Holdningspapir

Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS), Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab (BUP-DK) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Udredning og håndtering af hyperprolaktinæmi hos patienter i behandling med antipsykotika

Kommissoriet for arbejdsgruppen er godkendt af bestyrelsen i alle tre selskaber.

Arbejdsgruppen består af:

Jesper Krogh (DES - Tovholder)

Caroline Kistorp (DES)

Anders Fink-Jensen (DPS)

Lone Baandrup (DPS)

Ulla Schierup Nielsen (BUP-DK)

Anne Katrine Pagsberg (BUP-DK)

Dorte Hansen (Pædiater, OUH)

Version 29.04.2025

Næste revision: foråret 2027.

Formål
At sikre patienter i antipsykotisk behandling korrekt diagnostik og håndtering af hyperprolaktinæmi. I aktuelle kontekst drejer det sig om særligt to formål.

1) At årsager til hyperprolaktinæmi sandsynliggøres, f.eks. medicin eller hypofysetumor.
2) At evt. effekter af hyperprolaktinæmi identificeres, monitoreres og gøres til genstand for overvejelser omkring evt. behandlingsmæssige konsekvenser.

Potentielle risici ved hyperprolaktinæmi, der omtales i dette holdningspapir, er risiko for brystkræft, seksuel dysfunktion, osteoporose, metaboliske risici og forsinket pubertetsudvikling.

Konklusion
Let hyperprolaktinæmi er hyppigt forekommende hos patienter i antipsykotisk behandling, mens antallet af patienter med betydende symptomer er få. Konklusionerne omkring risiko ved hyperprolaktinæmi er baseret på sammenligning af prolaktin-fremmende antipsykotika med prolaktin-neutrale/hæmmende antipsykotika (Tabel 1). Når der i en delkonklusion anføres, at der ikke kræves *særlige* forholdsregler menes, at vanlig klinisk praksis er tilstrækkelig, og brugen af prolaktin-fremmende antipsykotika ikke fordrer yderligere. Når der i delkonklusionen anføres, at ændringer i den farmakologiske behandling må overvejes menes, at dosisreduktion, skift af antipsykotika eller tillæg af prolaktin-sænkende farmaka må bero på en samlet vurdering af den antipsykotisk effekt, patientens ønsker, bivirkninger og forventet effekt af ændret farmakologisk strategi.

Ad monitorering
Prolaktin måles før og efter opstart af behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika samt ved dosisøgning. Fraset dette måles prolaktin ikke rutinemæssigt, men kun på klinisk indikation. Ved prolaktin x 5 over øvre referencegrænse anbefales, at der måles kønshormoner for at udelukke hypogonadotrop hypogonadisme. Prolaktin og kønshormoner måles ikke rutinemæssigt hos præ-pubertære piger og drenge samt post-menopausale kvinder. Ved uforklaret hyperprolaktinæmi henvises/konfereres med lokale endokrinolog/pædiater.

Ad brystkræft
Evidensen på området er usikker, men samlet set findes ikke indikation for at ændre en velfungerende antipsykotisk behandling grundet øget risiko for brystkræft.

Ad osteoporose
Hypogonadisme udløst af hyperprolaktinæmi øger risikoen for osteoporose, hvorfor farmakologiske tiltag bør overvejes i de situationer.

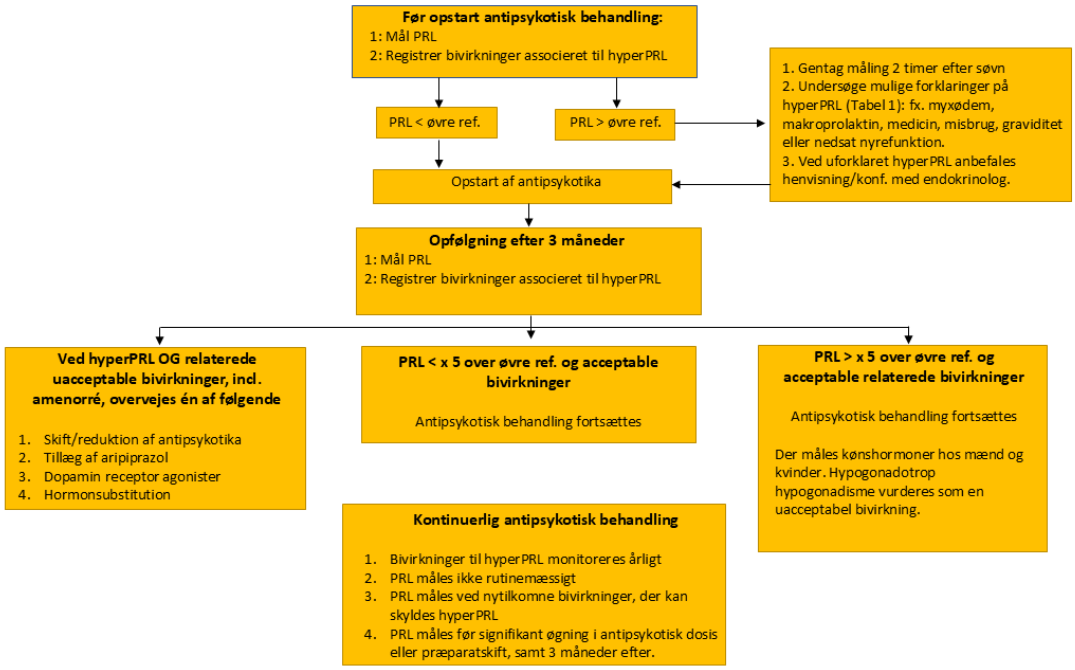
Ad metabolisme
Risikoen for uhensigtsmæssige metaboliske konsekvenser vurderes at være beskeden og kræver ikke nogen *særlige* forholdsregler.

Ad pubertetsudvikling
Hyperprolaktinæmi kan påvirke pubertetsudvikling og behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika bør hos børn og unge ledsages af monitorering af pubertetsudvikling. Er der mistanke om forsinket

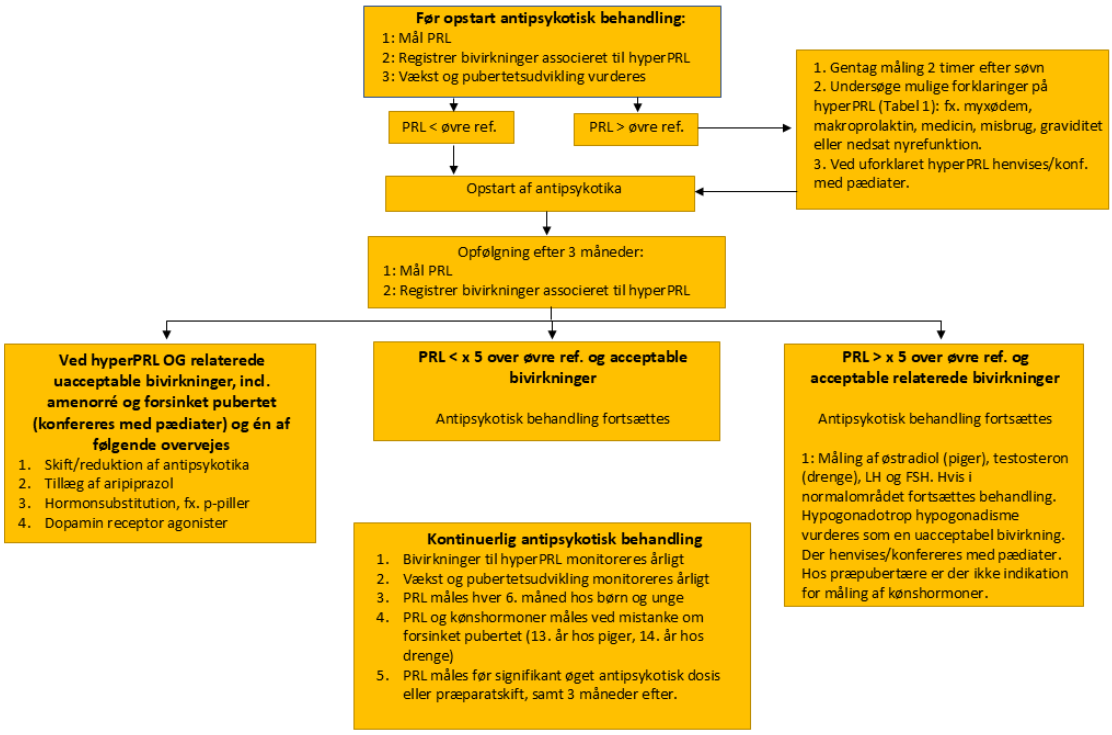
pubertet måles prolaktin/kønshormoner senest hos piger ved det fyldte 13. år og hos drenge i det fyldte 14. år, og der henvises/konfereres med pædiater.

Ændret farmakologisk behandling
Er der betydende hyperprolaktinæmi (=uacceptable bivirkninger) anbefales i prioriteret rækkefølge: reduceret antipsykotisk dosis, skift af antipsykotika, tillæg af aripiprazol, tillæg af cabergolin (dopamin agonist)/hormonsubstitution i samarbejde med pædiater/endokrinolog.

Figur 1. Flowchart for monitorering af voksne i behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika



Figur 2. Monitorering af børn og unge i behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika



Baggrund

Antipsykotika og hyperprolaktinæmi

Antipsykotika hæmmer, via antagonistisk effekt på D2-receptoren, den tonisk inhibitoriske effekt af dopamin på sekretionen af prolaktin fra de laktotrope celler i hypofysen, hvilket fører til højere niveauer af prolaktin. Effekten af antipsykotikas effekt på prolaktinniveauerne er meget varierende jf. Tabel 1, mens enkelte antipsykotika, som f.eks. aripiprazol, har en partiel agonistisk effekt på D2-receptoren og reducerer dermed prolaktinniveauet. Incidens og styrke af prolaktinstigningen afhænger af præparatets dosis og affinitet for D2-receptoren. Incidensen af hyperprolaktinæmi er ca. 80-95% for risperidon, ca. 40 % for olanzapin og ca. 0% for clozapin. Prolaktinstigninger er større hos børn end hos voksne og større ved tilstedeværelse af østrogen. De største stigninger ses derfor hos piger < 18 år ved indtag af risperidon 4-6 mg, hvor der i gennemsnit sker en ændring på 1.780 miU/L (95% CI: 1080 til 2480) fra baseline.[1] Prolaktinstigningen sker i løbet af timer/dage og stabiliseres efter 3-6 måneder ved samme dosis. Ved seponering af antipsykotika på tabletform normaliseres prolaktin i løbet af 3 dage, dog under hensyntagen til præparatets halveringstid.

Tabel 1. Den relative effekt af antipsykotika på prolaktinniveauet.

Antipsykotika	Øgning af prolaktinniveau
Haloperidol	+++
Zuclopenthixol	+++
Amisulprid	+++
Risperidon	+++
Paliperidon	+++
Olanzapin	++
Lurasidon	++
Ziprasidon	+
Asenapin	+
Quetiapin	+
Clozapin	0
Aripiprazol	0
Cariprazin	0
Brexpiprazol	0

Baseret på Huhn M et al. Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults with Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Am Psychiatr Publ, 2020[2] og Balijepalli C et al. Change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A network meta-analysis. Schizophr Res Treatment, 2018.[1]

Årsager til hyperprolaktinæmi

Der henvises til anden litteratur for en fuldstændig liste over årsager til hyperprolaktinæmi, men her skal nævnes de klinisk mest relevante: Døgnvariation, stress, graviditet, hypothyroidisme, hypofysetumor, prolaktinom, nyresvigt og medicinsk induceret hyperprolaktinæmi. I klinikken er antipsykotika den hyppigste årsag til medicinsk induceret hyperprolaktinæmi, men også antidepressiva (f.eks. SSRI og TCA), opiater, kokain, kvalmestillende lægemidler (domperidon, metoclopramide), H_2-blokkere, omeprazol, verapamil, methyldopa og østrogen kan være årsag til hyperprolaktinæmi.

Symptomer på hyperprolaktinæmi forårsaget af prolaktins effekt på kønshormon-aksen.

Hyperprolaktinæmi kan føre til hypogonadotrop hypogonadisme med nedsat sekretion af østrogen og testosteron førende til risiko for forsinket pubertetsudvikling, nedsat seksuel lyst, erektil og ejakulatorisk dysfunktion, tørhed af vagina, orgastisk dysfunktion, oligo-/amenoré, hedeture, infertilitet, nedsat energi, træthed, tristhed. Ved længerevarende hypogonadisme desuden nedsat muskelmasse og osteopeni/osteoporose. For praktiske forhold kan man gå ud fra, at kvinder som menstruerer regelmæssigt, og mænd som har normal libido og erektil funktion samt fravær af gynækomasti, har normal gonadefunktion. For præpubertære børn og postmenopausale kvinder gælder, at de per definition er hypogonadale.

Symptomer på hyperprolaktinæmi forårsaget af prolaktins effekt på brystvæv
Mastalgi, gynækomasti og galaktoré er ufarlige men kan være generende.

Diagnose
Diagnosen hyperprolaktinæmi stilles ved to målinger af prolaktin over øvre referencegrænse, og grundet døgnvariation skal mindst én af prøverne tages 2 timer efter søvn. Referenceintervallerne kan variere fra laboratorie til laboratorie. Er der ingen oplagt forklaring på hyperprolaktinæmi, henvises til endokrinologisk eller pædiatrisk udredning.

Ad monitorering
Det anbefales at måle prolaktin før og 3 måneder efter opstart af behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika (+/++/+++ i tabel 1) samt ved dosisøgning på 50 % eller mere. Dermed sikres viden om i hvor høj grad den antipsykotiske behandling bidrager til en evt. stigning i prolaktin. Samtidig monitorering af symptomer, f.eks. i form af UKU-bivirkningsskala,[3] er ligeledes nødvendigt for at kunne vurdere associationen mellem prolaktin-niveau og bivirkninger. Er man i tvivl om hyperprolaktinæmi skyldes antipsykotisk behandling, kan 3 dages behandlingspause forsøges – om muligt. Er prolaktinniveauet x 5 over øvre referencegrænse anbefales at måle kønshormoner,[4] da det særligt hos mænd kan være vanskeligt at vurdere hypogonadisme på symptomer alene. Hos patienter, der har svært ved at kommunikere omkring kropslige symptomer, kan grænsen for, hvornår man måler kønshormoner, være lavere. Der er ikke indikation for at måle kønshormoner hos præ-pubertære børn eller post-menopausale kvinder medmindre der er symptomer på hyperprolaktinæmi. Hos præpubertære børn måles først kønshormoner ved manglende eller forsinket pubertetsudvikling, dvs. hos piger i det fyldte 13. år og hos drenge i det fyldte 14. år. Til trods for, at prolaktinniveauet stabiliseres efter 3-6 måneders behandling, anbefaler Sundhedsstyrelsen af uklare årsager, at alle børn og unge i antipsykotisk behandling får målt prolaktin hver 6. måned.[5]

Hyperprolaktinæmi, der medfører hypogonadotrop hypogonadisme, anses som en uacceptabel bivirkning grundet de negative effekter på knoglestatus. Uforklaret hyperprolaktinæmi konfereres/henvises til lokale endokrinologiske/pædiatriske afdeling. Fraset ovennævnte scenarier anbefales det ikke at måle prolaktin rutinemæssigt hos voksne men først ved relevante bivirkninger. I tilfælde hvor hyperprolaktinæmi ikke kan forklares af den antipsykotiske behandling, eller hvor den antipsykotiske behandling medfører hypogonadotrop hypogonadisme og omlægning af medicin ikke er mulig, henvises/konfereres med endokrinolog/pædiater.

Ad brystkræft
Dyrestudier tyder på, at PRL selvstændigt øger risikoen for særligt østrogen receptor positive former af brystkræft,[6] hvilket støttes af en positiv men beskeden association mellem prolaktinniveauer og risiko for

udvikling af særligt østrogen receptor positiv (ER+) brystkræft hos post-menopausale kvinder.[7] Et nyere stort amerikansk studie finder ingen sammenhæng mellem brug af prolaktin-fremmende versus prolaktin neutrale/hæmmende antipsykotika på risikoen for brystkræft.[8] Et lignende finsk kohorte studie finder en øget risiko for brystkræft ved brug af prolaktin-fremmende antipsykotika i ≥ 5 år med en OR på 1.56, og ingen øget risiko for brystkræft ved brug af prolaktin-hæmmende antipsykotika.[9] Sammenhængen støttes af et amerikansk studie (n > 500.000), der finder en øget hazard ratio på ca. 1.50 for prolaktin-fremmende antipsykotika sammenlignet med ikke prolaktin-fremmende antipsykotika.[10] Ovenstående skal ses i kontekst af, at risikoen for udvikling af hvilken som helst type kræft blandt patienter med skizofreni i et dansk registerstudie estimeres til en hazard ratio på 1.12 for kvinder og 0.96 for mænd.[11] Den samlede vurdering er, at evidensen på området ikke er entydig men, at der kan være ingen til let forhøjet risiko for brystkræft ved brug af prolaktin-fremmende antipsykotika. Den samlede vurdering er også, at der ikke er evidens for at ændre en velfungerende antipsykotisk behandling med baggrund i risiko for brystkræft. Der er ingen viden om risikoen ved brug af prolaktin-fremmende antipsykotika og patienter, der har haft brystkræft eller er i behandling for brystkræft. Den fortsatte behandling må bero på en individuel vurdering, hvor effekten af den nuværende behandling holdes op imod risikoen ved skift til andet præparat.

Ad osteoporose

Patienter med skizofreni har øget forekomst af osteroporose.[12] Effekten af prolaktin på knoglevæv er indirekte via suppression af gonadotropinerne, og dermed nedsat østrogen og testosteronaktivitet og heraf følger nedsat osteoblast aktivitet. En skadelig effekt af hyperprolaktinæmi på knoglestatus kan derfor kun forventes ved hypogonadotrop hypogonadisme. Brugen af prolaktin-fremmende antipsykotika har naturligt været mistænkt som årsag til den øgede forekomst af osteoporose hos patienter med skizofreni. I et studie af 2800 patienter fulgt i 10 år, var der ingen sammenhæng mellem det antipsykotiske præparats binding til D2-receptoren og risiko for fraktur,[13] hvilket støttes af et dansk registerstudie, der bekræfter en øget forekomst af hoftefrakturer hos patienter med skizofreni, men ingen forskel på om patienterne var i behandling med prolaktin-fremmende eller prolaktin-hæmmende antipsykotika.[14] Evidensen for, at prolaktin-fremmende antipsykotika skulle øge risikoen for osteoporose i et klinisk relevant omfang er derfor svag, og kræver ingen *særlige* forholdsregler. Dog kan hypogonadotrop hypogonadisme hos unge medføre nedsat peak bone mass og dermed en øget risiko for osteoporose senere i livet. Der foreligger ikke kliniske data der belyser effekten af prolaktinfremmende antipsykotika hos børn og unge og senere udvikling af osteoporose. Vurdering af bone mass density ved DXA-scanning, ved f.eks. 50-års alderen, må derfor bero på en individuel vurdering.

Ad metabolisme

Epidemiologiske studier har undersøgt sammenhængen mellem hyperprolaktinæmi og risiko for kardiovaskulær sygdom med diskrepante resultater.[15–18] Mekanismerne hvormed prolaktin skulle påvirke risikoen for kardiovaskulær sygdom er overvejende metaboliske i form af f.eks. dyslipidæmi, fedme og diabetes,[19] og det vurderes at brugen af prolaktin-fremmende antipsykotika for nuværende ikke kræver *særlige* forholdsregler i forhold til risiko for kardiovaskulær sygdom.

Ad seksuel dysfunktion

Den hæmmende effekt af prolaktin på kønshormoner kan føre til seksuel dysfunktion forstået som f.eks. nedsat libido, menstruationsforstyrrelser, erektil dysfunktion, galaktoré, gynækomasti eller mastalgi. Hos 396 børn og unge i behandling med aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon i lave doseringer rapporterede i alt 26 % nye symptomer på seksuel dysfunktion uafhængig af præparat, fraset øget forekomst af galaktoré bland post-pubertale piger i risperidon behandling.[19] I hele kohorten stoppede 2 %

grundet seksuel dysfunktion eller høj prolaktin - alle i risperidon behandling. Hvor seksuel dysfunktion er hyppigt forekommende hos børn og unge, er betydende hyperprolaktinæmi sjældent årsagen.[20]

Data på nytilkomne symptomer hos voksne patienter i monoterapi er sparsomme, men der synes at være en sammenhæng mellem prolaktin-fremmende effekt af det enkelte antipsykotikum og seksuel dysfunktion med f.eks. den laveste forekomst hos patienter i behandling med aripiprazol og størst forekomst hos patienter i behandling med f.eks. olanzapin (27 %) og risperidon (42 %).[21,22] I et head-to-head studie af aripiprazol og risperidon hos 266 patienter med første-gangs-psykose fandt man en lavere forekomst af seksuel dysfunktion hos patienter i aripiprazol versus patienter i behandling med risperidon: Menstruationsforstyrrelser hos 1.8% vs. 8.2%, nedsat libido hos 2.5% vs. 5.4% og erektil dysfunktion hos 1.6 vs. 8.5% af patienterne.[23] Der findes dog ikke gode data på, hvor hyppigt patienter afbryder behandlingen pga. seksuel dysfunktion. Samlet set vurderes der at være flere bivirkninger i form af seksuel dysfunktion ved prolaktin-fremmende antipsykotika, men ikke nogen entydig sammenhæng mellem prolaktinniveau og symptomer,[24,25] hvilket komplicerer billedet. Systematisk udspørgen om seksuel funktion, f.eks. i form af UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser)[3] anbefales før opstart, efter opstart, ved større dosisændringer og ved årlige statusbesøg.

Ad pubertetsudvikling
Hyperprolaktinæmi kan reducere niveauer af østrogen og testosteron, og kønshormonsuppression kan medføre forsinket/protraheret pubertetsforløb. Tærsklen for hvilket prolaktinniveau der kan igangsætte denne påvirkning, er ikke kendt og er formentlig individuel. Forsinket pubertet (pubertas tardas) skal almindelig vis først udredes ved manglende pubertetsudvikling ved 13 og 14-års alderen hos henholdsvis piger og drenge: hos pigerne i form af manglende brystudvikling i 13-års alderen (Tanner B1) og hos drengene ved manglende udvikling af testiklerne i 14-års alderen (< 4 ml). Vækstspurtens maksimum er gennemsnitligt i 12-års alderen hos piger og i 14-års alderen hos drenge, og helt eller delvist supprimeret kønshormon kan give anledning til forsinket lukning af epifyseskiverne og dermed øget højdevækst. Et observationelt studie af 350 børn med en gennemsnitsalder på 10 år (SD 2.4) fandt, at 12 mdr's behandling med gennemsnitlig 1,3 mg risperidon daglig resulterede i en højde på 1,2 cm højere end forventet.[26] Samme studie rapporterede effekten af risperidon på Tanner-stadie hos 222 børn med gennemsnitsalder på 11.2 (SD 1.4) år. Her fandt man, at sammenlignet med nationale data var gruppen af behandlede børn ved baseline gennemsnitligt 0,17 Tanner-stadie 'point' efter nationale data men efter 12 måneders behandling var de kun 0,12 point efter.

I en post-hoc analyse of 184 unge (12 til 17 år) behandlet med paliperidon (den aktive metabolit af risperidon) depot i 2 år fandt man, at 18.5 % af pigerne og 3.3 % af drengene havde milde til moderate bivirkninger associeret til hyperprolaktinæmi og i 4 (1 dreng og 3 piger) tilfælde stoppede behandlingen grundet disse bivirkninger; amenorré (n = 2), galaktorré (n = 1), og gynækomasti (n = 1). I gruppen af piger, der ved studiestart var Tanner 2 (5 %), havde ca. 90 % opnået Tanner 4-5 ved studieslut. Alle drenge, der var Tanner 1 eller 2 ved studiestart opnåede Tanner stadie 3-5 ved studieslut. Der var ingen signifikante deviationer af z-score for vægt, højde og BMI.[27]

Samlet set tyder data ikke på de store effekter på højde eller pubertetsudvikling. Denne konklusion er dog baseret på et spinkelt datagrundlag og særligt mangler specifikke data for henholdsvis piger og drenge før og under pubertet behandlet med klinisk relevante doser. Pubertetsudvikling hos børn og unge i behandling med prolaktin-fremmende antipsykotika bør vurderes årligt. Ved vurdering menes, at man i

første omgang skønner, om puberteten er indtrådt ved vurdering af f.eks. vækstspurt og begyndende brystudvikling. Er der tvivl om puberteten er indtrådt eller stagneret konfereres/henvises til pædiaterne.

Dosisreduktion eller skift af antipsykotika
Fører antipsykotikaudløst hyperprolaktinæmi til uacceptable bivirkninger overvejes først dosisreduktion og dernæst skift til et antipsykotikum med mindre effekt på prolaktinniveauerne (jf. Tabel 1). Udebliver fald i prolaktin ved dosisreduktion/skift i antipsykotika overvejes konference med/henvisning til endokrinologisk/pædiatrisk vurdering.

Er dosisreduktion eller skift af antipsykotika ikke en acceptabel mulighed er der god evidens for tillæg af 2,5-5 mg aripiprazol (evt. lavere dosis ved børn),[28] og ved manglede effekt kan der optitreres til 10-20 mg per dag. Prolaktinniveauet kontrolleres efterfølgende med 3-4 ugers mellemrum til bivirkningerne er forsvundet eller er acceptable.

Hyperprolaktinæmi kan ligeledes effektivt reduceres med dopamin receptor agonister som carbergolin eller parlodel. Da begge præparater binder sig til D2 receptoren er der risiko for, at effekten af antipsykotika reduceres. Der anbefales langsom optitrering med initialt cabergolin 0,25 mg x 1 ugentligt eller parlodel 2,5 mg x 1 dgl. under tæt kontrol af psykotiske og depressive symptomer. Behandling med dopamin receptor agonister bør ske i endokrinologisk regi i tæt samarbejde med psykiatrien. Vær opmærksom på, at kendte bivirkninger til cabergolin er hovedpine, depresssionstendens, hallucinationer og ludomani. I klinisk praksis er de psykiatriske bivirkninger ved doser, der anvendes til behandling af hyperprolaktinæmi dog relativt sjældne.

Alternativ til ovennævnte behandlingsforslag kan være hormontilskud i form af østrogen (f.eks. p-piller) eller testosteron hvilket bør ske i samråd med endokrinolog eller gynækolog. Behandling med direkte dopaminagonister eller østrogen/testosteron må betragtes som ligeværdige og situationsafhængige. Hormonssubstitution med østrogen/testosteron vil dog ikke fjerne symptomer som mastalgi eller galaktoré.

Behandlingsmål er symptomfrihed og ikke nødvendigvis normalisering af prolaktinniveau.

Referencer

1. Balijepalli, C. *et al.* Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophr Res Treatment* **2018**, 1543034 (2018).
2. Huhn, M. *et al.* Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)* **18**, 443–455 (2020).
3. Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J. & Elgen, K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **334**, 1–100 (1987).
4. Antipsychotic induced hyperprolactinaemia FINAL July 2015 minor amend to footer Jan 2016.pdf.
5. VEJ nr 9733 af 09/07/2019, Indenrigs- og Sundhedsministeriet. *Retsinformation* http://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733.
6. Schuler, L. A. & O'Leary, K. A. Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* **13**, 910978 (2022).
7. Wang, M., Wu, X., Chai, F., Zhang, Y. & Jiang, J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep* **6**, 25998 (2016).
8. Kern, D. M. *et al.* Association between prolactin increasing antipsychotic use and the risk of breast cancer: a retrospective observational cohort study in a United States Medicaid population. *Front Oncol* **14**, 1356640 (2024).
9. Taipale, H. *et al.* Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry* **8**, 883–891 (2021).

10. Rahman, T. *et al.* Risk of Breast Cancer With Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years). *J Clin Psychopharmacol* **42**, 7–16 (2022).

11. Momen, N. C. *et al.* Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *N Engl J Med* **382**, 1721–1731 (2020).

12. Stubbs, B. *et al.* A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* **130**, 470–486 (2014).

13. Wu, C.-S., Chang, C.-M., Tsai, Y.-T., Huang, Y.-W. & Tsai, H.-J. Antipsychotic treatment and the risk of hip fracture in subjects with schizophrenia: a 10-year population-based case-control study. *J Clin Psychiatry* **76**, 1216–1223 (2015).

14. Sørensen, H. J., Jensen, S. O. W. & Nielsen, J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* **23**, 872–878 (2013).

15. Haring, R. *et al.* Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* **35**, 1215–1221 (2014).

16. Shen, Y. *et al.* Association of prolactin with all-cause and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a real-world study. *Eur J Prev Cardiol* **30**, 1439–1447 (2023).

17. Krogh, J., Selmer, C., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H. & Kistorp, C. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. *Horm Metab Res* **49**, 411–417 (2017).

18. Soto-Pedre, E., Newey, P. J., Bevan, J. S. & Leese, G. P. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect* **6**, 580–588 (2017).

19. Krogh, J. Editorial: The metabolic effect of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1166172 (2023).

20. Koch, M. T., Carlson, H. E., Kazimi, M. M. & Correll, C. U. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **62**, 1021–1050 (2023).

21. Serretti, A. & Chiesa, A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* **26**, 130–140 (2011).

22. Koch, M. T., Carlson, H. E., Kazimi, M. M. & Correll, C. U. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **62**, 1021–1050 (2023).

23. Garrido-Sánchez, L. *et al.* Aripiprazole vs Risperidone Head-to-Head Effectiveness in First-Episode Non-Affective-Psychosis: A 3-Month Randomized, Flexible-Dose, Open-Label Clinical Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* **25**, 900–911 (2022).

24. Martín, J. C., Acuña, M. J., Labrador, J., Blanco, M. & Casas, C. Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin. *Actas Esp Psiquiatr* **46**, 217–225 (2018).

25. Redman, B., Kitchen, C., Johnson, K. W., Bezwada, P. & Kelly, D. L. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* **143**, 50–53 (2021).

26. Dunbar, F., Kusumakar, V., Daneman, D. & Schulz, M. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry* **161**, 918–920 (2004).

27. Gopal, S. *et al.* Evaluation of Potentially Prolactin-Related Adverse Events and Sexual Maturation in Adolescents with Schizophrenia Treated with Paliperidone Extended-Release (ER)

for 2 Years: A Post Hoc Analysis of an Open-Label Multicenter Study. *CNS Drugs* **31**, 797–808 (2017).

28. Lu, Z. *et al.* Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry* **12**, 267 (2022).