

Jongeren met hyperprolactinemie bij antipsychoticagebruik: denk aan macroprolactine

A.E. Brandsma, R.H.A. van der Doelen, W.A. Ester

Samenvatting Hyperprolactinemie is een relatief frequente laboratoriumafwijking (30-80%) als gevolg van antipsychoticagebruik, en een reden om de dosis te verlagen en soms te stoppen. Wij beschrijven twee jongeren met een autisme-spectrumstoornis bij wie hyperprolactinemie berustte op een fout-positieve bepaling door macroprolactine. De consequenties waren: onnodige endocrinologische evaluatie inclusief MRI-scan van het brein, en onwenselijke antipsychotica-afbouw. Hyperprolactinemie kan dus berusten op een fout-verhoogde prolactineconcentratie. Er zou een aanvulling op de huidige richtlijnen moeten komen waarin een werkwijze voor macroprolactinescreening is opgenomen.

Antipsychotica worden veelvuldig voorgeschreven in Nederland: voor de meest voorgeschreven middelen waren er 4.175.000 voorschriften in 2018 (Stichting Farmaceutische Kengetallen; <https://www.sfk.nl>) (tabel 1). Hiervan worden er 192.000 voorgeschreven aan jeugdigen tot 21 jaar. De duur van het antipsychoticagebruik bij jeugdigen heeft een mediaan van 6,0 maanden, maar bij 1 op de 8 is deze 4 jaar of langer (Kloosterboer e.a. 2018).

Er is een beperkt aantal antipsychotica die met een geldige indicatie kunnen worden voorgeschreven aan jeugdigen (Farmacotherapeutisch Kompas; Kinderformularium). Risperidon kan men bijvoorbeeld voorschrijven bij agressie in het geval van gedragsstoornissen vanaf de leeftijd van 5 jaar. Voor haloperidol kan men kiezen bij een psychose, tics en bij gedragsstoornissen of autismespectrumstoornissen (ASS) vanaf de leeftijd van respectievelijk 13, 10 en 6 jaar. Clozapine kan men voorschrijven bij therapieresistente schizofrenie bij kinderen van 16 jaar en ouder. Hiernaast wordt offlabelgebruik genoemd voor ASS bij risperidon, aripiprazol en olanzapine (Kinderformularium).

Doseringsadviezen voor middelen die zijn geregistreerd voor bepaalde indicaties bij kinderen zijn zowel in het Farmacotherapeutisch Kompas te vinden als in het Kinderformularium. Daarnaast geeft het Kinderformularium evidence-based dosisadviezen voor middelen die veelvuldig worden voorgeschreven aan kinderen, maar offlabel zijn.

Door antipsychotica kan de prolactinespiegel worden verhoogd. Bij risperidongebruik wordt 30-80% hyperprolactinemie gerapporteerd en bij olanzapine $\geq 30\%$ (Roke e.a. 2009; Cookson e.a. 2012; Perez-Iglesias e.a. 2012; Peuskens e.a. 2014; Margari e.a. 2015; Druyts e.a. 2016; Balijepalli e.a. 2018). Ook het gebruik van haloperidol (20-50%) en quetiapine (10-20%) kan hyperprolactinemie induceren, maar in lagere mate dan risperidon (Roke e.a. 2009; Cookson e.a. 2012; Perez-Iglesias e.a. 2012; Peuskens e.a. 2014; Druyts e.a. 2016; Balijepalli e.a. 2018). De door antipsychotica geïnduceerde hyperprolactinemie is een bijwerking die wordt toegeschreven aan een blokkade van de dopaminerge D_2 -receptoren (Torre & Falorni 2007).

Hyperprolactinemie kan echter ook pre-existent bij zowel jeugdigen (Peuskens e.a. 2014; Margari e.a. 2015) als volwassenen (Riecher-Rossler e.a. 2013; Gonzalez-Blanco e.a. 2016) aanwezig zijn, zonder duidelijke verschijnselen van hyperprolactinemie. Stress, geassocieerd met de ervaren ziekteverschijnselen, een pre-existente gevoeligheid of een genetische predispositie worden als mogelijke oorzaken hiervan genoemd. In de huidige adviezen voor screening op bijwerkingen van antipsychotica bij jeugdigen wordt genoemd dat een prolactinebepaling iedere keer bij klachten en sowieso jaarlijks moet gebeuren (NVvP 2012; Kalverdijs e.a. 2014) omdat een verhoogde prolactinewaarde gevolgen voor de lengte- en botgroei en de geslachtsrijping kan hebben. Screening kan leiden tot eerdere detectie. Bij

AUTEURS

Annelies Brandsma, kinderarts specialisatie kinderendocrinologie, afd. Kindergeneeskunde, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

Rick van der Doelen, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie, Algemeen Klinisch Laboratorium, IJsselland ziekenhuis, Capelle a/d IJssel.

Wietske A. Ester, kinder- en jeugdpsychiater, senior onderzoeker en UHD, Sarr Autisme Rotterdam, Youz Kinder- en jeugdpsychiatrie, Rotterdam, en afd. Kinder- en jeugdpsychiatrie, Curium-LUMC, Universiteit Leiden, Oegstgeest.

Correspondentieadres

Wietske A. Ester, Dynamostraat 18, 3083 AK Rotterdam.
E-mail: w.ester@youz.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-11-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(3):209-214

een verhoogde prolactineconcentratie wordt geadviseerd om de dosis aan te passen of het middel te veranderen om de prolactinewaarde binnen de referentiewaarden te krijgen. Bij een desondanks aanhoudend verhoogde prolactineconcentratie wordt geadviseerd naar een kinderarts te verwijzen.

Prolactine is een eiwithormoon dat in de klinische praktijk routinematig gemeten wordt door *two-site sandwich immunoassays*. De bepaling van prolactine is niet gestandaardiseerd. Dat betekent dat laboratoria verschillende referentiewaarden hanteren en ook verschillende uitslagen kunnen produceren bij dezelfde patiënt. Uitslagen van verschillende laboratoria kunnen daarom niet rechtstreeks met elkaar vergeleken worden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een jongen van 14 jaar, was bekend wegens ASS en een disharmonisch IQ (WISC-III: VIQ 117, PIQ 104) en groeide op in een intact gezin met een broertje. Hij zat in de 3de klas van het vmbo (in de variant leerwegondersteunend onderwijs, met iets kleinere klassen). Zijn klachten bestonden uit slaap- en concentratieproblemen, hij was vaak moe overdag, wat werd toegeschreven aan overprikkeling. Hij had last van rigide denken en er was sprake van verbale agressie. Er was slaapdiagnostiek gedaan bij een slaapcentrum, daarbij werd *delayed sleep phase disorder/chronische insomnie* vastgesteld. Patiënt had jarenlang psychologische behandeling gehad (thuisbegeleiding, schoolbegeleiding, *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR) en begeleiding bij slaapproblemen), en ouders

Tabel 1. Meest verstrekte antipsychotica via openbare apotheken naar leeftijdscategorie, 2018 (% van het totaal aantal voorschriften per categorie) (Stichting Farmaceutische Kengetallen 2020)

LEEFTIJD	0-10		11-20 JAAR		21-64 JAAR*		≥ 65 JAAR		ALLE LEEFTIJDEN	
Rang										
1	risperidon	53%	risperidon	37%	quetiapine	39%	quetiapine	31%	quetiapine	36%
2	aripiprazol	34%	aripiprazol	28%	olanzapine	18%	olanzapine	20%	olanzapine	18%
3	pipamperon	7%	quetiapine	19%	clozapine	13%	risperidon	17%	risperidon	14%
4	haloperidol	3%	olanzapine	6%	risperidon	12%	haloperidol	16%	clozapine	11%
5	quetiapine	2%	pipamperon	5%	aripiprazol	8%	clozapine	9%	haloperidol	9%
6	olanzapine	1%	haloperidol	4%	haloperidol	6%	pipamperon	4%	aripiprazol	8%
7	clozapine	0%	clozapine	1%	pipamperon	4%	aripiprazol	3%	pipamperon	4%
Totaalaantal voorschriften, 2018		25.000		167.000		2.940.000		1.044.000		4.175.000

*Leeftijdsklassen 21-40 jaar en 41-64 jaar zijn samengevoegd, omdat de voorkeursantipsychotica binnen beide groepen overeenkomen.

hadden zich maximaal ingezet om aanpassingen thuis en op school te doen; echter, er was een wankel evenwicht na een periode van schooluitval. Uit zijn voorgeschiedenis bleek dat bij patiënt op 10-jarige leeftijd ASS was vastgesteld; daarvoor was hij bekend wegens ADHD, gecombineerde type, enuresis en encopresis.

Na uitgebreide psycho-educatie over medicamenteuze opties werd met risperidon gestart. Hierop nam de moeheid af, de werkhypothese was dat de extreme vermoeidheid werd veroorzaakt door overprikkeling. Na 3 maanden werd de prolactineconcentratie in het bloed bepaald: die bleek sterk verhoogd te zijn (857 mE/l; referentiewaarden 90-330 mE/l). Er werd overlegd met een kinderarts gezien de onwenselijkheid om de risperidondosis te verlagen. De kinderarts adviseerde kindergeneeskundige consultatie.

Hierbij bleek anamnestic geen sprake van gynaecomastie of galactorroe, de puberteitsontwikkeling was normaal verlopen. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke, slanke jongeman gezien, met een lengte van 176,5 cm (-0,12 SDS lengte voor leeftijd), en een gewicht van 63,9kg (0,62 SDS gewicht naar lengte, BMI 20,5 kg/m²: 0,63 SDS). Patiënt had geen gynaecomastie en een normaal mannelijk beharingspatroon van gelaat, oksels, romp en benen. Hij weigerde onderzoek van zijn genitalia.

De prolactineconcentratie werd opnieuw gemeten (in het ziekenhuislaboratorium) en deze was toen licht verhoogd (0,43 U/l; normaalwaarde 0,03-0,40 U/l).

Na precipitatie van macrocomplexen met polyethyleenglycol (PEG) bleek bij de post-PEG-meting de prolactineconcentratie echter normaal (0,22 U/l; normaalwaarde 0,08-0,26 U/l). De conclusie was dat er geen sprake was van hyperprolactinemie en patiënt werd terugverwezen naar de kinderpsychiater.

De risperidonbehandeling werd gecontinueerd met 1,5 mg/dag. Patiënt had als effect van de risperidon: meer rust ervaren in zijn hoofd, minder nerveus gedrag. Hij had geen last van bijwerkingen. De medicamenteuze behandeling werd in combinatie met de thuisbegeleiding voorgezet.

Patiënte B, een vrouw van 21 jaar, was bekend wegens ASS, depressie en genderdysforie. Zij kwam uit een intact gezin met twee broertjes en ze had een hoge intelligentie (WISC-III: VIQ 133, PIQ 121). Zij had diverse kenmerken van posttraumatische stressstoornis en op 19-jarige leeftijd was in een genderpolikliniek genderdysforie vastgesteld. Op 20-jarige leeftijd was patiënte een week opgenomen geweest op de crisisafdeling van een ggz-instelling vanwege depressie en psychotische decompensatie. Zij had toen beslist om het traject bij de genderpolikliniek tijdelijk stop te zetten.

Op 21-jarige leeftijd kwam zij bij de polikliniek ASS-jeugd, voor individuele psychotherapie, ouderbegeleiding en medicamenteuze behandeling en ze nam deel aan de lotgenotengroep. Haar klachten bestonden uit: onzekerheid bij tegenslagen, neerslachtigheid en angst

voor het moeten presteren op school, maar ook angst over haar identiteit: wie ben ik en wat kan ik?

Patiënte ging weer dagelijks naar school sinds 20-jarige leeftijd. Zij deed mbo-niveau 3 en zat in het eerste jaar (tot 16-jarige leeftijd in 4 vwo, waarna ze via volwassenenonderwijs haar havodiploma had behaald).

Medicatie: venlafaxine 75 mg/dag en risperidon 1,5 mg/dag. Na evaluatie van de psychiatrische klachten werd de risperidondosering verlaagd van 1,5 mg naar 1,0 mg/dag aangezien de angst/somberheidsklachten op de voorgrond stonden.

Bij screenend laboratoriumonderzoek werd een verhoogde prolactinewaarde vastgesteld van 2133 mE/l (referentiewaarde: 100-500 mE/l). Patiënte werd daarom verwezen naar de internist.

Patiënte had een normale groei en puberteitsontwikkeling doorgemaakt. De menarche startte bij 13 jaar (gemiddeld: 13,1 jaar) en het menstruatiepatroon was onveranderd, de menses waren regulair. Zij was uitgegroeid bij 16 jaar, had nooit fracturen gehad, geen toename van dorstgevoel en een adequaat energieniveau. Wel was haar recent opgevallen dat er beiderzijds enige melkuitvloed optrad als ze in haar tepels kneep. Bij lichamelijk onderzoek werd een lange slanke jonge vrouw gezien met een lengte van 182,1 cm, een gewicht van 73,8 kg (BMI: 22 kg/m²), een bloeddruk van 117/68 mmHg en een pols van 54/minuut. Er was een normaal vrouwelijk beharingspatroon met iets donkere beharing op de bovenlip en onder de navel en normale mammae. Aanvullend onderzoek (in een ander laboratorium) toonde een licht verhoogde prolactinewaarde (0,56 U/l; normaalwaarde 0,03-0,51 U/l) en een verhoogde post-PEG-meting van de prolactine (0,50 U/l; normaalwaarde 0,09-0,39 U/l). MRI van de hypofyse toonde een normaal aspect van de neurohypofyse en adenoypofyse zonder microadenoom. Er werd geconcludeerd dat er sprake was van een licht verhoogde prolactinewaarde bij risperidongebruik. Patiënte werd terugverwezen naar de psychiater.

Op 21-jarige leeftijd werd risperidon gestopt; patiënte merkte weinig hierna, behoudens wat minder eetlust. Op 22-jarige leeftijd werd de venlafaxinedosis verhoogd van 75 mg naar 112,5 mg gezien een toename van angstklachten, nachtmerries en somberheid tijdens EMDR-behandeling. Hierna volgde verhoging naar 150 mg venlafaxine per dag; nog steeds was zij eenmaal per week somber en had dan suïcidale gedachten, en eenmaal per week een paniekaanval. Op 23-jarige leeftijd ging patiënte naar de afdeling volwassenen eerste lijnspsychiatrie.

BESPREKING

Prolactine is een hormoon dat wordt geproduceerd in de hypofysevoorkwab (adenoypofyse). Prolactine is voor het eerst geïsoleerd uit de hypofyse van runderen (Riddle e.a. 1933) en blijkt bij de mens vooral een stimu-

lerende werking op het borstklierweefsel te hebben (melkproductie). De afgifte van prolactine wordt geremd door dopamine (*prolactin-inhibiting factor*) uit de hypothalamus dat via de hypofysesteel de prolactineproducerende, lactotrofe cellen in de hypofysevoorkwab bereikt. Oxytocine en het hypothalamische *thyrotropin releasing hormone* (TRH) zijn bekende *prolactin-stimulating factors* (PSF) en stimuleren de productie van prolactine door de hypofyse. Prolactine wordt afgebroken door de lever en de nieren.

Hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie, een verhoogde concentratie van prolactine in het bloed, is fysiologisch tijdens de zwangerschap en lactatie. Deze kan ook optreden bij gebruik van oestrogenbevattende anticonceptiva, stress, tepelstimulatie, hypothyreoïdie, ernstige nierinsufficiëntie, bij een prolactine-producerende tumor in de hypofyse (prolactinoom) of als bijwerking van antidopaminerge medicatie, zoals antipsychotica.

De symptomen waarmee hyperprolactinemie gepaard kan gaan, zijn galactorroe, gynaecomastie en remming van de afgifte van *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) door de hypothalamus. Dit kan leiden tot oligomenorroe, amenorroe, verlaagd libido, potentiële stoornissen en verminderde spermatogenese. Door de verlaagde afgifte van GnRH kan een *hypogonadotroop hypogonadisme* ontstaan, wat bij prepuberale kinderen resulteert in het uitblijven van de puberteit en een verminderde lengtegroei.

Daarnaast lijkt een langdurig verhoogde prolactine-waarde effect te hebben op de botvorming, zich uitend in een lagere botdichtheid en mogelijk later zelfs *osteoporose* (Roke e.a. 2009). Hyperprolactinemie kan ook zonder klachten of symptomen bestaan of deze kan pas

in een laat stadium opvallen. Zo kan deze bij meisjes onopgemerkt blijven als er nog geen eerste menstruatie is geweest. Ook zonder klachten lijkt analyse en behandeling van een verhoogde prolactineconcentratie bij jongeren van belang, gezien het risico van langetermijneffecten.

Hyperprolactinemie bij antipsychoticagebruik is reversibel en de lichamelijke effecten hiervan waarschijnlijk ook. Normalisatie treedt doorgaans op binnen 3-4 dagen na staken van het veroorzakende antipsychoticum (Melmed e.a. 2011).

Klinische diagnostiek bij hyperprolactinemie

De anamnese, het lichamenlijk en aanvullend onderzoek zijn gericht op mogelijke oorzaken en gevolgen van hyperprolactinemie (tabel 2; Van Ommen e.a. 2019). Om onterechte diagnostiek te voorkomen dient men de meting allereerst te herhalen met zo min mogelijk prikstress. Dit kan men bereiken door bijvoorbeeld de bloedafname te herhalen in een prikkelarme, kindvriendelijke omgeving, met begeleiding door een pedagogisch medewerker, gebruik van verdovende crème, maar ook door inzetten van comforttalk of EMDR. Tevens dient men onderscheid te maken tussen echte hyperprolactinemie en een fout-verhoogde uitslag door macroprolactine.

Macroprolactine

Macrocomplexen, aggregaten van een eiwithormoon met immuunglobulines, kunnen een verhoogd meetresultaat veroorzaken, terwijl deze macrocomplexen niet of beduidend minder biologisch actief zijn (Reuland e.a. 2005; Donadio e.a. 2007; Janssen e.a. 2014). Prolactine is het bekendste voorbeeld van een hormoon dat door macrocomplexen fout-verhoogde uitslagen tot gevolg

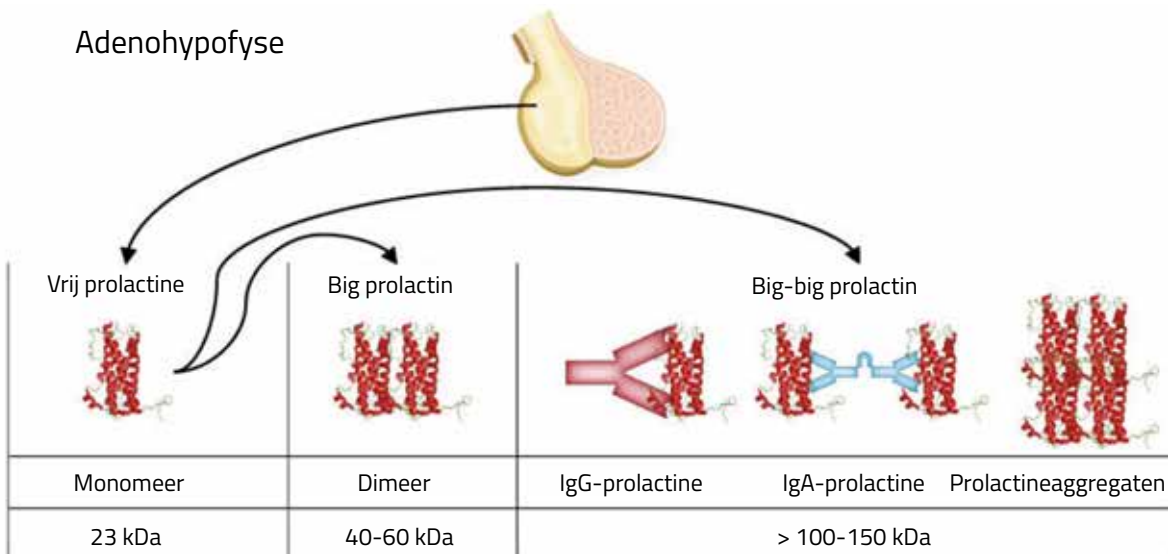
Tabel 2. Anamnese, lichamenlijk onderzoek en aanvullend onderzoek gericht op mogelijke oorzaken en gevolgen van hyperprolactinemie

ANAMNESE	LICHAMELIJK ONDERZOEK	AANVULLEND ONDERZOEK
Voorgeschiedenis (bijv. renale problemen)	Lengtegroei	Prolactine (PEG)*
Zwangerschap/lactatie	Gynaecomastie	LH, FSH, oestradiol of testosteron
Medicatiegebruik, inclusief anticonceptiva	Puberteitsontwikkeling	FT ₄ , TSH
Stress/angst bij bloedafname		
Hoofdpijn	Galactorroe	Ureum, creatinine, creatinineklaring
Visus		Zwangerschapstest
Symptomen van hypothyreoïdie		Gezichtsveldebepaling
Puberteitsontwikkeling		Beeldvormende diagnostiek (hersenen-MRI)
Gynaecomastie		
Groei		
Menarche en menses		
Galactorroe		
Libido		
Seksueel functioneren		

LH: luteïniserend hormoon; FSH: follikelstimulerend hormoon; FT₄: thyroxine; TSH: thyreoïdstimulerend hormoon

*Meting na precipitatie van macrocomplexen met polyethyleenglycol (PEG).

Figuur 1. Drie typen prolactine



We kunnen drie typen prolactine onderscheiden op basis van molecuulgewicht:

1. vrij prolactine in monomeervorm, molecuulgewicht ca. 24 kDa;
2. prolactine in dimeervorm, molecuulgewicht 40-60 kDa (*big prolactin*);
3. macroprolactine (*big-big prolactin*), verschillende complexen van prolactinemoleculen met immuuglobulinen, of aggregaten van meerdere prolactinemoleculen, molecuulgewicht doorgaans > 100 kDa (figuur uit Lippi & Plebani 2016).

kan hebben. In het geval van prolactine noemen we dit een macroprolactine, wat niet verward moet worden met een macroprolactinoom (een prolactine-producerende tumor) (figuur 1).

De prevalentie van macroprolactine bij hyperprolactinemie wordt geschat op 10-40% (Donadio e.a. 2007; McKenna 2009). Om onnodige aanvullende diagnostiek te vermijden, beveelt de Endocrine Society aan om bij iedere asymptomatische hyperprolactinemie eerst een analyse voor macroprolactine in te zetten. Zo kan men een onterecht hoge prolactinemeting onderscheiden van een werkelijk verhoogde prolactinewaarde (Melmed e.a. 2011). De gouden standaard voor het aantonen van macroprolactine is gel-filtratiechromatografie (GFC), maar dit is een tijdrovende en kostbare techniek. In vergelijking met GFC is precipitatie van macrocomplexen door toepassing van polyethyleenglycol (PEG) de doelmatigste strategie wat betreft sensitiviteit en praktische toepasbaarheid. Het laboratorium dient specifieke referentiewaarden vast te stellen voor de prolactineconcentratie na PEG-precipitatie (Beltran e.a. 2008) en moet aan een aantal analytische aspecten voldoen voor het betrouwbaar vaststellen van macroprolactine (Suliman e.a. 2003).

Er bestaat geen consensus wanneer PEG-precipitatie toegepast moet worden, omdat dit afhankelijk is van de patiëntenpopulatie en de (poli)klinische setting. Laboratoria hebben daarom verschillende werkwijzen voor het inzetten van PEG-precipitatie. Enkele voorbeelden:

- op initiatief van de aanvrager;
- op initiatief van de aanvrager, alleen na overleg met de laboratoriumspecialist;
- standaard bij verhoogde uitslagen (uitslag hoger dan referentiewaarden);
- standaard bij sterk verhoogde uitslagen (specifieke afkapping hoger dan de bovengrens van de referentiewaarden);
- standaard bij (sterk) verhoogde uitslagen, maar alleen bij eerste presentatie of met een specifiek criterium voor de tijd sinds de vorige bepaling.

Behandeling van hyperprolactinemie

In het algemeen wordt geadviseerd om asymptomatische medicatiegeïnduceerde hyperprolactinemie niet te behandelen (Melmed e.a. 2011). Omdat bij kinderen gevolgen van hyperprolactinemie niet altijd direct opvallen en deze op de lange termijn mogelijk negatieve gevolgen kan hebben, is een zorgvuldige afweging van belang.

In het diagnostisch proces naar de oorzaak van hyperprolactinemie bij antipsychoticagebruik wordt, ongeacht de aanwezigheid van klachten op dat moment, de dosering van het antipsychoticum verlaagd of het gebruik gestaakt om het effect hiervan op de prolactinespiegel te beoordelen en zodoende te kunnen vaststellen of de medicatie de hyperprolactinemie heeft veroorzaakt. Een switch naar een ander antipsychoticum dat geen of minder hyperprolactinemie veroorzaakt, kan hierna een goede behandeloptie zijn. Als dit niet mogelijk is, dan

zal een andere oorzaak van de verhoogde prolactine-spiegel uitgesloten moeten worden. In dit stadium wordt geadviseerd naar een kinderarts te verwijzen. Suppletie van oestrogeen of testosteron kan worden voorgeschreven bij symptomen van hypogonadisme door de kinderarts. Bij zeer bezwaarlijke galactorroe kan men behandeling met bromocriptine of cabergoline overwegen (Melmed e.a. 2011). Als de hyperprolactinemie niet het gevolg is van antipsychotica gebruik dient men de behandeling te richten op de onderliggende oorzaak.

CONCLUSIE

Deze door ons beschreven casussen tonen aan dat er een aanvulling zou moeten komen op de huidige richtlijnen voor screening op metabole bijwerkingen van antipsychotica. Daarin moet men benoemen welke andere oorzaken er kunnen zijn van hyperprolactinemie en aangeven dat de mogelijkheid bestaat van een fout-verhoogde prolactine-uitslag door de aanwezigheid van macroprolactine. Uit de casus van patiënte B blijkt daarbij dat de psychiater er bedacht op moet zijn dat parallel aan een eventueel macroprolactine ook een reële hyperprolactinemie aanwezig kan zijn. Daarnaast zouden laboratoria een gestandaardiseerde werkwijze moeten hebben voor verhoogde prolactineconcentraties en zouden laboratoria en ggz-instellingen gezamenlijk moeten vaststellen wanneer PEG-precipitatie voor het aantonen van een eventueel macroprolactine wenselijk is.

👉 We bedanken de jongeren in de gevalsbeschrijvingen voor hun toestemming voor deze publicatie. De Stichting Farmaceutische Kengetallen leverde de voorschriftgegevens. Dr. B. Dierckx, kinder- en jeugdpsychiater en klinisch farmacoloog, Erasmus MC-Sophia, evalueerde het manuscript kritisch.

LITERATUUR

Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, Wu P, Kanji S, Rabheru K, e.a. Change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A network meta-analysis. *Schizophr Res Treatment* 2018; doi: 10.1155/2018/1543034.

Beltran L, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Kavanagh L, Smith TP. Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: Evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem* 2008; 54: 1673-81.

Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: A review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 42-51.

Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, e.a. Patients with macroprolactinaemia: Clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 552-7.

Druyts E, Zoratti MJ, Toor K, Wu P, Kanji S, Rabheru K, e.a. Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *BMC Pediatr* 2016; 16: 181.

Gonzalez-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2016; 174: 156-60.

Janssen MJ, Velmans MH, Heesen WF. A patient with a high concentration of B-type natriuretic peptide (BNP) but normal N-terminal proBNP concentration: A case report. *Clin Biochem* 2014; 47: 1136-7.

Kalverdijk LJ, Helfrich E, Dijkshoorn AP. Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica. *Formularium Psychofarmaca Accare*; 2014. p. 1-12.

Kloosterboer SM, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, Kalverdijk LJ, Koch BCP, Dieleman GC, e.a. Antipsychotics in Dutch youth: Prevalence, dosages, and duration of use from 2005 to 2015. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28: 173-9.

Lippi G, Plebani M. Macroprolactin: Searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 519-22.

Margari L, Matera E, Petruzzelli MG, Simone M, Lamanna AL, Pastore A, e.a. Prolactin variations during risperidone therapy in a sample of drug-naïve children and adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30: 103-8.

McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 466-9.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, e.a. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-88.

NVvP. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. Utrecht: De Tijdstroom; 2012.

Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology* 1933; 105: 191-216.

Ommen CCN van, van der Kamp HJ, Lentjes GWM, Schouten-van Meeteren AYN, van Doormaal TPC, van Santen HM. Prolactinebepalingen bij kinderen. *Praktische Pediatrie* 2019; 13: 174-9.

Perez-Iglesias R, Mata I, Martinez-Garcia O, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Valdizan EM, e.a. Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 804-8.

Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28: 421-53.

Reuland A, Humeny A, Magener A, Becker CM, Schiebel K. Detection of loss of heterozygosity by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-based analysis of single-nucleotide polymorphisms. *Clin Chem* 2005; 51: 636-9.

Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, e.a. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 2013; 43: 2571-82.

Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: A descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 403-14.

Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: Application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504-9.

Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 929-51.

SUMMARY

Hyperprolactinemia and antipsychotics: it's not always what it seems to be

A.E. Brandsma, R.H.A. van der Doelen, W.A. Ester

Hyperprolactinemia is a relatively frequent laboratory abnormality (30-80%) as a result of antipsychotics and a reason to reduce or stop them. We describe two youngsters with autism spectrum disorder whose hyperprolactinemia was based on a false-positive laboratory finding due to macroprolactin. The consequences were: unnecessary endocrinological evaluation including a brain MRI, and undesirable antipsychotic dose reduction. Thus, hyperprolactinemia can be due to a falsely elevated prolactin concentration. There should be an addition to the current guidelines in which a work-up for macroprolactin screening is included.