Hyperprolaktinæmi

Forfattere:

Harpa Snædal	ST-läkare	Malmö-Lund
Maria Stentebjerg	Afdelingslæge	Skejby
Ditte Trolle	Speciallæge, gyn.obst.	freelance

Korrespondance:
ditte.trolle@dadlnet.dk

Status
Første udkast:
Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato: 16.09.2015
Korrigeret udkast dato: 01.09.2016
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato: 2019

Externt review:
Guideline gennemgået af Professor dr. med Marianne Andersen, medicinsk endokronologisk afdeling, Odense Universitets Hospital ud for plenar-gennemgang på guidelinemødet. 15-16.09.2015
COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Resumé af evidens	side 1
Kliniske rekommandationer	side 2
Indledning	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 4
Udredning af kvinder med påvist hyperprolaktinæmi (referencer under afnittet)	side 4
Behandling af kvinder med hyperprolaktinæmi	side 5
Kontrol af kvinder med hyperprolaktimæmi	side 5
Kontrol under graviditet	side 5
Referencer	side 6
COI for forfattere og reviewere	side 6

Afgrænsning af emnet: Denne guideline forholder sig specielt til de patienter med h-PRL, der ses i gynækologisk regi

Resume af evidens og kliniske rekommandationer:

Resumé af evidens

H-PRL er oftest fysiologisk betinget. PRL stiger i forbindelse med graviditet og amning, men også ved psykisk eller fysisk stress, under søvn samt ved orgasme.	III
Serum-PRL øges 1-5 gange ved indgift af medikamenter som hæmmer dopaminaktiviteten på hypofysen.	Ia
Hos asymptomatiske patienter med h-PRL foreligger ofte makroprolaktinæmi	III

Ved påvist makroadenom uden udtalt forhøjelse af PRL undersøges for hook-effekt	III
Længerevarende hypogonadisme pga. h-PRL kan øge risikoen for osteroporose og fraktur.	III
Der er fundet en signifikant association mellem højt prolaktinniveau og østrogenreceptorpositiv brystcancer hos post-menopausale kvinder.	III
Både bromocriptin og cabergolin hæmmer prolaktinsekretionen og reducerer prolaktinomets størrelse. Cabergolin er mere effektivt end bromocriptin.	Ib
Signifikant flere patienter har bivirkninger af bromocriptin (78 %) end af cabergolin (68 %).	Ib
Menstruation opnåedes indenfor de første 8 ugers behandling hos hhv. 83 % og 91 % af kvinder behandlet med bromocriptin og cabergolin.	Ib
Under graviditet får mindre end 2 % af kvinder med et mikroadenom og omkring 25 % af gravide med makroadenom symptomer der tyder på, at adenomet vokser.	IV
Efter ophørt amning kontrolleres s-PRL niveauet, hvis kvinden havde hyperprolaktinæmi før graviditeten.	IV

Kliniske rekommandationer	*Styrke*
S-PRL bør tidligst måles 2-3 timer efter opvågning. Hvis prøven findes let forhøjet (20-40 µg/l ~ 420-840 mIU/l), bør undersøgelsen gentages for at udelukke fysiologisk forhøjelse som følge af søvn, gynækologisk undersøgelse, sex, bryststimulation eller stress. Man bør være opmærksom på muligheden for big big prolaktinæmi.	C
Serum-PRL bør måles hos kvinder med oligo- eller amenorré, galaktorré eller infertilitet uden klar årsag.	B
Alle med hyperprolaktinæmi skal undersøges med MR af hypofysen med kontrast.	A
Farmakologiske årsager til h-PRL bør altid overvejes.	A
Ved begrundet formodning om medikamentelt udløst hyperprolaktinæmi kan man i første omgang forsøge at skifte til et andet præparat end det, der kan udløse hyperprolaktinæmi. Kan dette ikke lade sig gøre, skal der udføres MR.	B
Patienter med asymptomatisk h-PRL undersøges for makroprolaktinæmi.	B
Førstevalgsbehandling ved symptomgivende h-PRL er dopaminagonister, uanset om der ved MR-skanning påvises et mikroadenom eller et makroadenom. Cabergolin er at foretrække frem for bromocriptin, med mindre kvinden ønsker at blive gravid. I givet fald bruges bromocriptin. Pga sparsomme erfaringer med quinagolid (Norprolac) bør dette ikke bruges af gynækologer.	A
Alle patienter med adenom bør vurderes af endokrinolog.	B
Ved normalisering af s-PRL i mindst et år og tumorsvind kan man forsøge at seponere den medicinske behandling, dog med fortsat kontrol for evt. recidiv.	B
Medicinsk behandling seponeres ved indtrådt graviditet, med mindre der foreligger et makroadenom.	D
S-PRL måles ikke rutinemæssigt på gravide, der fokuseres på kliniske symptomer. Gravide med mikroadenom skal ses af en obstetriker i hvert trimester med henblik på tryksymptomer.	D

Forkortelser

h-PRL: Hyperprolaktinæmi
PRL: Prolaktin

Indledning

Prolaktin dannes overvejende i de laktotrofe celler i hypofysens forlap, men også i prostata, myometrium og decidua. Den vigtigste biologiske effekt af prolaktin er at forberede brystvævet til amning og inducere laktationen. Under graviditet stiger prolaktin, sandynligvis som følge af det høje østrogenniveau. Den individuelle variation er betydelig, og niveauer mellem 700 og 13000 mIU/l er målt hos gravide i 3. trimester. Efter fødslen falder prolaktin og vil ofte ligge i normalområdet for ikke-gravide 6 uger post partum, også hvis kvinden ammer.

Niveauet stiger desuden i forbindelse med stress, søvn, traume mod thorax, stimulation af brystvorten, fysisk aktivitet og orgasme.

Prolaktin adskiller sig fra andre hypofysehormoner ved at der ikke er nogen feed-back mekanisme eller hæmning af perifere hormoner. Prolaktinsekretionen hæmmes af dopamin, og et lavt dopaminniveau vil derfor bevirke at prolaktin stiger. Hyperprolaktinæmi ses derfor såvel ved øget produktion (adenom) som nedsat hæmning (via hypothalamus). Et højt prolaktinniveau hæmmer gonadotropinsekretionen, hvilket resulterer i hypogonadotrop hypogonadisme.

Den vigtigste virkning af hyperprolaktinæmi er således hypogonadisme. Dette fører til infertilitet og nedsat libido, og på sigt til osteoporose (1), evt. frakturer (2) samt eventuelt andre langtidsvirkninger af hypogonadisme. En kvinde med h-PRL vil således oftest henvises til en gynækologisk afdeling med oligomenorré eller amenorré, medens galaktorré forekommer mere sjældent (3).

En moderat forhøjet s-PRL hæmmer ikke nødvendigvis ovulationen, men kan forårsage en for kort lutealfase med deraf følgende infertilitet (4).

H-PRL ses ved prolaktinsecernerende hypofyseadenom, behandling med dopaminreceptorantagonister (antipsykotika) eller antidepressiva (SSRI, tricykliske antidepressiva), østrogenbehandling (p-piller), hypothyreose, nyresvigt, levercirrhose samt idiopatisk.

H-PRL ses hos 5 - 14 % af kvinder med sekundær amenorré. Ved galaktorré og amenorré vil 75 % have hyperprolaktinæmi. Af disse vil omkring 30 % have et prolaktinsecernerende adenom i hypofysen. Dette vil i 90 % af tilfældene være et mikroadenom (< 10 mm). Graden af h-PRL er oftest proportional med adenomets størrelse (5). Ved et mikroadenom vil prolaktinniveauet oftest ligge under 3000mIU/l.

Hyperprolaktinæmi er ikke et led i PCOS. Hvis en kvinde med PCOS har hyperprolaktinæmi, skal det således udredes på sædvanlig måde. Der henvises til den aktuelle guideline om PCOS.

Hos postmenopausale kvinder, der i forvejen er hypogonadale, vil et adenom typisk først diagnosticeres, hvis det giver tryksymptomer.

Organisation

I henhold til Specialevejledningen for gynækologi og obstetrik (10.02.2016) er udredning og behandling af hyperprolaktinæmi en højt specialiseret funktion.

Afgrænsning af emnet
Denne guideline forholder sig specielt til de patienter med h-PRL, der ses i gynækologisk regi. Der henvises i øvrigt til Dansk Endokrinologisk Selskabs guideline.

Referencer

1. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(3):698.

2. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. Pituitary 2011;14(4):299-306.

3. Majumdar A, Mangal MS. Hyperprolactinemia. J Hum Reprod Sci. 2013 Jul-Sep; 6(3): 168-175.

4. Wuttke W, Pitzel L, Seidlová-Wuttke D, Hinney B. LH pulses and the corpus luteum: The luteal phase deficiency LPD. Vitam Horm. 2001;63:131-58.

5. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea - an update. Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 28.02.2015
Databaser der er søgt i: PubMed, UpToDate
Søgetermer: hyperprolactinemia
Tidsperiode: til 28.02.2015
Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering:

Resumé af evidens: Oxford
Kliniske rekommandationer: GRADE

Udredning af kvinder med påvist hyperprolaktinæmi

Anamnese med særligt fokus på: graviditeter, infertilitet, blødningsforstyrrelser, stressproblemer, synsforstyrrelser, hovedpine, galaktorré, stofskifte- og nyresygdomme samt medicin (p-piller, neuroleptika, antidepressiva).

Blodprøver: Ved let forhøjet s-PRL bør man gentage prøven. Alle skal testes for makroprolaktinæmi. Herudover måles FSH, LH, østradiol, thyreoideatal og creatinin.

Billeddiagnostik: MR af hypofysen med kontrast med mindre der er en oplagt medikamentel årsag til hyperprolaktinæmien (3).

Synsfeltundersøgelse er kun nødvendig ved påvist makroadenom.

DXA- scanning udføres rutinemæssigt, når der konstateres hyperprolaktinæmi. (2).

Særlige forhold (3):
Asymptomatiske patienter med hyperprolaktinæmi bør undersøges for makroprolaktinæmi, hvor serum hovedsaglig indeholder den højmolekylære vægtform big big prolaktin, der har lav biologisk aktivitet.

Symptomatiske patienter med normal s-PRL: Falsk for lave s-PRL-værdier ses ved svært forhøjede koncentrationer af s-PRL (oftest makroadenomer). Det kaldes ”hook-effekt” og skyldes at antistofferne i de immunoradiometriske bestemmelser mættes. Ved mistanke om dette kan laboratoriet foretage måling af prolaktin på fortyndet serum (1).

Referencer

1. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998 Mar;21(3):184-8.

2. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Jul;67(1):124-30

3. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: Hyperprolaktinæmi

Behandling af kvinder med hyperprolaktinæmi

Makroadenomer: Henvises til endokrinologisk afdeling

Mikroadenomer: Kan behandles i gynækologisk regi, men bør altid vurderes af endokrinolog. Målet med behandlingen er at fjerne symptomer i form af galaktorré eller hypogonadisme samt opnå at adenomet skrumper. Således er der ikke indikation for behandling af asymptomatiske kvinder.

Cabergolin 0,5 mg/uge er førstevalg og vil være effektivt hos 90 % af patienterne. Efter en måneds behandling måles s-PRL, og dosis øges, hvis niveauet ikke er normaliseret. Doseringen kan øges med 2 - 3 måneders interval, men bør i gynækologisk regi ikke overstige 1,5 mg/uge. Prolaktinniveauet vil oftest begynde at falde i løbet af 2 - 3 uger. Dette betyder at ovariefunktionen igen bliver normal, og patienten skal informeres om muligheden for graviditet. Hvis der ikke er effekt af behandlingen henvises patienten til endokrinolog.

Patienter med mikroadenom, der ikke tolererer eller responderer på dopaminagonist, kan substitueres med østrogen/gestagen på samme måde som ved hypogonadisme af anden årsag.

Sekundær h-PRL som følge af psykofarmaka behandles i samarbejde med psykiater. Hvis det ikke er muligt eller har effekt at skifte præparat, kan man starte forsigtig behandling med dopaminagonist. I så fald bør der forinden foretages MR-skanning. Alternativt kan man give substitutionsbehandling for at undgå følger af hypogonadisme. Risikoen for uønsket graviditet bør haves in mente og kan evt. begrunde brug af p-piller i stedet for substitutionsbehandling.

Kontrol af kvinder med hyperprolaktimæmi

MR-scanning af hypofysen udføres efter et års behandling, hvis der er påvist et mikroadenom.

Efter 2 års behandling med dopaminagonist kan man overveje at seponere behandlingen, hvis s-PRL er normaliseret og MR scanning er uden tegn til resttumor.
Recidivrisiko er rapporteret til ca. 30 % i løbet af 2 års opfølgning.

Der har været mistanke om, at cabergolin kan forårsage hjerteklapfibrose, men ved de doseringer der anvendes i gynækologisk regi, er dette ikke en relevant bekymring. Rutinemæssig ekkokardiografi er ikke indiceret.

Hvis kvinden ikke reagerer på behandling, enten ved fortsatte symptomer eller ved at adenomet ikke er mindsket i størrelse efter 1 års behandling, henvises hun til endokrinolog.

Kontrol under graviditet

Da h-PRL bevirker anovulation er kvinder med h-PRL sædvanligvis subfertile. Fertiliteten kan genetableres ved medicinsk behandling med dopaminagonist. De passerer placenta, hvorfor man anbefaler at den medicinske behandling seponeres, så snart graviditeten er indtrådt, med mindre der er tale om et makroadenom. Der er ikke beskrevet øget abortrisiko eller andre specifikke graviditetsproblemer i forbindelse med h-PRL eller behandling med bromocriptin eller cabergolin. Quinagolide er mindre godt undersøgt og anbefales ikke.

I forbindelse med graviditeten vokser et adenom i størrelse pga. den høje østrogenkoncentration. Risikoen for at væksten får klinisk betydning (hovedpine, synsfeltudfald) er 2,7 % ved mikroadenom, men 22,9 % ved makroadenom (1).

Gravide med makroadenom følges af speciallæge i endokrinologi. Gravide med mikroadenom kan følges af obstetriker med klinisk undersøgelse hvert trimester. S-PRL måles ikke rutinemæssigt, der fokuseres på kliniske symptomer. Hvis den gravide udvikler symptomer i form af hovedpine eller synsforstyrrelser udføres MR-skanning uden kontrast og kvinden henvises til endokrinolog (2).

Amning bevirker at s-PRL stiger, men påvirker ikke et adenoms størrelse (3).

Efter ophørt amning kontrolleres s-PRL niveauet, og samtidig tages der stilling til genoptagelse af dopaminagonist-behandling.

En gruppe italienske forskere fandt, at det hos 68 % af kvinder med h-PRL ikke var nødvendigt at genoptage cabergolin-behandling 60 måneder efter fødsel, uanset om kvinderne havde ammet eller ej (4).

Referencer

1. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(6):885.

2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273.

3. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, Werner S. Women with prolactinoma--effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth. Acta Endocrinol (Copenh). 1986;111(4):452.

4. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A el al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):372-9. Epub 2012 Nov 16.

5. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X et al. A 20-year Prospektive Study and Plasma Prolactin as a risk marker and Breast Cancer Development. Cancer Res 2013; 73(15); 4810-9.

Kodning:

Angiv relevante diagnose-, operations- og ydelseskoder.

COI for forfattere og reviewere

Ingen af forfatterne har interessekonflikter.