

Behandling med dopaminagonister og udvikling af hjerteklapsygdom hos patienter med hyperprolaktinæmi

Charlotte Steffensen¹, Merete Lund Mægback², Peter Laurberg³, Marianne Andersen⁴, Caroline Kistorp⁵, Helene Nørrelund⁶, Jakob Dal¹ & Jens Otto Lunde Jørgensen¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

2) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

3) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

4) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

5) Medicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital

6) Medicinsk Afdeling, Viborg Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V12120725

Dopaminagonister, især cabergolin og bromcriptin, har længe været brugt som den primære behandling af prolaktinomer og symptomatisk hyperprolaktinæmi [1, 2]. De fleste patienter opnår herved en normalisering af prolaktinniveauet i blodet, afhjælpning af symptomer såsom infertilitet og galaktoré samt en betydelig skrumpning af tumoren [3]. Cabergolin har længe været det foretrukne lægemiddel på grund af dets effektivitet og favorable bivirkningsprofil [4], og behandlingen har hidtil været betragtet som sikker.

Imidlertid er der i flere studier påvist en association mellem udviklingen af fibrotisk hjerteklapsygdom og behandling med højdosisdopaminagonister, først og fremmest cabergolin og pergolid, hos patienter med parkinsonisme [5, 6]. Den patogene mekanisme formodes at involvere binding af stofferne til serotonin (5-HT_{2B})-receptorer på hjerteklapperne, hvilket forårsager proliferation af fibromyoblaster, fibrose og dermed restriktiv hjerteklappidelse [3] (Figur 1). Valvulært tilbageløb defineret som moderat til svær, og dermed behandlingskrævende, er blevet observeret hos ca. 25% af de patienter, som har parkinsonisme og er blevet behandlet med cabergolin (gennemsnitlig kumulativ dosis ca. 2.800 g) eller pergolid. Dette er en væsentligt højere forekomst end

blandt patienter, som er blevet behandlet med andre typer parkinsonismemedicin (0%), og i kontrolgruppen (5,6%) [6]. I et *nested* case-kontrol-studie med 11.427 patienter, som var blevet behandlet med anti-parkinsonismemedicin, fandt man i alt 31 patienter med fibrotisk klapsygdom, og hyppigheden var signifikant øget hos patienter, som var i behandling med pergolid (korregeret IRR: 7,1; 95% konfidens-interval (KI): 2,3-22,3) og cabergolin (korregeret IRR: 4,9; 95% KI: 1,5-15,6) [5].

Disse fund har medført en række tværsnitsundersøgelser (Tabel 1) med ekkokardiografisk vurdering af hjerteklapfunktionen hos cabergolinbehandlede patienter med hyperprolaktinæmi [8-16]. Sammenlagt drejer det sig om ca. 600 patienter, hos hvem der ikke samlet er påvist øget forekomst af klinisk signifikant valvulær regurgitation [17, 18], om end enkelte rapporterede om en højere forekomst af »mild regurgitation« [3, 14-16]. I et større internationalt, *nested* case-kontrol-studie fandt man øget risiko for klapfibrose hos patienter, som havde parkinsonisme og var i behandling med cabergolin i mere end seks måneder, men ikke ved behandling med andre typer parkinsonismemedicin. I hyperprolaktinæmihorten fandt man ingen association mellem behandling med dopaminagonister og udviklingen af hjerteklappfibrose [19].

DANSK UNDERSØGELSE

I en dansk undersøgelse [20] har man sammenlignet forekomsten af diagnosticeret hjerteklapsygdom og kirurgisk behandlet ditto hos danske patienter med hyperprolaktinæmi med forekomsten i baggrundsbefolkningen. Blandt 2.387 danske patienter med hyperprolaktinæmi blev 19 (0,8%) diagnosticeret med hjerteklapsygdom sammenlignet med 75 (0,31%) personer i baggrundsbefolkningen. I forhold til personer i den generelle befolkning havde hyperprolaktinæmipatienterne således større risiko for at blive diagnosticeret med hjerteklapsygdom. Ud af de 19 var kun ti patienter blevet behandlet med cabergolin (gennemsnitlig kumulativ dosis: 521 mg), heraf var syv patienter uden symptomer på hjertesygdom og alene diagnosticeret på grundlag af ekkokardiografi

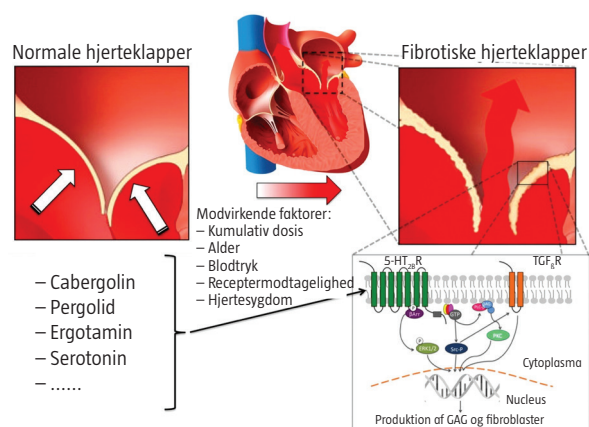
TABEL 1

Ekkokardiografiske studier af patienter med hyperprolaktinæmi.

Reference	Patienter, n	Kumulativ dosis, mg	Behandlingsvarighed, mdr.	Valvulopati
Bogazzi et al [8]	100	279	67	7 ^a
Colao et al [16]	50	414	74	54 ^a
Devin et al [9]	45	146	39	0
Wakil et al [15]	44	311	45	0
Kars et al [14]	47	363	62	15 ^a
Lancellotti et al [10]	102	204	79	2
Nachtigall et al [11]	100	253	48	0
Vallette et al [12]	70	282	55	6
Herring et al [13]	50	443	79	0

a) Moderat-svær.

FIGUR 1



Anatomiske og patofysiologiske mekanismer, der indgår i medicinsk induceret valvulopati. Aktivering af serotoninreceptoren opregulerer specifikke gener, som forårsager valvulær interstitiel celleproliferation og glykosaminoglykanproduktion, hvilket ultimativt fører til klapfibrose [7].

5-HT_{2B} = serotonin; GAG = glykosaminoglykaner; R = receptor; TGF = transforming growth factor.

udført som en sikkerhedsforanstaltning i forbindelse med cabergolinbehandlingen, mens tre fik foretaget ekkokardiografi på grund af hjertesymptomer. På grundlag af erfaringerne med patienter med parkinsonisme [5, 6] er det også i Danmark blevet standard at udføre rutinemæssig ekkokardiografi som en sikkerhedsforanstaltning hos patienter, som har hyperprolaktinæmi og er blevet behandlet med cabergolin. For at imødegå *surveillance*-bias inkluderedes derfor tillige en estimering af risikoen for klappkirurgi som udtryk for klinisk signifikant klapsygdom hos patienterne sammenlignet med baggrundbefolkningen. To patienter (0,08%) med hyperprolaktinæmi undergik kirurgi sammenlignet med 28 (0,12%) personer i baggrundsbefolkningen. Den ene af de to patienter var aldrig blevet behandlet med en dopaminagonist, mens den anden blev behandlet med bromocriptin, som ikke anses for at kunne medføre hjerteklapfibrose.

NUVÆRENDE RETNINGSLINJER FOR CARBERGOLINBEHANDLING

Skønt studieresultater indtil nu tyder på, at risikoen for udvikling af fibrotisk klapsygdom ved lavdosiscabergolinbehandling er lille, hersker der enighed om, at større prospektive kohortestudier er nødvendige [3, 17, 18], før der kan drages endelige konklusioner. Myndighederne i flere lande har på baggrund af de foreliggende undersøgelser begrænset brugen af cabergolin, mens pergolid er trukket tilbage fra det amerikanske marked. Mistanken om association med hjerteklapsygdom har i Danmark medført, at alle patienter i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer skal tilbydes ekkokardiografi forud for og under igangværende cabergolinbehandling [21]. Efterfølgende er quinagolid, en dopaminagonist, som ikke er

under mistanke for at inducere hjerteklapsygdom, blevet markedsført i Danmark til behandling af hyperprolaktinæmi.

KONKLUSION

Den største forskel mellem cabergolinbehandling af patienter med parkinsonisme og patienter med hyperprolaktinæmi er, foruden patienternes alder og komorbiditet, den kumulative cabergolindosis, som er højest hos patienter med parkinsonisme. Om end man i det danske studie fandt, at diagnosen hyperprolaktinæmi var associeret med en øget risiko for at blive diagnosticeret med en hjerteklapsygdom, tyder det ikke på, at risikoen er forbundet med hverken cabergolinbehandling eller udvikling af alvorlig hjertesygdom. Det anbefales fortsat at efterleve gældende anbefalinger om anvendelse af lavest mulig dosis ved



FAKTABOKS

Hyperprolaktinæmi skyldes oftest en godartet hypofysetumor og kan være årsag til behandlingskrævende galaktoré, hypogonadisme og infertilitet samt trykpåvirkning af hypofysenære strukturer.

Medikamentel behandling med dopaminagonister er førstevalg og sikrer ofte normalisering af prolaktinniveauet og skrumpling af hypofysetumoren.

Dopaminagonisten cabergolin har været det foretrukne præparat pga. nem administrationsform, høj effektivitet og relativt få bivirkninger.

Imidlertid er cabergolin, anvendt i høje doser til behandling af parkinsonisme, mistænkt for at inducere klapfibrose.

Der er ikke evidens for, at cabergolinbehandling af hyperprolaktinæmi øger risikoen for klapfibrose, men fravær af hjerteklapsygdom er en forudsætning for, at behandlingen kan finde sted, og den skal ledsages af tilbud om regelmæssige ekkokardiografier.

brug af dopaminagonister, og behandling med cabergolin er kontraindiceret hos patienter med eksisterende klapsygdom. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at argumentere imod ekkokardiografi før og under cabergolinbehandling hos patienter med hyperprolaktinæmi. Men det anbefales, at disse retningslinjer opdateres, såfremt de danske data understøttes af fremtidige studier.

KORRESPONDANCE: Charlotte Steffensen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: Charlotte.steffensen@ki.au.dk

ANTAGET: 25. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk Charlotte Steffensen & Merete Lund Mægbæk har bidraget ligeligt som førsteforfatter til artiklen.

LITTERATUR

1. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349:2035-41.
2. Schlechte JA. Long term management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2361-5.
3. Klibanski A. Prolactinomas. N Engl J Med 2010;362:1219-26.
4. Verhelst J, Abs R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2518-22.
5. Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valvuloregurgitation. N Engl J Med 2007;356:29-38.
6. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med 2007;356:39-46.
7. Cosyns B, Droogmans S, Rosenhek R et al. Drug-induced valvular heart disease. Heart 2013;99:7-12.
8. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V et al. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. J Endocrinol Invest 2008;31:1119-23.
9. Devin JK, Lakhani VT, Byrd III BF et al. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. Endocr Pract 2008;14:672-7.
10. Lancelotti P, Livadariu E, Markov M et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. Eur J Endocrinol 2008;59:1-5.
11. Nachtigall LB, Valessi E, LO J et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:53-8.
12. Vallette K, Serri K, Serri O. Cabergoline therapy for prolactinomas: is valvular heart disease a real safety concern? Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:49-54.
13. Herring N, Szmigielski C, Becher H et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70:104-8.
14. Kars M, Delgado V, Holman ER et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation, but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3348-56.
15. Wakil A, Rigby AS, Clark AL et al. Low dose of cabergoline for Hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. Eur J Endocrinol 2008;159:R11-4.
16. Colao A, Maurizio G, Di Antonella S et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3777-84.
17. Kars M, Pereira AM, Bax JJ et al. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. Eur J Endocrinol 2008;159:363-7.
18. Valassi E, Klibanski A, Biller B. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinaemia. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1025-33.
19. Trifiro G, Mokhes MM, Dieleman JP et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in parkinson's disease and hyperprolactinaemia. Drug Saf 2012;35:159-71.
20. Steffensen C, Maegbaek M, Laurberg P et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinaemia: a nationwide population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1629-34.
21. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/bivirkninger/nyheder/det-europaeiske-laegemiddelagentur-anbef-nagonister> (22. okt 2012).

Akromegali maskeret af symptomatisk hyperprolaktinæmi

Jakob Dal, Charlotte Steffensen, Troels K. Hansen, Jens Otto L. Jørgensen

KASUISTIK

Medicinsk
Endokrinologisk Afdeling,
Aarhus Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V09120528

Prolaktin er et hypofysært peptidhormon, hvis primære funktion er relateret til laktation post partum. Hyperprolaktinæmi hos kvinder skyldes hyppigst et mikroprolaktinom (maksimal diameter < 10 mm), mens et makroprolaktinom er væsentligt sjældnere og forekommer med samme hyppighed hos de to køn. Symptomerne på hyperprolaktinæmi er galaktoré, menstruationsforstyrrelser, infertilitet hos kvinder og symptomatisk hypogonadisme hos mænd. Akromegali er derimod en meget sjælden sygdom med en årlig incidens på 3-5/mio. og ledsages hos ca. 30% af hyperprolaktinæmi.

SYGEHISTORIE

En 48-årig kvinde søgte i 2006 læge pga. brystspæn-

ding og galaktoré. Patienten var tidligere hysterektomeret pga. metroragi og havde hovedpine, ledsmerter og venstresidigt karpaltunnelsyndrom.

Udredningsprogram via egen læge og gynækologisk afdeling afslørede et intrasellært hypofyseadenom, der målte 10 × 7 × 6 mm og var uden kontakt til hypofysestilk. Desuden blev der konstateret et marginalt forhøjet S-prolaktinniveau på 0,97 IE/l (normalværdi 0,09-0,58 IE/l), mens resultaterne af de øvrige klinisk biokemiske målinger, som ikke omfattede S-insulinlignende væksthormon (IGF)-1-måling, var upåfaldende.

Der blev iværksat behandling med en dopaminagonist, hvorefter symptomerne bedredes, og S-prolaktinniveauet normaliseredes. Patienten for-