefore we need to find out whether menstrual disorders in schizophrenia are drug-related or whether they have some other connection with schizophrenia.

AIM To identify and discuss studies that investigate the relationship between antipsychotics-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia.

METHOD We reviewed the literature systematically using PubMed, PsycINFO and the Cochrane Central Register of Controlled Trials.

RESULTS Very few studies have investigated the connection between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders and most have serious methodological limitations. Only one study was able to demonstrate such a connection.

CONCLUSION On the basis of current research no firm conclusions can be drawn about the relationship between the increased frequency of menstrual disorders in women with schizophrenia and elevated prolactin levels resulting from the use of antipsychotics.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)10, 861-868]

KEY WORDS antipsychotics, hyperprolactinemia, menstrual disorders, schizophrenia