

Borstkanker in de familieanamnese: een mogelijke contra-indicatie voor dopamineantagonisten

M.A.C. NIJPELS, E. HARNISCH, C.M.T. GIJSBERS VAN WIJK

SAMENVATTING Een 23-jarige vrouw lijdt aan een psychose en aan angst- en somberheidsklachten. De patiënte is erfelijk belast met een verhoogde kans op mammacarcinoom. Uit literatuur blijkt dat het gebruik van dopamineantagonisten mogelijk een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker geeft. Er is tot nu toe onvoldoende wetenschappelijk bewijs voorhanden om de behandelstrategie bij vrouwen met een belaste familieanamnese aan te passen. Wij adviseren deze vrouwen wel periodiek mammaonderzoek te laten verrichten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 481-485]

TREFWOORDEN antipsychotica, borstkanker, hyperprolactinemie

Hoewel bekend is dat het gebruik van antipsychotica tot een verhoging van de prolactinespiegel kan leiden, wordt aan deze bijwerking relatief weinig aandacht geschonken. Klassieke antipsychotica kunnen een verhoging van de prolactinespiegel veroorzaken. Clozapine, quetiapine en aripiprazol worden als prolactine-neutraal beschouwd; uit de literatuur blijkt echter dat bij hoge doseringen olanzapine wel een verhoging kan voorkomen (Crawford e.a. 1997; Tollefson & Kuntz 1999). Bij het gebruik van risperidon is in diverse onderzoeken een duidelijke verhoging van de prolactinespiegel gevonden (Breier e.a. 1999; David e.a. 2000; Kim e.a. 2002; Kleinberg e.a. 1999; Peuskens 1995).

In dit artikel wordt een jonge vrouw beschreven die behandeld is met risperidon. Bij navraag blijkt patiënte erfelijk belast te zijn met een verhoogde kans op mammacarcinoom. Aangezien risperidon kan leiden tot een verhoging van de prolactinespiegel, bestaat in haar geval mogelijk een contra-indicatie voor behandeling met risperidon. Op grond van de beschikbare literatuur

wordt uiteengezet welke handelwijze wij aanbevelen voor vrouwen met een belaste familieanamnese voor mammacarcinoom.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 23-jarige studente zonder psychiatrische voorgeschiedenis wordt opgenomen in een psychotische toestand met akoestische, visuele en haptische hallucinaties, en angst- en somberheidsklachten. Patiënte hoort sinds een jaar stemmen die in de maanden voor opname in ernst toenamen. De stemmen zijn voornamelijk 's avonds en 's nachts aanwezig. Zij hoort stemmen van onbekenden die in verschillende talen door elkaar heen praten. Tevens ziet zij schimmen van onbekenden van wie zij het gezicht niet kan zien en door wie zij wordt aangeraakt. Hierdoor wordt ze steeds angstiger, durft ze de straat niet meer op en kan ze 's nachts niet meer slapen. Door deze belevingen brengt zij zich in gevaarlijke situaties: ze vertelt eenmaal door een schim van de trap ge-

duwd te zijn. Ook heeft ze het gevoel bestuurd te worden, waardoor ze vlak voor opname naar het spoor is gelopen en bijna onder een trein kwam. Daarnaast is er sprake van een sombere stemming, anhedonie, geheugen- en concentratieproblemen en een verminderde eetlust.

Patiënte heeft een belaste, psychiatrische familieanamnese. Haar vader heeft een schizoaffectieve stoornis. Een neef en een oom, maar mogelijk meer familieleden aan vaders kant die in het buitenland verblijven, zouden schizofrenie hebben. Bij psychiatrisch onderzoek zien wij een goed verzorgde vrouw, uiterlijk jonger ogend dan haar kalenderleeftijd, die haar verhaal met lijdensdruk presenteert. De hogere cognitieve functies zijn intact. Er is sprake van akoestische en visuele hallucinaties. Het denken is vertraagd en coherent. Inhoudelijk is er sprake van paranoïde wanen en beïnvloedingswanen. De stemming is somber en angstig met een vlak affect. Hoewel zij geen doodswens heeft, lijkt het suïciderisico hoog aangezien patiënte eerder in (levens)bedreigende situaties terecht is gekomen.

Volgens de differentiële diagnose lijdt patiënte aan een depressieve stoornis met psychotische kenmerken, een schizoaffectieve dan wel schizofreniforme stoornis en/of een dissociatieve stoornis. Zij wordt ingesteld op olanzapine 20 mg/dag. Vanwege gewichtstoename en het feit dat de psychose niet vermindert, wordt de medicatie omgezet in haloperidol 10 mg/dag. In verband met haar depressieve klachten start zij ook met venlafaxine, waardoor de angst- en somberheidsklachten verminderen. Omdat de psychotische symptomen blijven aanhouden, wordt overwogen haloperidol te vervangen door risperidon.

Uit de somatische familieanamnese komt op dat moment naar voren dat bij de moeder van de patiënte een jaar geleden mammacarcinoom is geconstateerd. Ook bij een zus van haar oma en bij enkele nichten is in het verleden mammacarcinoom gediagnosticeerd.

Met deze nieuwe informatie stelden wij ons de vraag of er geen contra-indicatie is voor het gebruik van een antipsychoticum dat de prolactine-

spiegel verhoogt, zoals risperidon. Via PubMed (1965 tot heden) zochten we Engelstalige literatuur met de volgende trefwoorden: 'hyperprolactinaemia', 'breast cancer' en 'antipsychotic drugs'. Relevante literatuurverwijzingen in de gevonden publicaties zijn ook in beschouwing genomen. Tevens selecteerden we artikelen over het verband tussen dopamineantagonisten en hyperprolactinemie enerzijds, en tussen dopamineantagonisten en mammacarcinoom anderzijds. Vier van de zes gevonden onderzoeksartikelen zijn vanwege hun inhoudelijke relevantie voor de behandeling meegenomen.

BESPREKING

Prolactine is een hormoon dat wordt geproduceerd door de lactotrofe cellen in de hypofysevoorkwab die buiten de bloed-hersenbarrière gelegen is. Tijdens de zwangerschap wekt prolactine de borstvergroting op en tijdens het zogen de melkproductie. Steroïde hormonen en neurotransmitters beïnvloeden de afscheiding van prolactine: zij kunnen die zowel afremmen als stimuleren. Dopamine heeft een sterk remmende werking op de afgifte van prolactine door een receptorblokkade op de membranen van de lactotrofe cellen (Gudelsky 1981). De remmende werking van dopamine op de afscheiding van prolactine wordt door postsynaptische blokkade van dopaminerge receptoren tenietgedaan. Vooral antipsychotica of metaboliëten ervan met een hoge affiniteit voor D_2 -dopaminereceptoren en met hydrofiele eigenschappen, verdringen endogeen dopamine van de receptoren en laten de afscheiding van prolactine toe. Aangezien de meeste klassieke antipsychotica een hoge affiniteit voor D_2 -dopaminereceptoren hebben, induceren zij in sterkere mate hyperprolactinemie dan de atypische middelen met een geringere affiniteit voor D_2 -dopaminereceptoren. Risperidon heeft een gemiddelde affiniteit voor D_2 -dopaminereceptoren, maar beïnvloedt desondanks de prolactinespiegel sterk (Knegtering e.a. 2005). Kapur e.a. (2002) veronderstellen dat risperidon, vergeleken met olanzapine

en quetiapine, in veel geringere mate door de bloed-hersenbarrière doordringt, waardoor het een grotere receptorblokkade op de membranen van de lactotrofe cellen in de hypofysevoorkwab veroorzaakt. Hierdoor kan hyperprolactinemie ontstaan, herkenbaar aan de volgende symptomen: galactorroe, gynaecomastie, seksuele functiestoornissen, menstruatiestoornissen en infertilititeit. Tevens onderdrukt prolactine de afgifte en de werking van gonadotrofin releasing hormone (GnRH). Hierdoor kunnen de oestrogeen- en testosteronspiegels verlaagd zijn, wat bij vrouwen acne en mannelijke beharing kan veroorzaken. Op de lange termijn is een verhoogde kans op osteoporose en borstkanker mogelijk (Haddad & Wieck 2004).

Als criteria voor een belaste familieanamnese voor mammacarcinoom geldt dat bij 1 of meer eerstegraads verwanten een mammacarcinoom ontdekt is vóór het 50ste levensjaar of bij 2 of meer na het 50ste levensjaar. Bij tweedegraads verwanten geldt dat er wordt gesproken over een belaste familieanamnese als er bij twee of meer tweedegraads verwanten een mammacarcinoom is ontdekt, ongeacht de leeftijd (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2000).

De literatuur geeft geen eenduidig antwoord op de vraag of antipsychotica die de prolactinespiegel verhogen, bij vrouwen een groter risico op het ontwikkelen van mammacarcinoom veroorzaken (Gulbinat e.a. 1992; Halbreich e.a. 1996; Kanhouwa e.a. 1984; Wang e.a. 2002). Uit een recent onderzoek bleek bij vrouwen die dopamineantagonisten gebruiken, een klein (statistisch significant) verhoogd risico op het ontwikkelen van mammacarcinoom (Wang e.a. 2002). Dit retrospectieve cohortonderzoek besloeg een periode van 6,5 jaar. De onderzoeksgroep bestond uit 52.819 vrouwen die wél en 55.289 vrouwen die geen dopamineantagonisten hadden gebruikt. Alle deelnemers waren 20 jaar of ouder en hadden geen diagnose van borstkanker. Bij het gebruik van dopamineantagonisten werd een verhoogd risico van 16% gevonden op het ontwikkelen van mammacarcinoom (*adjusted hazard ratio* 1,16; 95%-betrouwbaarheidsinterval

1,07-1,26). Hogere doseringen corresponderden met een groter risico. De auteurs zetten een paar kanttekeningen bij hun methodologie. Zo zijn psychiatrische patiënten, vooral die met psychotische stoornissen, minder geneigd mee te werken aan somatische screening zoals mammografie, follow-uponderzoek en behandeling. Ook missen de auteurs belangrijke informatie over hun patiëntengroep, bijvoorbeeld familieanamnese voor borstkanker, socio-economische status, *body mass index* en de gemiddelde leeftijd waarop zij kinderen kregen. De auteurs concluderen dat het gebruik van dopamineantagonisten een licht, significant, hoger risico op het ontwikkelen van mammacarcinoom geeft. Gezien het geringe risico en de aanwezigheid van belangrijke methodologische beperkingen geven zij aan dat er geen verandering van de behandelstrategie nodig is. Zij adviseren bij deze patiëntengroep wel een intensiever follow-uponderzoek.

CONCLUSIE

De literatuur geeft geen eenduidig antwoord op de vraag of antipsychotica die de prolactinespiegel verhogen, bij vrouwen een groter risico op het ontwikkelen van borstkanker geven. Aangezien het risico slechts licht toeneemt, zijn er momenteel onvoldoende argumenten om bij vrouwen die erfelijk belast zijn met mammacarcinoom, de keuze voor een antipsychoticum hiervan afhankelijk te laten zijn. Wij adviseren alle vrouwen die dopamineantagonisten gebruiken om vanaf hun 35ste jaar jaarlijks mammaonderzoek te laten verrichten in de vorm van een mammografie met palpatieonderzoek door een arts. Volledigheidshalve vermelden wij nog dat voor vrouwen jonger dan 35 jaar geen extra onderzoeken aanbevolen zijn.

Nadat bij onze patiënte haloperidol vervangen werd door risperidon, verdwenen de psychotische belevingen en de depressieve stemming naar de achtergrond. Ze ontwikkelde geen klachten passend bij hyperprolactinemie. De behandeling met risperidon en venlafaxine heeft uiteindelijk een redelijk effect gesorteerd. Conform het proto-

col van de CBO-richtlijn voor het adviseren van gezonde vrouwen met mammacarcinoom in de familie, raadden wij patiënte aan periodiek mammoonderzoek te laten verrichten. Voor genetische screening komt patiënte niet in aanmerking.

LITERATUUR

- Breier, A.F., Malhotra, A.K., Su, T.P., e.a. (1999). Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effect on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 294-298.
- Crawford, A.M., Beasley, C.M., Jr., & Tollefson, G.D. (1997). The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophrenia Research*, 26, 41-54.
- David, S.R., Taylor, C.C., Kinon, B.J., e.a. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 22, 1085-1096.
- Gudelsky, G.A. (1981). Tuberoinfundibular dopamine neurons and the regulation of prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 6, 3-16.
- Gulbinat, W., Dupont, A., Jablensky, A., e.a. (1992). Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *The British Journal of Psychiatry, Supplement* 18, 75-83.
- Haddad, P.M., & Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64, 2291-2314.
- Halbreich, U., Shen, J., & Panaro, V. (1996). Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *American Journal of Psychiatry*, 153, 559-560.
- Kanhouwa, S., Gowdy, J.M., & Solomon, J.D. (1984). Phenothiazines and breast cancer. *Journal of the National Medical Association*, 76, 785-788.
- Kapur, S., Langlois, X., Vinken, P., e.a. (2002). The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacologic analysis in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302, 1129-1134.
- Kim, K.S., Pae, C.U., Chae, J.H., e.a. (2002). Effect of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 408-413.
- Kleinberg, D.L., Davis, J.M., de Coster, R., e.a. (1999). Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 57-61.
- Knegtering, R., Baselmans, P., Castelein, S., e.a. (2005). Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1010-1012.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. (2000). Screening en diagnostiek mammacarcinoom. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
- Peuskens, J. (1995). Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-center, double blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 166, 712-726.
- Tollefson, G.D., & Kuntz, A.J. (1999). Review of recent clinical studies with olanzapine. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*(Suppl. 37), 30-35.
- Wang, P.S., Walker, A.M., Tsuang, M.T., e.a. (2002). Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1147-1154.

AUTEURS

M.A.C. NIJPELS is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij Mentrum GGZ Amsterdam.

E. HARNISCH was ten tijde van het schrijven van dit artikel co-assistent psychiatrie bij Mentrum GGZ Amsterdam.

C.M.T. GIJSBERS VAN WIJK is als psychiater werkzaam bij Mentrum GGZ Amsterdam.

Correspondentieadres: M.A.C. Nijpels, p/a Mentrum, A-opleiding psychiatrie, 2e C. Huygenstraat 37-39, 1054 AG Amsterdam.

E-mail: marie.nijpels@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-12-2005.

SUMMARY

Breast cancer in the family; a possible contra-indication to the use of dopamine antagonists. A case study – M.A.C. Nijpels, E. Harnisch, C.M.T. Gijsbers van Wijk – A 23-year-old woman with a family history of breast cancer suffers from a psychotic disorder and has symptoms of anxiety and depression. There are some indications in the literature that the use of dopamine antagonists can lightly increase the risk of developing breast cancer. So far there is insufficient scientific evidence to justify alterations in the standard treatment strategy simply on the grounds that a woman has a family history of breast cancer. We do however recommend that women in this risk category be tested periodically for possible breast cancer.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 481-485]

KEY WORDS antipsychotic agents, breast neoplasms, hyperprolactinemia