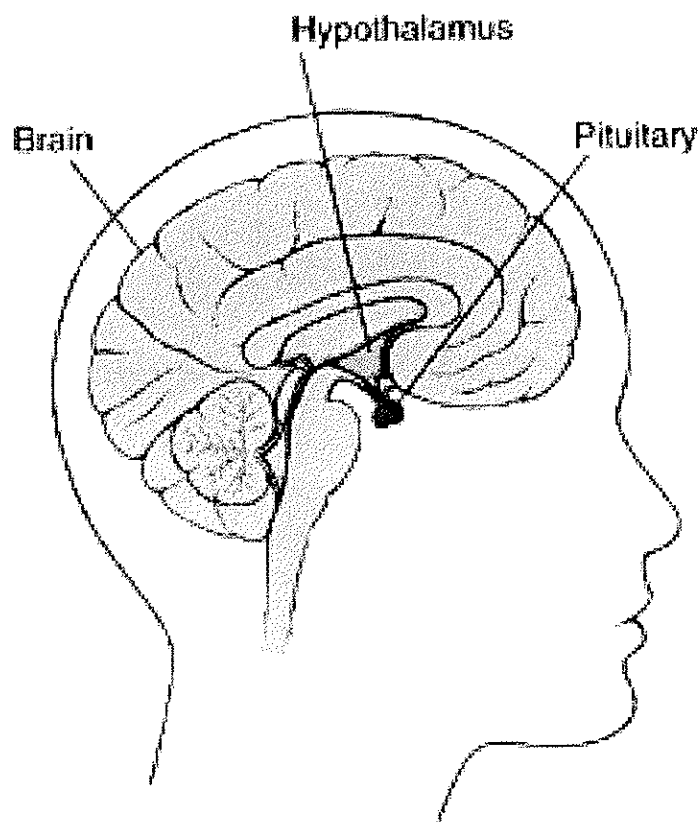


KRISTIN STOKKE

Stud. med. kull -01

5. årsoppgave i stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

HYPERPROLAKTINEMI, PROLAKTINOM OG GRAVIDITET



Veileder: Seksjonsoverlege, dr. med Johan Svartberg

Tromsø, september 2006

Innholdsfortegnelse

Resymé.....	4
Introduksjon.....	5
Fysiologi.....	5
- Prolaktinets rolle i mannlig og kvinnelig reproduksjon.....	8
Hyperprolaktinemi/ prolaktinom.....	9
Symptomer.....	9
Årsaker til hyperprolaktinemi.....	9
Utredning.....	10
Behandling.....	12
- Kirurgi.....	13
- Stråling.....	13
- Medikamentell behandling.....	14
- Bromokriptin.....	14
- Kabergolin.....	15
Hyperprolaktinemi/ prolaktinom og graviditet.....	17
Mikroprolaktinomer og graviditet.....	18
Makroprolaktinomer og graviditet.....	18
Hyperprolaktinemi og spontanabort.....	19
Hyperprolaktinemi og spontangraviditet etter tidligere graviditet induisert ved hjelp av behandling.....	20
Hyperprolaktinemi og ektopisk graviditet.....	20
Hyperprolaktinemi og amming.....	20
Østrogens effekter.....	21
Medikamentell behandling ved graviditet.....	21
- D2- agonist effekter på fosteret.....	21
Behandling og oppfølging av prolaktinomer under graviditet.....	22

Avslutning.....	24
Tabell 1.....	25
Figurer.....	26
Litteratur.....	30

Resymé

Hyperprolaktinemi er ikke en helt uvanlig tilstand og rammer både kvinner og menn. Tilstanden kan være asymptomatisk eller gi symptomer grunnet hyperprolaktinemien som forårsaker endringer i reproduksjon og seksuell funksjon, eller symptomer grunnet lokale masseeffekter fra en prolaktindannende hypofysetumor. I dag fins gode muligheter for å behandle tilstanden medikamentelt slik at en kan unngå invasive inngrep for å oppnå normoprolaktinemi.

Infertilitet kan være forårsaket av forhøyet prolaktin. Også i en slik situasjon er medikamentell behandling effektiv i å få i gang ovulasjon slik at graviditet er oppnåelig. Det har ikke vært rapportert fosterskade ved medikamentell behandling. Ved ubehandlet hyperprolaktinemi har man derimot notert en økt hyppighet av ektopisk graviditet. Enkelte studier har vist at graviditet kan normalisere hyperprolaktinemi. Sjansen for at et prolaktin-utskillende mikroadenom skal vokse under en graviditet er liten, men risikoen er naturligvis større ved et makroadenom. Gravide kvinner med makroprolaktinomer skal derfor følges opp av endokrinolog med spesiell kompetanse innenfor nevroendokrinologi. En adekvat oppfølging kan da tidlig påvise eventuell tumorvekst.

I dag er det altså gode muligheter for en kvinne å bli gravid ved korrekt behandling av hyperprolaktinemi, og det er ikke noen påfallende risiko verken for henne eller fosteret å gjennomgå et svangerskap.

Introduksjon

Hyperprolaktinemi er en relativt vanlig tilstand. Årsakene til hyperprolaktinemi varierer og kan være både fysiologiske og patologiske. Forhøyet prolaktinnivå er en vanlig årsak til infertilitet, og det er ikke uvanlig at en kvinne blir bevisst sin hyperprolaktinemi først ved en infertilitetsutredning. Så mange som $\frac{1}{3}$ av de infertile kvinnene har hyperprolaktinemi (1, 2). I dag kan de aller fleste behandles for sin hyperprolaktinemi og bli gravide. Behandlingen er først og fremst medikamentell, men av og til trengs kirurgisk intervensjon. Denne oppgaven er en litteraturstudie som omhandler hyperprolaktinemi, prolaktinom og graviditet. Jeg har via søkning i Pub. Med. funnet relevant og aktuell litteratur og basert på denne, prøvd å gi svar på følgende spørsmål:

- 1) Med tanke på at graviditet er en hyperøstrogen tilstand og østrogen stimulerer til vekst av de laktotrope cellene i hypofysen, er det da ugunstig å bli gravid hvis man har fått påvist et prolaktinom?
- 2) Er det risiko for at et adenom vokser under graviditeten, og er det forskjell mellom makro- og mikroadenom?
- 3) Hvordan vil medikamentell behandling påvirke en graviditet? Er det vist forskjell i frekvensen av spontanaborter og ektopisk graviditet, for eksempel?
- 4) Kan medikamentell behandling være skadelig for fosteret?
- 5) Hvordan skal kvinner med hyperprolaktinemi følges opp under graviditeten?
- 6) Kan man amme som vanlig?

Fysiologi

Prolaktin er hypofysens mest mangfoldige hormon. Det har effekt på brystutvikling, laktasjon, steroidproduksjon, psykisk helse og fett-, karbohydrat- og proteinmetabolismen. Bakgrunnen for de ulike virkningene kommer av at hormonet opptrer i så mange forskjellige varianter (3).

Prolaktin er et proteinhormon og er da vannløselig. Det har strukturelle likheter med veksthormon og humant chorionisk somatomammotropin som produseres av placenta under graviditet. Det sirkulerer i tre forskjellige størrelser: liten monomer form, stor eller dimer form, og big-big eller polymer form. Hetrogenisiteten til molekylene dannes ved hjelp av fosforylering og glykosylering. Mesteparten av hormonet (80 %) sirkulerer i liten form. Det er dette hormonet som har biologisk aktivitet. De to andre formene har usikker biologisk

aktivitet (4). Hormonet transporteres fra syntesestedet og fram til målvevet hvor proteinet diffunderer ut av kapillærene, til det interstitielle vev og så til målcellen der det binder seg til spesifikke reseptorer som er lokalisert i cellemembranen. Dette aktiverer intracellulære tyrosinkinaser som formidler de biologiske virkningene av prolaktin. Halveringstiden i plasma er omtrent 20 minutter.

Prolaktinets hovedproduksjonssted er i de laktotrope cellene i hypofysens forlapp, men prolaktin produseres også ekstrahypofysært: i morkake, livmor, hjerne, lymfocytter, brystkjertler, binyrer, ovarier, testikler, prostata, tåre- og svettekjertler, pankreasøyer og tarm (5).

Utskillelsen av prolaktin fra hypofysen skjer oscillerende gjennom hele døgnet. Den største konsentrasjonen oppnås på natten, like etter innsovning. Serumnivået av prolaktin svinger også gjennom menstruasjonssyklusen, med en konsentrasjonstopp i midten av perioden. Gjennom lutealfasen viser prolaktinnivåene en reduksjon med bare halvparten i basalkonsentrasjon og redusert pulsfrekvens (4). Sekresjonen reguleres av flere nevrohormoner fra hypotalamus (figur 1). Av disse er dopamin, som har en hemmende effekt (PRL- IH), det viktigste hormonet. Dopamin skilles ut fra celler i hypotalamus og fraktes ned til hypofysen via det portale åresystemet som forbinder de to endokrine organene. Hormonet virker ved å binde seg til DA D₂-reseptorer på den laktotrope cellemembranen (4). Dopamin hemmer både produksjon og frisetting av prolaktin. Det er flere hypotalamushormoner som stimulerer prolaktinsekresjonen (PRL- RH), men virkningen av dopamin dominerer over virkningen av de stimulerende hypotalamushormonene. Dersom hypofysestilken ødelegges slik at forbindelsen mellom hypotalamus og hypofyseforlappen avbrytes, vil prolaktinsekresjonen følgelig øke.

Hypotalamus initiering av prolaktinsekresjonen, skjer på grunnlag av signaler fra sentralnervesystemet på samme måte som for de andre hormonene fra hypofyseforlappen. Det fysiologisk viktigste signalet til økt prolaktinsekresjon utløses reflektorisk ved amming (figur 2). Rundt brystvorten er det rikelig med sanseceller som stimuleres av berøring av barnets lepper når det suger melk. Når barnet suger, går sensoriske nerveimpulser til hypotalamus med det resultat at prolaktinsekresjonen straks øker. Prolaktinøkningen sørger for at brystkjertlene fylles med melk til neste amming.

I tillegg til dopamin fra hypothalamus, er østradiol den viktigste faktoren i reguleringen av prolaktinsekresjonen. Østradiol stimulerer sekresjonen ved å virke direkte på prolaktincellene. Østrogen er involvert i differensieringen av laktotrope celler og i transkripsjonen av prolaktinogenet. I hypothalamus inducerer østrogen en reduksjon av dopamin, det vil si det samme som å stimulere sekresjonen av prolaktin (6). Det forklarer at konsentrasjonen i blodet øker hos jenter i puberteten, men ikke hos gutter, og at kvinner har høyere prolaktinverdier enn menn. Stigningen i konsentrasjon av østrogener under graviditet medfører også en kraftig økning i prolaktinkonsentrasjonen i blodet (7). Økningen i prolaktin er proporsjonal med nivåene av østrogen (4). Hypofysen kan øke sin størrelse 50-70% under en graviditet (6). Konsentrasjonen øker fra femte svangerskapsuke og frem til fødselen da nivået ligger på 10 til 20 ganger ikke-gravid verdi (figur 3). Østrogenene og progesteron virker supprimerende på prolaktinets effekt på brystene slik at en bare får minimal melkesekresjon før fødselen. Etter fødselen vil basalnivået av prolaktinsekresjonen gå tilbake til ikke-gravid nivå i løpet av 2-3 uker hos ikke-ammende og etter omtrent seks måneder hos ammende kvinner (4). Men hver gang moren ammer barnet, vil nervesignaler fra brystvorten til hypothalamus sørge for at prolaktinsekresjonen øker 10 til 20 ganger i en periode som varer omtrent en time. Dette prolaktinet virker direkte på morens bryst slik at det skilles ut melk fra brystkjertlene og ut i alveoleduktene. Dersom denne prolaktinforhøyelsen ikke kommer, vil moren miste sin melkeproduserende evne etter ca en uke (8). Prolaktin er både mammogent og laktogent, det vil si at hormonet virker stimulerende både på selve brystvevet, og det påvirker melkeproduksjonen. Prolaktinsekresjonen stimuleres også av thyrotropin-releasing hormon (TRH) som skilles ut fra hypothalamus når tyroksin er for lavt i serum (primært) (4). Andre regulerende hormoner/faktorer er: GABA og gonadotropin-assosiert peptid (GAP) som stimulerer og vasoaktivt intestinalt peptid (VIP), peptidin, histidin, methionin, andre vekstfaktorer, angiotensin II, anti-diuretisk hormon ADH, gonadotropin-frigjørende hormon (GnRH) og serotonin som alle inhiberer (4).

Hos de fleste kvinner som har nedkommet, vil ikke ovulasjonssykluser komme i gang igjen før noen uker etter ammeslutt. Årsaken er ikke klarlagt, men det har vært foreslått at det må styres ved hjelp av de samme nervesignalene som går fra brystvorten til hypothalamus. Enten er det nervesignalene i seg selv som inhiberer sekresjonen av GnRH fra hypothalamus, eller så er det den forhøyede prolaktinkonsentrasjonen som gjør det (8).

Prolaktinets rolle i mannlig og kvinnelig reproduksjon

Prolaktin virker på hypotalamus- hypofyse- gonade- aksen. Hos mannen påvirkes gonadefunksjonen, seminal plasma, aksessoriske kjertler i reproduksjonssystemet og til og med seksuell oppførsel. Hyperprolaktinemi påvirker og senker den pulsatile frigjøringen av luteiniserende hormon (LH) fra hypofyse forlapp som igjen vil føre til en nedsatt syntese av testosteron (9). Forhøyede prolaktinverdier vil også påvirke aktiviteten til enzymet 5 α -reductase som er nødvendig for at testosteron skal bli aktivt i en del vev. På den måten påvirker prolaktin også spermatogenesisen uten å gjøre strukturelle endringer i testiklene (4).

Som hos mannen tror en at prolaktinet påvirker hypotalamus-hypofyse-gonade- aksen hos kvinnen. Som tidligere nevnt, hemmer prolaktin den pulsatile frigjøringen av GnRH fra hypotalamus og dermed gonadotropinfrigjøringen. Prolaktinet har også en direkte effekt på ovariet. Denne direkte effekten er antatt å være ansvarlig for menstruasjonsforstyrrelsene en ser ved hyperprolaktinemi (4). Pasienter som har amenorre, responderer normalt på eksogen tilførsel av GnRH. Det tyder på at mekanismen bak mangel på menstruasjon er en nedgang i GnRH, men den direkte effekten på ovariene bidrar sannsynligvis også litt. Uansett type behandling, vil alt som reduserer prolaktinkonsentrasjonen i serum, gjenreise ovarialfunksjonen med normalisering av menstruasjons-syklusen hos kvinner med hyperprolaktinemi (4).

Hyperprolaktinemi/prolaktinom

Symptomer

Prolaktinnivået i serum skal ligge under 640 mIU/L for å regnes som "normalt". Verdier som overstiger dette, betegnes som hyperprolaktinemi (10).

Selv om årsakene til hyperprolaktinemi kan være forskjellige, er symptomene de samme. Hyperprolaktinemi påvirker først og fremst gonadotropinproduksjonen og medfører hypogonadotrop hypogonadisme hos begge kjønn. Prolaktins viktigste virkning er trolig på hypotalamisk nivå (11). Utskillelsen av gonadotropiner, LH og follikkelstimulerende hormon (FSH) som skjer pulsatilt, reduseres både i amplitude og frekvens (12,13).

De vanligste symptomene er (3):

- hypogonadisme: nedsatt libido, impotens, oligo- amenorré, infertilitet, osteoporose
- neurasteni, uro, engstelse, dårlig hukommelse, konsentrasjonsvansker, lav vitalitet
- følelse av å være oppsvulmet, væskeretensjon
- spendte bryster, gynekomasti, spontan eller provosert galaktorré
- hodepine og synspåvirkning dersom trykk fra hypotalamus- eller hypofysetumor

Hyperprolaktinemi rammer oftere kvinner enn menn, og kvinner i fertil alder blir oftere diagnostisert ved et tidligere tidspunkt enn menn, grunnet menstruasjonsforstyrrelser.

Årsaker til hyperprolaktinemi

Hyperprolaktinemi er den vanligste hypotalamus/hypofyse "sykdommen" i klinisk endokrinologi. Det er viktig å finne årsaken til hyperprolaktinemi slik at et eventuelt prolaktinom kan utelukkes (tabell 1). Adenomer som skiller ut prolaktin er den vanligste funksjonelle hypofysetumoren (4). Svulstene er benigne, men selve lokaliseringen kan være et problem. Tumorene deles inn i to forskjellige grupper avhengig av størrelsen:

- makroadenomer > 10 mm i diameter med eller uten ekstrasellær utstrekning (figur 4)
- mikroadenom < 10 mm i diameter (figur 5 og 6)

Tidligere trodde man at prolaktinomer oppstod på grunn av en underliggende hypotalamusdysfunksjon, men i dag tror en at tumorene oppstår fra klonal proliferasjon av en

enslig, mutert celle. 20 % av pasienter med multipel endokrin neoplasie type 1 (MEN-1), får prolaktinomer (4).

I obduksjonsmateriale er det funnet symptomløse mikroadenomer i alt fra 1,7 til 27 % av alle hypofyser (14). Fra post mortem studier har man derfor foreslått at risikoen for at et mikroadenom skal utvikle seg til et makroadenom, er liten. Fra kliniske oppfølgingsstudier er andelen mikroadenomer som øker i størrelse 6- 9 %, hvilket innebærer at de fleste mikroadenomer ikke vokser (4).

De aller fleste svulstene hos kvinner er mikroadenomer (95 %). De presenterer seg med kliniske symptomer forårsaket av hyperprolaktinemi. De vil sjelden føre til nedsatt funksjon av hypofysen eller nevrologisk dysfunksjon. Hos menn presenterer vanligvis tumoren seg med symptomer som kommer på grunn av størrelsen på tumoren, hypopituitarisme, hodepine, synsforstyrrelser eller tegn som tyder på lokal invasiv vekst i nærliggende strukturer: oftalmoplegi og nevrologisk dysfunksjon (f. eks. anfall/slag eller hemiparese) (4).

Utredning

Hypofysesykdommer generelt er sjeldne tilstander, og derfor er utredning og behandling en spesialistoppgave. Utredningen starter dog ofte hos allmennpraktikeren. Målet med den kliniske utredningen er å klarlegge årsaken til hyperprolaktinemien. Nøyaktig anamnese, med medikamentanamnese, klinisk undersøkelse, screeningblodprøver samt graviditetstest, vil vanligvis kunne utelukke eller bekrefte de vanligste årsaker til hyperprolaktinemi som ikke skyldes hypotalamus- og/eller hypofysesykdom. Dersom en kvinne har symptomer som gir mistanke om en prolaktinproduserende hypofyseadenom, er den basale utredningen enkel. En må først bekrefte hyperprolaktinemien (gjenta prolaktinmåling i en ikke-stresset situasjon). Samtidig analysere hormoner relatert til gonadefunksjonen, LH, FSH, østradiol, progesteron, testosteron og sex hormon-bindende globulin (SHBG). Graviditet utelukkes ved å ta en urin-HCG. Ved anamneseopptak legges spesiell vekt på seksualfunksjon og menstruasjonsforhold og bruk av legemidler (tabell 1). Videre bør man utelukke hypothyreose, alvorlig nyresvikt eller alvorlig leverskade. Screeningblodprøver som kan gjøres hos allmennpraktiker bør derfor inneholde analyser på thyroidea-stimulerende hormon (TSH), fritt thyroxin (FT4), LH, FSH, kortison morgenprøve (kl. 8-9), østradiol, testosteron, SHBG, veksthormon, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), ALAT og kreatinin. Dersom den initiale utredningen ikke gir noen

sikker forklaring på pasientens hyperprolaktinemi, må en ekspansiv prosess i hypofyse eller hypofysenære områder utelukkes. Pasienten bør da henvises til en spesialistavdeling. På spesialistavdeling gjøres en mer nøye utredning som også inkluderer en CT eller MR undersøkelse av sella tursica (15, 16).

Behandling

Behandlingen mot hyperprolaktinemi avhenger selvsagt av den tilgrunnliggende årsaken. Målet med behandlingen er å normalisere prolaktinnivået, gjenopprette normal gonadefunksjon og redusere effektene av kronisk hyperprolaktinemi. Dersom pasienten har et makroadenom, skal behandlingen i tillegg beskytte synet og sikte på å bevare de øvrige endokrine funksjonene. Eliminering eller reduksjon av prolaktinomet, er ønskelig både ved makro- og mikroadenom. Dersom hyperprolaktinemi skyldes bruk av medikamenter, kan det bli aktuelt å prøve å seponere dette legemidlet dersom det er forsvarlig eller å bytte til et alternativt legemiddel som ikke har samme ugunstige effekt på prolaktinnivået. Men det er viktig å vite at ikke alle pasienter som får påvist hyperprolaktinemi trenger behandling. Eksempler på slike tilfeller kan for eksempel være: mediakamentutløst hyperprolaktinemi, kvinner i fertil alder med rimelig regelmessig menstruasjon, postmenopausale kvinner og symptomløse menn.

For pasienter med prolaktinom finnes det ulike behandlingsmuligheter: Observasjon med oppfølging, kirurgi, stråling eller medikamentell behandling. Indikasjonene for behandling av prolaktinomer kan deles inn i to kategorier: effekt på tumorstørrelsen og effekt på hyperprolaktinemien i seg selv (17). Nitti prosent av alle mikroadenomer vokser ikke i løpet av 4- 6 år (18). Det er derfor kanskje ikke riktig å si at en behandler mikroadenomer på grunn av et vekstpotensiale. Makroadenomer på den andre siden har i utgangspunktet et vekstpotensial og bør behandles. Tumorens størrelse og eventuelle lokale masseeffekter er avgjørende for behandlingen. Relative behandlingsindikasjoner er symptomene som hyperprolaktinemien gir.

Behandlingstradisjonene fra land til land er forskjellige. I internasjonal litteratur er det fortsatt en viss uenighet om primærbehandlingen bør være medisinsk eller kirurgisk (19). Innad i Norge er det full enighet om at medikamentell behandling er den foretrukne. Andre behandlingsalternativer blir brukt dersom det skulle foreligge kontraindikasjoner mot denne, dersom behandlingen skulle gi intolerable bivirkninger eller at pasienten motsetter seg medikamentell behandling.

Kirurgi:

Om et transfenoidalt inngrep blir vellykket eller ikke, er avhengig av kirurgens erfaring og dyktighet i tillegg til tumorens størrelse. Postoperativt residiv av hyperprolaktinemi opptrer oftest innen det første året etter kirurgien. Den tidlige residivfrekvensen er like høy for mikro- (21 %) og makroadenomer (20 %). Langtidsskuring etter kirurgi for mikroadenomer er ca 50- 60 %, mens den er bare 25 % etter operasjon av makroadenomer, hvis en bruker prolaktinverdien i serum som indikator på residiv. Hos pasienter med svært store tumorer og med tumorer som har vokst inn i sinus cavernosus, er sjansen for kirurgisk heling tilnærmet lik null. Komplikasjoner etter mikroadenomkirurgi er veldig sjelden, mortaliteten og morbiditeten er henholdsvis 0,3 % og 0,4 %. Mortaliteten og morbiditeten etter transfenoidal kirurgi for alle typer av hypofyse-tumorer, både de som skiller ut hormoner og de som ikke gjør det, er henholdsvis 0,9 % og 6- 20 % (20, 21). Ved kirurgi er det allikevel en risiko for at en kan få nedsatt hypofysefunksjon og for eksempel bli infertil (22). Enkelte kirurger mener at kirurgi bør gjøres før en graviditet hos kvinner som ikke viser tumorreduksjon ved bruk av dopaminagonist, eller i de tilfellene der hvor et tidligere svangerskap førte til at tumoren vokste (23). Kirurgi er også behandlingen dersom pasienten er intolerant eller resistent mot dopaminagonister, eller at det er en ikke- prolaktinproduserende hypofysesvulst som klemmer av hypofysestilken slik at prolaktinsekresjonen ikke hemmes fra hypotalamus (4).

Grunnene til at kirurgi ikke blir brukt som primærbehandling er (4):

- Høy insidens av pasienter som får tilbakefall. Prolaktintumorer ligner omkringliggende vev, derfor er det vanskelig å se om en får fjernet alt tumorvev. Tumoren kan i tillegg være multifokal.
- Mortalitetsraten (selv om mortalitetsraten er lav, er den ikke null). Mortaliteten ved et transsfenoidalt inngrep for mikroprolaktinomer er 0,27 % (19).
- En signifikant del av pasientene (kanskje så høy andel som 10- 30 % etter makroadenom- kirurgi) får nedsatt eller opphevet hypofysefunksjon (24)
- Andre komplikasjoner som lekkasje av cerebrospinalvæske, årsak til meningitt og et vanlig postoperativt problem som diabetes insipidus.

Stråling:

Stråling er sjelden brukt som behandlingsform mot prolaktinomer siden medikamentell behandling og eventuell kirurgi viser så gode resultater. En av grunnene til at stråling er så lite brukt, er at respons hastigheten er veldig treg. Det kan ta år før prolaktinkonsentrasjonen har

falt. Behandlingen gir også hypofysesvikt på sikt (25). Stråling reserveres til adjuvant behandling for å kontrollere resttumorer etter operasjon, eller redusere nyvekst av store tumorer og for å krympe tumorer som ikke responderer på medikamentell behandling (26).

Medikamentell behandling:

Bromokriptin

Bromokriptin er en ergot-derivat som binder seg til og stimulerer dopaminreseptorer (D₂) på normale og adenomatøse laktotrope celler. Serumnivåene stiger 3 timer etter administrasjon og nadir nås etter 7 timer. Etter 11-14 timer kan en knapt detektere bromokriptin i sirkulasjonen. Den biologiske aktiviteten er proporsjonal til serumnivåene, men det er fortsatt en kontinuerlig biologisk effekt ved ikke-detekterbare serumnivåer (27, 28). Det er lite intraindividuell forskjell i absorpsjon og maksimal konsentrasjon i blodet, men det er interindividuelle forskjeller (28). Det er også påfallende variabilitet mellom pasientenes evner til å redusere prolaktinnivåene ved en gitt dose bromokriptin, dvs. pasientene har ulik sensitivitet for medikamentet (29). Prolaktinutskillende tumorer har ikke inaktiverende mutasjoner i dopaminreseptorgenet, det fører til at en kan bruke dopaminagonister som kan bindes til disse reseptorene og utøve en inhiberende effekt på frigjøringen av prolaktin (30). Bromokriptin senker ikke bare prolaktinsyntesen, men også prolaktin mRNA- og DNA-syntese, celle- multiplikasjon og tumorvekst reduseres (31). Dersom bromokriptin stoppes i 1 uke etter 2 uker med behandling, vil tumorcellene raskt begynne å vokse igjen (32). Etter lengre behandlingstid, vil ikke en stopp i bromokriptininntaket forårsake en reversering av celleatrofien og nyvekst av tumorceller vil ikke alltid forekomme (18, 33).

Bromokriptinbehandling resulterer i normoprolaktinemi og/eller at ovulasjonen starter opp igjen, hos 80- 90 % av pasientene (18, 34, 35). Det er ikke alltid nødvendig å normalisere prolaktinverdiene for å få i gang ovulasjonen. Bromokriptin reduserer også størrelsen på prolaktinomene. Bromokriptin reduserer ikke bare størrelsen av hver enkelt celle, men forårsaker også nekrose av cellene med fibroseutvikning (36). En analyse gjort av 112 pasienter med makroprolaktinomer, viste at 45 stk (40,2 %) hadde >50 % reduksjon i tumorstørrelsen, 32 stk (28,6 %) mellom 25- 50 % reduksjon, 14 stk (12,5 %) hadde <25 % størrelsesreduksjon, mens 21 stk (18,7 %) hadde ingen bevis på at tumoren hadde blitt mindre (17). De samme resultatene har blitt funnet ved behandling av mikroprolaktinomer (37, 38). Hvor raskt en tumor skrumper i størrelse, er forskjellig. Noen kan merke ekstremt rask reduksjon. Det har blitt registrert forbedring i synsfeltet allerede etter 24- 72 timer etter

behandlingsoppstart, og billeddiagnostisk innen 2 uker. Hos andre har en ikke sett noen forandring i løpet av 6 uker, men etter 6 til 12 måneder kunne en se en signifikant forminskelse (39). En har også dokumentert at noen tumorer fortsatt skrumpet etter ett og etter opptil flere års behandling (18, 33).

Omtrent 10 % av alle pasientene som blir satt på bromokriptin, tåler det dog ikke. (4). De hyppigste bivirkningene av bromokriptin er generell uvelhetsfølelse, depresjon, tretthet, svimmelhet, nasalstenose, hodepine, dyspepsi, mavekolikk, kvalme og oppkast. I de aller fleste tilfellene er bivirkningene forbigående, men de kan komme tilbake dersom dosen økes. Ortostatisk hypotensjon er vanligvis bare noe en ser ved oppstart av behandlingen, sjelden ved doseøkninger (17). Perifer vasokonstriksjon og lett obstipasjon er også relativt vanlig. Bivirkningene kan minimaliseres ved at en begynner med lave doser og øker dem gradvis (40). Mellom 5-10 % av pasientene responderer ikke på bromokriptin eller har bare minimale responser (34, 35, 41). Ekstremt sjelden kan en se tumorer som fortsetter å vokse til tross for oppstart av bromokriptinbehandling. Disse kan være carcinomsuspekter (42). Tvert maksimal størrelsesreduksjon er oppnådd, kan bromokriptindosen gradvis reduseres (43).

Kabergolin

Kabergolin er en selektiv dopamin 2-agonist og et ergot-derivat, men den skiller seg fra bromokriptin med at den har mye lengre halveringstid og gis en eller to ganger per uke. Dersom en pasient ikke tolererer oral behandling, kan man vurdere vaginal behandling (44). Den lange virkingstiden kommer av at medikamentet har lav eliminasjonshastighet fra hypofysevevet (45), høy affinitet til dopaminreseptorer i hypofysen (46), og stor grad av enterohepatisk resirkulasjon (47). Etter oral administrasjon kan en se prolaktinreduserende effekt etter 3 timer. Effekten øker gradvis til den når et effektplateå mellom 45 og 120 timer (48, 49). Ved ukentlige doseringer sees en vedvarende reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (49). Flere studier har nå vist at kabergolin er minst like effektiv som bromokriptin når det gjelder å redusere prolaktinverdiene i serum og i å forminske størrelsen på tumoren. Dessuten er det beskrevet mindre bivirkninger for kabergolin sammenliknet med bromokriptin (49, 50, 51, 52, 53). I en sammenlignende studie mellom behandling med bromokriptin og kabergolin, gav kabergolin normoprolaktinemi hos en større andel enn bromokriptin (83 % mot 59 %). Syttito prosent av kvinnene i kabergolingruppen fikk ovulasjonssyklus eller ble gravide, mens bare 52 % i den andre gruppen oppnådde samme resultat. I tillegg var det mindre bivirkninger

og kun 3 % av kvinnene behandlet med kabergolin avsluttet behandlingen pga bivirkninger sammenliknet med hele 12 % i bromokriptingruppen (53).

Hos pasienter der man ønsker å gjenopprette normal gonadefunksjon og dermed redusere risikoen for osteoporose, må kabergolin sies å være første medikamentvalg. Til tross for lav bivirkningsfrekvens anbefales det å starte med lav dose, f. eks. 0,25 mg (½ tablett) to ganger per uke. Dosen økes hver fjerde uke med en tablett per uke til normoprolaktinemi oppnås. Vanlig vedlikeholdsdose er 1-3 mg/uke. Vedlikeholdsdosen kan ofte reduseres etter noen måneders behandling. Det finnes ikke gode data for når behandling kan eller bør seponeres. Svartberg med flere skriver i sin artikkel at prøveseponering bør skje etter 3-5 år med normoprolaktinemi. Seponering lykkes oftere hos pasienter med betydelig tumorregresjon og/eller normoprolaktinemi på lave medikamentdoser. Behandlingen startes opp på ny dersom serum-prolaktinnivået stiger og pasienten igjen får kliniske symptomer (16).

Ved makroadenomer er også kabergolin er klart førstevalg. I sjeldne tilfeller kan det være nødvendig å operere pasienten i tillegg til medikamentell behandling dersom han har lokale trykksymptomer. Dersom man ikke oppnår vesentlig reduksjon av prolaktinnivået i serum og av den grunn kan frykte tumorvekst, skal pasienten rutinemessig følges med MR og eventuell synsfeltundersøkelse dersom MR-funn gir grunnlag for det. MR kontroll planlegges 3-6 måneder etter behandlingsstart. Tidspunktet bestemmes av respons på prolaktinnivået. Medikamentell behandling av makroprolaktinomer må nesten uten unntak fortsettes, men dosen kan tidvis reduseres. I prinsippet blir denne behandlingen derfor livslang (16).

Hyperprolaktinemi/prolaktinom og graviditet

Gjennom en graviditet vil en normal hypofyse øke omtrent 35 % i vekt og rundt 50- 75 % i størrelse. Årsaken ligger i økning i antall og størrelse av de laktotrope cellene. Andelen av laktotrope celler i hypofysen øker fra 15- 20 % hos en nullipara kvinne, til rundt 50 % på slutten av en normal graviditet (54). Tidligere trodde man at det å bli gravid, var potensielt farlig dersom man hadde hyperprolaktinemi. Spesielt de med påvist prolaktinom var under særlig risiko. Grunnen til det er den stimulerende effekten som østrogen har på hypofysens DNA- syntese, prolaktin mRNA, prolaktinsekresjon og mitotisk aktivitet (55). En trodde at svulsten ville vokse hurtigere under en graviditet enn den ellers ville ha gjort.

Etter introduksjonen av bromokriptin, har infertilitet på grunn av anovulasjon blitt behandlet suksessfullt. I starten ble det rapportert om mulig økt risiko for komplikasjoner for pasienter med prolaktinomer (56, 57). Nyere data viser at <2 % av pasientene med mikroadenom fikk symptomer som hodepine og/eller synsforstyrrelser grunnet tumor-økning under graviditeten (58). Crosignani med flere sammenlignet prolaktinverdier hos gravide og ikke- gravide kvinner. Alle kvinnene hadde på forhånd fått påvist hyperprolaktinemi i varierende grad. Man fant at prolaktinverdiene ble normalisert postpartum hos 17 % av de gravide kvinnene med relevant hyperprolaktinemi. Av de som fikk normaliserte verdier, var det bare 1 av 11 som fikk mild hyperprolaktinemi på nytt, et resultat som faktisk var bedre enn ved medikamentell behandling (59). Crosignani gjorde en tilsvarende studie noen år senere. Der demonstrerte han at graviditet normaliserte prolaktinnivåene hos 29 % av kvinner med hyperprolaktinemi (60). Konklusjonen ble dermed: Graviditet er en effektiv behandlingsmåte for mange damer med hyperprolaktinemi (59, 60). Mekanismen bak denne effekten er ikke klarlagt. En mulig forklaring kan relateres til modifiseringen av sirkulasjonen i adenomet som skjer på grunn av østrogenstimulering. Stimuleringen fører til nekrose eller mikroinfarkter i det adenomatøse vevet (23). Peillon med flere observerte hemorragiske soner i prolaktinomer hos pasienter som fikk østrogenterapi (61). Noe som taler mot denne teorien, er at det ikke er påvist hypopituitarisme hos kvinner som ikke hadde påvist adenom på forhånd, så denne teorien passer vel best hos de med prolaktinom. Dersom det skulle ha skjedd et infarkt som rammet store deler av hypofysen, burde man også ha sett nedsatt funksjon i noen av de andre hormonaksene som for eksempel gonadotropinfunksjonen (60). Det er ikke mulig å identifisere hvilke pasienter som er under risiko for at deres prolaktinom vil vokse under en

graviditet, uansett om det er et makro- eller mikroadenom. For utenom de aller største tumorene, har størrelsen liten betydning for vekstpotensialet. Pasienter med både makro- og mikroprolaktinomer kan gjennomgå en problemfri graviditet. Allikevel kan det av og til forekomme alvorlige hendelser som for eksempel blødning i en tumor som kan resultere i diabetes insipidus og risiko for permanent synsfeltutfall eller livstruende sekveler (62) (figur 7). Holmgren med flere har vist at "tumor-komplikasjoner" i forbindelse med graviditet hos kvinner med hyperprolaktinemi behandlet med bromokriptin, skjedde hos de som brukte medikamentet kortere enn et år før befruktningen. Komplikasjonene her var røntgenologisk bevist tumorvekst, hodepine og synsfeltutfall. Dette gjaldt fremfor alt makroprolaktinomer. (63).

Mikroprolaktinomer og graviditet

Mikroprolaktinomer har lite vekstpotensiale. 246 pasienter som verken hadde fått kirurgisk eller strålebehandling for sine mikroprolaktinomer, ble fulgt gjennom en graviditet. Bare 1,6 % av dem fikk symptomer på at tumoren hadde vokst, men asymptomatisk vekst ble påvist hos 4,5 %. Ingen av pasientene hadde behov for kirurgi (58). På grunn av den lave risikoen for tumorvekst gjennom en graviditet hos pasienter med mikroprolaktinomer, er det ikke nødvendig med jevnlig billeddiagnostikk eller oftalmologisk undersøkelse. Disse undersøkelsesmetodene bør reserveres tilstander som har kliniske indikasjoner på tumorvekst som hodepine eller synsfeltdefekter (23).

Makroprolaktinomer og graviditet

Hos pasienter med makroprolaktinomer er det en høyere risiko for tumorvekst. Hodepine er vanligvis det første symptomet på at tumoren holder på å bli større. Deretter kommer en påvirkning av synsfeltet. Begge symptomene kan debutere i hvilket som helst trimester. Hodepinen er ikke karakteristisk. Den kan variere både i intensitet, varighet og lokalisasjon. Bitemporal hemianopsi er det klassiske synsfeltutfallet, men andre påvirkninger kan også opptre (4). I en studie ble det vist at av 45 pasienter som bare ble behandlet med bromokriptin, hadde 15,5 % symptomer på tumorvekst. Insidensen av komplikasjoner under graviditeten hos de 46 som gjennomgikk kirurgi eller strålebehandling før graviditeten, var bare 4,3 %. Asymptomatisk tumorvekst ble påvist hos 8,9 % av de som ikke gjennomgikk slik behandling (58). I en annen studie ble 51 graviditeter hos kvinner med makroprolaktinom fulgt til termin. Av disse hadde 21 gjennomgått kirurgi før de ble gravide. Ingen av kvinnene

viste verken symptomer eller tegn til tumorvekst. Av de 30 kvinnene som bare ble behandlet med bromokriptin før befruktningen, fikk 11 stk (37 %) plager som kunne relateres til tumorvekst: hodepine hos alle, og synsfeltdefekter hos 7 (23). Disse dataene viser tydelig at vekstpotensialet hos makroadenomer er betydelig større enn hos mikroadenomer under en graviditet, og medfører at en bør gjennomføre en mer offensiv oppfølging av disse pasientene.

Hyperprolaktinemi og spontanabort

Hos flere kvinner som har blitt utredet for gjentatte spontane aborter, har hyperprolaktinemi ofte blitt observert (65, 66). Hirahara med flere gjorde i 1997 en studie for å prøve å finne ut om hyperprolaktinemi kunne være med i patogenesen ved gjentatte spontanaborter. I en gruppe på 352 kvinner med gjentatte spontanabortert, hadde 64 kvinner forstyrrelser i prolaktinverdiene som ikke hadde sammenheng med andre etiologiske abnormaliteter. Hyperprolaktinemi var forresten det hyppigste avviket hos disse kvinnene som aborterte gang på gang. I en randomisert studie ble bromokriptinbehandling sammenlignet med placebo. Gruppene bestod av henholdsvis 24 respektive 22 kvinner med tidligere gjentatte spontane aborter. I begge gruppene ble det oppnådd 21 graviditeter. Resultatene ble: 18 (85,7 %) av de 21 pasientene som ble gravide i bromokriptin-gruppen, fikk levende fødte barn. I den andre gruppen derimot, var det bare 11 (52,4 %) som fullførte graviditeten. Det ble gjort målinger av prolaktinnivåene i serum hos alle kvinnene tidlig i svangerskapet. Verdiene ble sammenlignet med verdier målt hos friske kvinner som hadde boret fram friske barn. Prolaktinnivåene hos de ubehandlede kvinnene som aborterte, var signifikant høyere enn hos de som fullførte graviditeten ($P < 0,05$) og de friske kontrollkvinnene ($P < 0,05$). Serumnivået hos alle som fullførte sine graviditeter, lå innenfor normalområdet. Mens prolaktinverdiene steg hos kvinnene som aborterte uavhengig av behandling. Konklusjonen av studien viser behov for å opprettholde en tilfredsstillende serumkonsentrasjon av prolaktin i tidlig graviditet hos pasienter med gjentatte spontanaborter og prolaktinforstyrrelser. Patofysiologien bak dette er foreløpig ikke kjent, men okkult eller vedvarende hyperprolaktinemi forårsaker blant annet luteal insuffisiens, galaktoré og sviktende reproduksjonsevne (67).

Hyperprolaktinemi og spontangraviditet etter tidligere graviditet induisert ved hjelp av behandling

Yamada med flere viste at andelen som fikk menstruasjonen tilbake og senere ble spontant gravid etter en tidligere graviditet, var større hos pasienter med prolaktinomer behandlet ved kirurgi enn hos pasienter med prolaktinom eller hyperprolaktinemi uten tumor behandlet med bromokriptin. Det var ingen forskjell i andel førstegangs graviditeter i de tre gruppene. Resultatene som denne studien kom fram til, passer godt med tidligere observasjoner som er gjort. De sier at andelen av kvinner som har gjennomgått transsfenoidal hypofyse-operasjon og som får tilbake menstruasjon etter en første graviditet, er rundt 30- 40 %. Hos kvinner som bare blir behandlet med bromokriptin, er andelen bare 9- 30 %. Yamada og hans kolleger mente at denne forskjellen kan komme av en ulikhet i prolaktinkonsentrasjonen i serum etter at kvinnene har sluttet å amme det første barnet. De begrunnet sine påstander med at de kvinnene som hadde en påfølgende spontan graviditet, hadde lavere konsentrasjoner av prolaktin i serum enn de som ikke hadde en spontan graviditet. Etter en første induisert graviditet hos kvinner som hadde gjennomgått operasjon, var serumprolaktinet lavere og andel spontane graviditeter høyere enn hos de som bare ble behandlet med bromokriptin. Konklusjonen av studien ble at en nedgang i serumprolaktin induisert ved hjelp av graviditet, kan være årsaken til en senere spontan graviditet. Grunnen til denne nedgangen er ukjent (68).

Hyperprolaktinemi og ektopisk graviditet

Resultater av 103 graviditeter hos 64 kvinner med konstant hyperprolaktinemi ble evaluert: 78 av graviditetene ble induisert ved hjelp av bromokriptinbehandling og 25 skjedde uten ekstern hjelp. Til sammen endte 66 % av graviditetene i fødsel, 17 % i spontanabort, 10 % i tubar-graviditet og 7 % i provosert abort. Graviditetene hos kvinner som hadde ubehandlet hyperprolaktinemi, var hyppigere ektopisk enn hos bromokriptin- behandlede kvinner. Dette var statistisk signifikant. Det ble derfor konkludert med at ubehandlet hyperprolaktinemi er en risikofaktor for ektopisk graviditet (69).

Hyperprolaktinemi og amming

Det er ikke påvist fare for tumorvekst ved amming. Amming er kontraindisert bare i de tilfellene der hvor en må opprettholde bromokriptinbehandlingen etter fødselen på grunn av tegn på tumorvekst (23). Det er heller ingen indikasjoner for at sekresjonen fra et adenom øker under amming dersom en legger plasmaproaktinverdien til grunn (63). Det har heller

blitt foreslått at den lave østrogenaktiviteten som er under amming, forårsaker en reduksjon i tumorens sekretoriske aktivitet (70).

Østrogens effekter

Graviditet er som sagt en hyperøstrogen tilstand. Østrogen har en betydelig stimulerende effekt på prolaktinsyntesen og – sekresjonen. I hypofysen inducerer østrogen prolaktin-ekspressjon, stimulerer proliferasjon av laktotrope celler, leder til 50-70 % vekst av hypofysen (71), modulerer de laktotrope cellenes reaksjon på de hypothalamiske prolaktinreguleringsfaktorer, nedregulerer dopaminreseptorene og øker TRH- reseptorene (72). I hypotalmus reduserer østrogen dopamin-aktiviteten, dvs. oppregulerer prolaktinaktiviteten (73). Graviditet kan derfor stimulere til laktotrop hyperplasi (71, 74). Dersom en gravid kvinne har et prolaktinom, kan graviditetsmiljøet lede til tumorvekst. Mekanismen bak dette fenomenet er ikke helt kjent. I en studie gjort av Elias med flere, ble det lagt frem en hypotese om at østrogen stimulerer til nydannelse av systemiske arterier som leder dopaminfritt blod til hypofysen. På den måten tapes dopamins hemmende effekt på hypofysens utskillelse av prolaktin (75). En vet ikke helt sikkert rollen til østrogen i utviklingen av prolaktinomer, men det er gjort flere studier rundt dette som omhandler både mikro- og makroprolaktinomer. En har ikke funnet noen assosiasjon mellom bruk av orale prevensjonsmidler og utvikling av prolaktinomer (76, 77).

Medikamentell behandling ved graviditet

Hyperprolaktinemi er som tidligere nevnt assosiert med infertilitet og mangel på ovulasjoner. Ved hjelp av en dopaminagonist vil ca 90 % få egglosninger igjen. Dersom en kvinne har et prolaktinom, reiser det seg to spørsmål dersom hun har fått tilbake sin fertilitet:

- 1) Hvilke effekter har en dopaminagonist på tidlig føtal utvikling før en graviditet har blitt påvist?
- 2) Hvilke effekter har graviditeten i seg selv på prolaktinomet?

D2- agonists effekter på fosteret

Som et generelt svar på det første spørsmålet, har det blitt sagt at fosteret skal helst bli utsatt for så lite dopaminagonist som over hodet mulig. Bromokriptin kysser placenta og kommer over i fosterets sirkulasjon. I mange år har en visst at 4 ukers eksposisjon for bromokriptin, ikke har påvirket utfallet av graviditeten (78). En bør bruke mekanisk prevensjon de første to

til tre syklusene etter at menstruasjonen har kommet i gang igjen. På denne måten kan kvinnen bli kjent med syklusen sin slik at hun merker når menstruasjonen forsvinner. Det vil si at behandlingen kan bli stoppet etter bare å ha blitt gitt tre til fire uker under graviditeten. Dersom medikamentene brukes på denne måten, er det ikke dokumentert at bromokriptin har forårsaket økt forekomst av spontanaborter, ektopisk graviditet, trofoblast-sykdom, flergraviditeter eller medfødte misdannelser (79, 80). En har fulgt opp 64 barn i alderen 6 måneder til 9 år som har mødre som fulgte denne behandlingsprosedyren. Hos disse barna ble det ikke funnet noen negative effekter (81). Resultater fra 358 graviditeter som ble behandlet med kabergolin for å initiere ovulasjon, viser ingen økt risiko for prematur fødsel, ektopisk graviditet, mangegraviditet eller misdannelser (1, 82, 83, 84, 85). En har naturligvis betydelig større erfaring med bruk av bromokriptin enn kabergolin, og det foreligger data for vel 6000 kvinner som har blitt behandlet med dette midlet (86). Hos 226 kvinner som ble gravide under behandling med kabergolin, var det ingen økt forekomst av abort, svangerskapskomplikasjoner eller malformasjoner (1). Siden det foreligger mer data om bruk av bromokriptin, blir det som regel anbefalt. Men etter som en får mer dokumentasjon angående bruk av kabergolin, er det rimelig å tro at det blir førstehåndspreparat i tiden fremover blant annet på grunn av sin gunstige bivikningsprofil (1, 85).

Behandling og oppfølging av prolaktinomer under graviditet

En infertil kvinne som har hyperprolaktinemi på grunn av mikro- eller makroadenom som er intrasellært eller når infrasellært, anbefales å bruke bromokriptin som førstehåndspreparat i behandlingen. Grunnen til at bromokriptin anbefales er på grunn av medikamentets effektivitet i å igangsette ovulasjonen igjen og veldig lav (1-5 %) risiko for klinisk alvorlig vekst av tumoren (17). Prolaktinnivået i blodet øker vanligvis under en graviditet, men det gjør den ikke alltid hos en kvinne med et prolaktinom. Vanligvis stiger verdien gjennom de første 6 til 10 ukene etter behandlingsstopp for så å stabilisere seg (87). Prolaktinnivået trenger nødvendigvis ikke å øke dersom tumoren skulle vokse (88). Derfor er det ikke noen gevinst med periodisk måling av prolaktinverdiene. På grunn av den lave insidensen av voksende tumorer, er det heller ingen vits i å undersøke synsfeltet hos alle pasientene. Disse undersøkelsene i tillegg til billeddiagnostikk, bør reserveres for de som får symptomer på vekst (17).

Kvinner som har større makroadenomer som eventuelt strekker seg suprasellært, har 26 % sjanse for å få kliniske tegn på at tumoren vokser under en graviditet dersom de bare har blitt behandlet med bromokriptin på forhånd. Det finnes ikke noe enkelt svar på hva som er den beste terapeutiske metoden, og det bør være en høyst individuell avgjørelse som pasienten må ta etter grundig gjennomgang av de ulike alternativene. Et alternativ er å bruke bromokriptin for å sette i gang ovulasjonen, seponere den når kvinnen har blitt gravid for så å følge pasienten tett under hele graviditeten. Kvinnen kan også gjennomgå et transsfenoidalt inngrep før hun blir gravid. Fjerning av tumorvev reduserer risikoen for vekst, men en eventuell resttumor vil alltid ha et vekstpotensial (89). Et tredje alternativ er å bruke bromokriptin under hele graviditeten (90). Dokumentasjonen er sparsom og kan ikke anbefales uten reservasjon. Det finnes dog ikke noen grunn til å mistenke at bromokriptin har teratogen effekt (17).

Gravide kvinner med makroprolaktinom som har blitt behandlet med bromokriptin alene eller etter kirurgi, bør derfor følges tett, og det er en spesialistoppgave. Synsfelt bør kontrolleres hver måned. CT eller MR undersøkelse bør reserveres til de som har symptomer på tumorvekst og/eller tegn på forstyrret synsfelt. Dersom en oppdager tilvekst av tumor, startes behandling med bromokriptin. Denne behandlingsmåten anses som mindre skadelig for mor og foster enn kirurgi. Transsfenoidal kirurgi eller indusert fødsel (dersom graviditeten har kommet langt nok) bør vurderes dersom tumoren ikke responderer på behandlingen eller at synsfeltet gradvis forverres (17).

Avslutning

Hyperprolaktinemi er ikke en helt uvanlig tilstand blant kvinner og årsakene kan være mange. Kvinner diagnostiseres hyppigst på grunn av menstruasjonsforstyrrelser. Behandlingen baseres på årsak og symptomer, men ikke alle trenger å behandles. Dersom behandling er nødvendig, er den primære behandlingen medikamentell og i dag anbefales kabergolin. Dersom infertilitet er den viktigste grunn til behandling, anbefales bromokriptin fremfor kabergolin på grunn av bedre dokumentasjon.

Det er i dag gode utsikter for at en kvinne med hyperprolaktinemi, med eller uten hypofysær svulst, kan bli gravid og gjennomgå et helt normalt svangerskap og en helt normal ammeperiode. Det er ikke påvist at den anbefalte medikamentelle behandlingen har teratogen effekt. Oppfølgingen av gravide kvinner med prolaktinom avhenger av om det er et makro- eller mikroadenom. Det finnes også evidens for at en graviditet i seg selv kan være en god behandling for hyperprolaktinemi da en stor andel kvinner har fått normale prolaktin nivåer etter et fullgått svangerskap.

Tabell 1

Årsaker til hyperprolaktinemi (16):

Hypofysær sykdom

- Prolaktinom
- Akromegali
- Tom sella- syndrom
- Cushings sykdom
- Pseudoprolaktinom: bl.a. ikke- hormonproduserende adenom, meningiom, intrasellære germinomer med hypofysestilkompresjon
- Infiltrative sykdommer, bl.a. sarkoidose, histiocytose

Hypotalamisk årsak

- Tumorer: Bl.a kraniofayngeom, germinom, gliom, metastaser
- Infiltrative sykdommer: bl. a. sarkoidose, histiocytose, tuberkulose
- Kranial strålebehandling

Legemidler

- Nevroleptika
- Antidepressiver
- Reseptorblokkere: metoklopramid, cimetidin
- Antihypertensiver: alfametyldopa, reserpin
- Østrogener
- Opiater

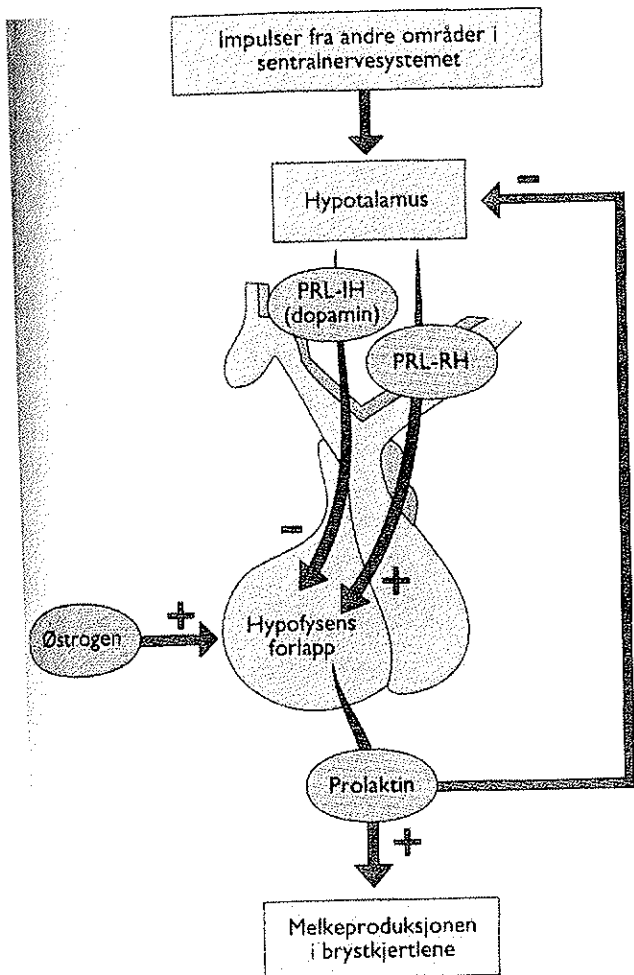
Nevrogen

- Brystvortestimulering
- Tverrsnittskade

Annet

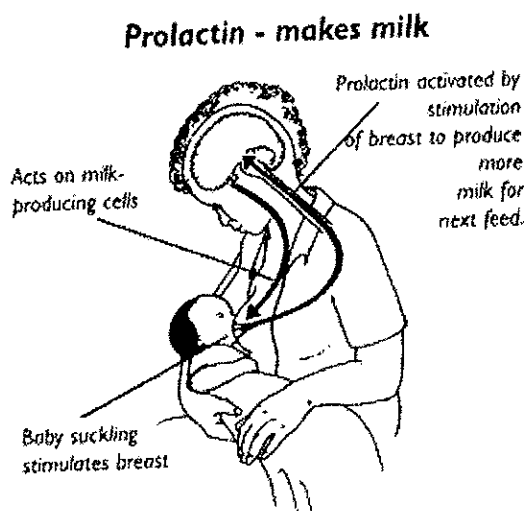
- Graviditet
- Polycystisk ovariesyndrom
- Primær hypothyreose
- Alvorlig nyresvikt
- Levercirrhose
- Fysisk og psykisk stress

Idiopatisk



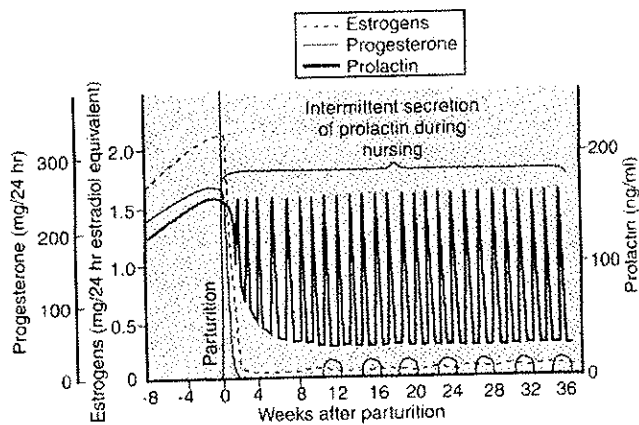
Figur 1

Prolaktin skilles ut fra hypofysens forlapp. Sekresjonen blir regulert av hormoner som produseres i hypotalamus og skilles ut i portalårenettet som forbinder de to endokrine organene, og fra østrogen som produseres i perifere vev (7).



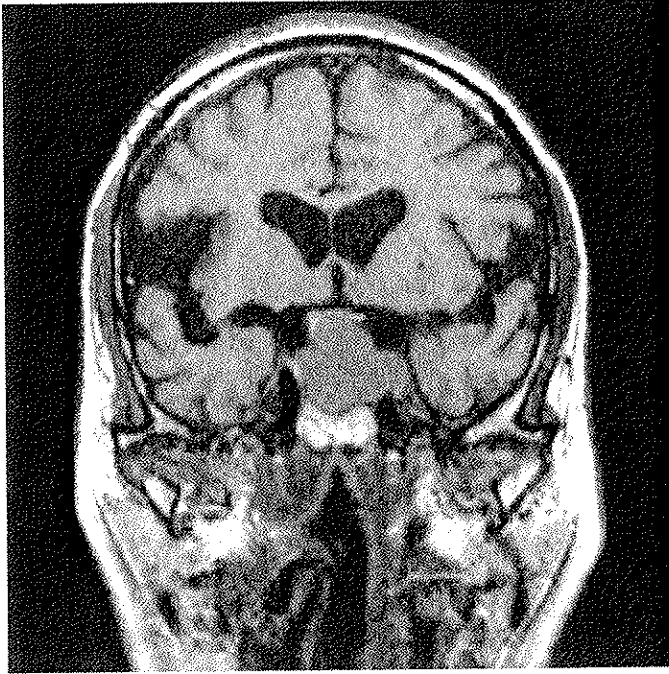
Figur 2

Det fysiologisk viktigste signalet til økt prolaktinsekresjon utløses reflektorisk ved amming (91).



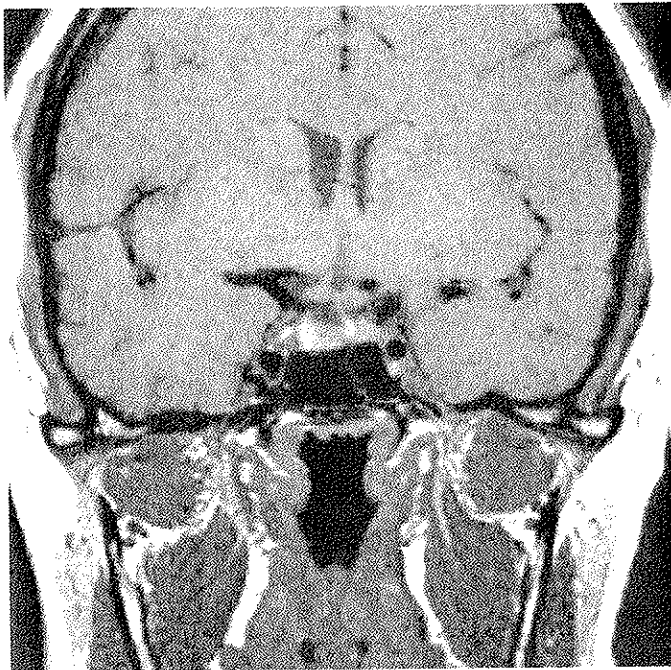
Figur 3

Prolaktinkonsentrasjonen i blodet øker fra femte svangerskapsuke og frem til fødselen. Etter fødselen vil hormonets basalnivå gå tilbake til ikke-gravid verdi. Hver gang kvinnen ammer, vil nervesignaler fra brystvorten til hypotalamus sørge for at prolaktinsekresjonen øker igjen (8).



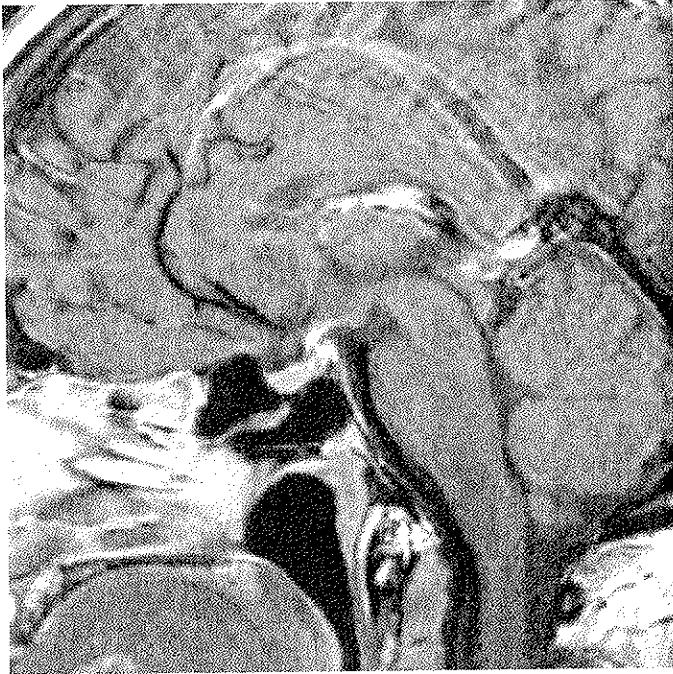
Figur 4

Makroadenom. Bildet viser et betydelig løftet chiasma opticum.



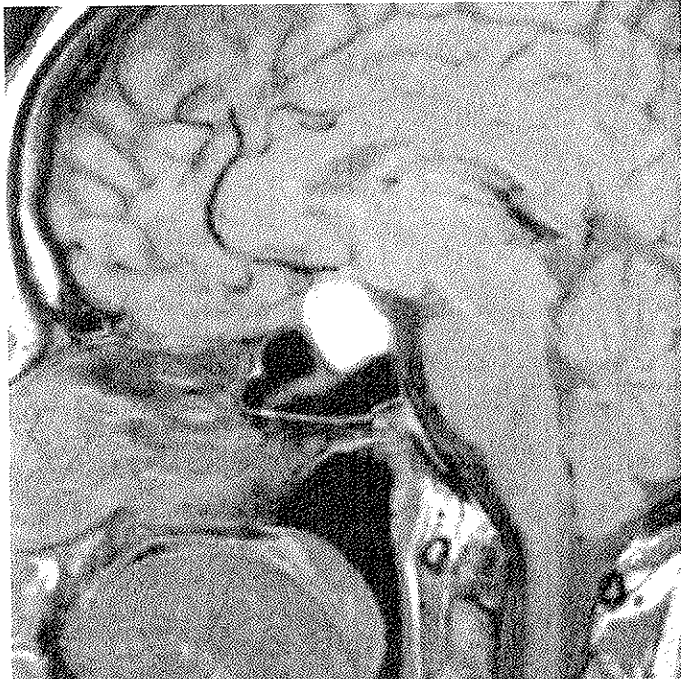
Figur 5

Mikroprolaktinom, til høyre med hypofysestilken forskjøvet til venstre.



Figur 6

Mikroprolaktinom



Figur 7

Apopleksi i et mikroadenom.
Loddrett væskespeil ses tydelig i
hypofysen (pasienten er liggende).

Litteratur

1. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cagergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333-337
2. Kredentser JV, Hoskins CF, Scott JZ. Hyperprolactinemia: a significant factor in female infertility. *Am J Obstet. Gynecol.* 1981; 139: 264-267
3. Werner S, Bengtsson BÅ, Petruson B, Karlsson A, Bolander H, Brammert M, Valdemarsson S, Bynke O, Öhman P, Olsson T, Rasmuson T, Änggård A. Prolaktin – hormon men många effekter. *Läkartidningen* 1999; 96: 1171-1174
4. Kaur K, Singh M, Virk SPS. Prolactinomas in infertility: Reviews in *Gynecological Practice* 2003; 3: 180-187
5. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. *Endocrine Reviews* 1995; 10: 508-528
6. Chiodini I, Liuzzi A. PRL- secreting pituitary adenomas in pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 96-99
7. Sand O, Sjaastad Ø, Haug E. *Menneskets fysiologi.* Gyldendal 2001
8. Guyton and Hall. *Textbook of Medical Physiology.* Saunders 2000
9. Murray FT, Cameron DF, Ketchum C. Return of gonadal function in man with prolactin secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 79-85
10. Klinisk kjemisk avdeling, UNN: Referanseområder for utvalgte analyser som utføres ved klinisk kjemisk avdeling. Revidert mars 2003
11. McNeilly AS. Prolactin and ovarian function. I: Müller EE, MacLeod RM, red. *Neuroendokrine perspectives.* Bd. 3. New York. Elsevier Science 1984: 279-316
12. Klibanski A, Beitins IZ, Merriam GR, McArthur JW, Zervas NT, Ridgeway EC. Gonadotropin and prolactin pulsations in hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1141-1147
13. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 941-948
14. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 725- 740
15. Hunskaar S. (red.) *Allmennmedisin.* Gyldendal 2003: 545

16. Svartberg J, Carlsen Sm, Cappelen J, Aanderud S, Johansen ML, Schreiner T, Kollevold T, Bakke S, Bollerslev J. Hyperprolaktinemi og prolaktinom – utredning og behandling: Tidsskr Nor Lægeforen nr. 5, 2002; 122: 494- 498
17. Molitch ME. Medical Management of Prolactin- Secreting Pituitary Adenomas. Pituitary 2002; 5: 55- 65
18. Molitch ME. Prolactinoma. In: Melmed S, ed. The Pituitary, 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing 2002: 455- 495
19. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 996-1000
20. Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. Endocrinol Metab. Clin N Amer 1999; 28: 119- 131
21. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 1997; 40: 225-237
22. Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1991; 34: 231- 235
23. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR: Medical Management of Pituitary Adenomas: The Special Case of Management of the Pregnant Woman: Pituitary 2002; 5: 99- 107
24. Parl FF, Cruz VE, Cobb CA, Bradley CA, Aleshire SL. Late recurrence of surgically removed prolactinomas. Cancer 1986; 57: 422- 426
25. Snyder PJ, Fowble BF, Schaltz NJ, Savino PJ, Gennarelle TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. Am J Med 1986; 81: 457- 462
26. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. J Neurosurg 2000; 93 (Suppl 3): 14- 18
27. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 585- 610
28. Schran HR, Bhuta SI, Schwartz HJ, et al. The pharmacokinetics of bromocriptin in man. In: Goldstein M, Calne D, Liberman A, Thorner M, eds. Ergot Compounds and Brain Function: Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects. New York: Raven Press, NY, 1980: 125- 180
29. Thorner MO, Schran HF, Evans WS, et al. A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women: A study of serum prolactin and

- bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1026-1033
30. Friedman E, Adams EF, Hoog A, et al. Normal structural dopamine type 2 receptor gene in prolactin secreting and other pituitary adenomas. *Am J Med* 1986; 81: 457-462
 31. Lloyd HM, Jacobi JM, Willgoss DA. A synthesis by pituitary tumors, with reference to plasma hormone levels and to effects of bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 79- 85
 32. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 480-483
 33. Bevan JS, Webster J, Bruke CW, et al. Dopamine agonist and pituitary tumor shrinkage. *Endocrine Rev* 1992; 13: 220-240
 34. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clinics N Amer* 1987; 16: 731- 753
 35. Colao A, Lombardi G. Growth- hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352: 1455- 1461
 36. Mori H, Mori S, Saitoh Y, et al. Effects of bromocriptine on prolactin secreting pituitary adenomas. *Cancer* 1985; 56: 230-238
 37. Bonneville JF, Poulignot D, Cattin F, et al. Computed tomographic demonstration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size. *Radiology* 1982; 143: 451- 455
 38. Demura R, Kubo O, Demura H, et al. Changes in computed tomographic findings in microprolactinomas before and after bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1985; 110: 308-312
 39. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin- secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698- 705
 40. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001: 853- 855
 41. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin- secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698- 705
 42. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al. Pituitary carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 804-812

43. Liuzzi A, Dallabonzana D, Guiseppe MD, et al. Low doses of dopamine agonist in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985; 313: 656-659
44. Motta T, de Inicentis S, Marchini M, Colombo ND, Alberton A. Vaginal cabergolin in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics. *Fertil Steril* 1996; 65: 440- 442
45. DiSalle E, Ornati G, Giudici D. A comparison of the in vivo and in vitro duration of prolactin lowering effects en rats of FCE 21336, pergolide and bromocriptine. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 32
46. Strolin BM, Doster P, Barone D, et al. In vivo interactino of CAB with rat brain dopamine receptors labelled with 3H-N-n-propylonorapomorphine. *Eur J Pharmacol* 1990; 187: 399- 408
47. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug after administrasjon of inceasing oral doses in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 841
48. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug after administrasjon of inceasing oral doses in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 841
49. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, et al. Long- lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 941- 945
50. Ciccarelli E, Gayest M, Miola C, et al. Effectiveness and tolerability of long term treatment with cabergoline, a new long lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol* 1989; 69: 725- 728
51. Ferrari C, Mattei A, Melis GB, et al. Cabergoline: Long- acting oral treatment of hyperprolactinemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1201-1206
52. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, et al. Cabergoline in the long- term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 489- 494
53. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. For the Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 904- 909
54. Asa SL, Penz G, Kovacs K, Ezrin C. Prolactin cells in the human pituitary. A quantitative immunocytochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 360- 363

55. Shupnik MA, Baxter LA, French LR, Gorski J. In vivo effects of estrogen on ovine pituitaries: Prolactin and growth hormone biosynthesis and messenger ribonucleic acid translation.; *Endocrinology* 1979; 104: 729- 735
56. Magyar Dm, Marshall JR. Pituitary tumors and pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol* 1978; 132: 739
57. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma: *Fertil. Steril* 1979; 31: 363
58. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl. J. Med* 1985; 312: 1364-70
59. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V, Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinemia? *Human Reproduction* 1989; 4: 910-912
60. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 175-180
61. Peillon F, Racadot J, Moussy D, Vila- Porcile E, Olivier L, Racadot O: Prolactin-secreting adenomas. A correlative study of morphological and clinical data. In: Fahlbusch R, von Werder K, eds. *Treatment of Pituitary Adenomas*. Stuttgart: Thiemi. 1978: 114
62. Freeman R, Wezenter B, Silverstein M, et al. Pregnancy associated subacute haemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidus. *Fertil Steril* 1992; 58: 427- 429
63. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma – effects of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumor growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 11: 452- 459
64. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman: *N Engl. J. Med* 1985; 312: 1364-1370
65. Ando N, Gorai I, Hirabuki T, Onose R, Hirahara F, Minaguchi H. Prolactin disorders in patients with habitual abortion. *Acta Obstetricia et Gynaecologica Japon* 1992; 44: 650- 656
66. Hirahara F. The clinical management for recurrent spontaneous abortion. *Acta Obstetricia et Gynaecologica Japon* 1996; 48: 169- 172
67. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and Sterility* 1998; 70: 246- 252

68. Yamada M, Miyake A, Koike K, Ikegami H, Aono T, Tanizawa O. Spontaneous pregnancy after a pregnancy induced by treatment in hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990; 35: 125- 129
69. Rossi AM, Vilska S, Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 63, 1995; 143- 146
70. Bergh T, Nillius SJ.: Prolactinomas and pregnancy. In: Jacobs HS, Harrison RF, Bonnar J, Thompson W (eds). *Prolactinomas and Pregnancy*,. MTP Press Ltd. London 1984; 51-55
71. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65: 461-464
72. Harris H, Valcavi R, Artilo C. The influence of estrogens on the sensitivity of prolactin, TSH, and LH, to the inhibitory action of dopamine in hyperprolactinemic patients. In: MacLeod RM, Scapagnini U. Thorner MO. (Eds.), *Prolactin basic and clinical correlates*. Liviana Press, Padova, 1985: 573-582
73. Cramer OM, Parker CR, Porter JC. Estrogens inhibition of dopamine release into hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 1979; 104: 419-423
74. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, et al. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: Measurement with MRI imaging. *Radiology* 1991; 181: 531- 535
75. Elias KA, Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-secreting anterior pituitary tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984, 81: 4549-4553
76. Wingrave SJ, Kay CR, Vessey Mp. Oral contraceptives and pituitary adenomas. *BMJ* 1980; 280: 685- 686
77. Davis JR, Selby C, Jeffcoate WJ. Oral contraceptive agents do not affect serum prolactin in normal women. *Clin. Endocrinol.* 1984; 20: 427- 434
78. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N. Engl J. Med.* 1991; 324: 60
79. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823- 827
80. Krupp P, Monka C, Richter K. The safety aspects of infertility treatments. Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, October, 1988

81. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Hormone Res* 1985; 22: 239- 246
82. Verhelst J, Abs R, maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia. A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518- 2522
83. Pharmacia and Upjohn, Inc: Data on file, October, 1997
84. Musolino NRC, Bronstein MD. Prolactinomas and Pregnancy. In: Bronstein MD, ed. *Pituitary Tumors and Pregnancy*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001: 91-108
85. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in the early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2000- 2002; 16: 791- 793
86. Molitch ME. Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Adv Intern Med* 1999; 44: 117- 153
87. Narita O, Kimura T, Suganuma N, et al. Relationship between maternal prolactin levels during pregnancy and lactation in women with pituitary adenoma. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1985; 37: 758- 762
88. Divers WA Jr, Yen SSC. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 425- 429
89. Belchetz PE, Carty A, Clearkin LG, et al. Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 325- 330
90. Canales ES, García IC, Ruíz JE, et al. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. *Fertil Steril* 1981; 36: 524- 526
91. www.kinstonhospital.nhs.uk/images/prolactin.gif