

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Prolaktin und Hyperprolaktinämie Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

Rabe T, Reisch N, Schopohl J, Wildt L, Mueck AO

Bohnet HG, Strowitzki T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (2), 101-128

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Prolaktin und Hyperprolaktinämie*

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

T. Rabe¹, zusammen mit dem Arbeitskreis „Hyperprolaktinämie der Frau“ mit
N. Reisch², J. Schopohl², L. Wildt³, A. O. Mueck⁴, H.-G. Bohnet⁵, T. Strowitzki¹

Prolaktin (PRL), auch laktotropes Hormon oder Laktotropin genannt, ist ein phylogenetisch altes Proteohormon, das von den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird. Es ist verantwortlich für das Wachstum der Brustdrüse im Verlauf der Schwangerschaft, für die Milchsekretion während der Stillzeit und für die Regulation zahlreicher anderer endokrinologischer Funktionen aber auch Stoffwechselwirkungen. In seiner Primärstruktur besteht das humane Prolaktin aus 198 Aminosäuren. In seiner Struktur ist es dem Somatotropin ähnlich. Die Synthese wird über ein Gen auf dem Chromosom 6 gesteuert. Die Prolaktinsekretion wird über Neurotransmitter vom Hypothalamus (Dopamin) mit einem zirkadianen Tag-Nacht-Rhythmus und erhöhten Prolaktinspiegeln in der zweiten Nachthälfte geregelt. Im Gegensatz zu Dopamin wirken die folgenden hypothalamischen Faktoren stimulierend auf die Prolaktinfreisetzung: TRH, VIP, Angiotensin II, endogene Opiode, Oxytocin. Unterschiedliche Formen des zirkulierenden Prolaktins wurden beschrieben: „Little Prolaktin“, „Big Prolaktin“ (Makroprolaktin). Die Bedeutung der Makroprolaktine ist noch nicht geklärt. Sie können zu einer Überbestimmung von Prolaktin führen. Beim Menschen führen erhöhte Konzentrationen von Prolaktin zu einer Unterdrückung der Eizellreifung und der Ovulation. Eine Hyperprolaktinämie tritt in weniger als 1 % der allgemeinen Bevölkerung und in 10–40 % der Patienten mit sekundärer Amenorrhoe auf. Etwa 75 % der Patienten mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe haben eine Hyperprolaktinämie. Von diesen Patienten haben ca. 30 % Prolaktin-sezierende Tumoren. Eine Hyperprolaktinämie kann auf einer Schilddrüsenunterfunktion, der Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Neuroleptika), bei akuten und chronischen Stresssituationen in der Schwangerschaft, und bei Stimulation der Brustwarze entstehen. Je nach Höhe des Prolaktinspiegels nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Prolaktin-bildenden Tumors der Hypophyse (Prolaktinom) zu. Die meisten Prolaktinome treten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Hypophysentumoren, meist Adenome, machen etwa 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren aus. Bei den Prolaktinomen wird je nach Größe im MRT zwischen Mikro- (< 10 mm) und Makroprolaktinomen (> 10 mm) unterschieden. Je nach Größe, Lokalisation, Verdrängungssymptomen (z. B. *Chiasma opticum*), Lebensalter, Kinderwunsch stehen medikamentöse, neurochirurgische und radiologische Therapieoptionen zur Verfügung. Eine medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten ist die Therapie der ersten Wahl für die meisten Patienten mit Prolaktinomen, während eine Operation bei Resistenz gegenüber einer medikamentösen Therapie zusammen mit speziellen Indikationen in Betracht kommt. Die pharmakologischen Wirkungen, Nebenwirkungen und das pharmakologische Profil der Dopamin-Agonisten Bromocriptin, Dopergin, Quinagolid und Cabergolin wird besprochen. Bei Cabergolin kann es unter Langzeittherapie zu einer Fibrose und zu Herzklappenveränderungen kommen, allerdings nur bei hohen Dosierungen (> 2 mg im Rahmen der Parkinsontherapie). Neurochirurgische Eingriffe werden als First-line-Therapie nur bei Kinderwunschpatientinnen mit Akromegalie, Cushing-Syndrom oder speziellen Formen von Makroprolaktinomen indiziert. Die Differentialdiagnostik sowie das Management bei Mikro- und Makro-Prolaktinomen bei Patientinnen mit und ohne Kinderwunsch werden besprochen. Das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung einer Hyperprolaktinämie und Prolaktinomen besteht in der Normalisierung des Prolaktinspiegels, um Nebenwirkungen einer Hyperprolaktinämie (z. B. Östrogenmangelsymptome) zu verhindern, und bei Prolaktinomen ein Schrumpfen des Tumors zu erreichen – ebenfalls vor dem Hintergrund der Vermeidung ernsthafter klinischer Nebenwirkungen bei weiterem Tumorwachstum. International relevant sind Leitlinien der Endocrine Society (USA) zur Diagnostik und Therapie der Hyperprolaktinämie.

Schlüsselwörter: Prolaktin, Hyperprolaktinämie, Prolaktinom, Makroprolaktin, Hypothyreose, Schwangerschaft, Dopamin-Agonisten, Bromocriptin, Dopergin, Cabergolin, Quinagolid, Nebenwirkungen, Kinderwunsch

Prolactin and Hyperprolactinemia. Prolactin (PRL), also known as lactotropic hormone or Lactotropin, is a phylogenetically ancient proteohormone, which is formed by the lactotropic cells of the anterior lobe of the pituitary. It is responsible for the growth of the mammary gland during pregnancy, the milk secretion during lactation and for the regulation of many other endocrine functions but also metabolic effects. In its primary structure human prolactin is composed of 198 amino acids. Its structure is similar to somatotropin. The synthesis of prolactin is controlled by a gene on chromosome 6. Prolactin secretion is regulated by the hypothalamus via neurotransmitters (dopamine) with a circadian rhythm and increased prolactin levels in the second half of the night. In contrast to dopamine which controls the secretion of prolactin as inhibitor, the following hypothalamic factors are stimulating the prolactin release: TRH, VIP, angiotensin II, endogenous opioids, oxytocin. Different forms of circulating prolactin have been described: "little prolactin", "big prolactin" (macroprolactin). The importance of makroprolactines is not yet clear. Their presence can lead to an overestimation of prolactin concentration. In humans, elevated levels of prolactin lead to a suppression of oocyte maturation and ovulation. Hyperprolactinemia occurs in less than 1% of the general population and in 10–40% of patients with secondary amenorrhea. About 75% of patients with galactorrhea and amenorrhea have hyperprolactinemia. Of these patients 30% have prolactin-secreting tumors. Hyperprolactinemia can result from hypothyroidism, certain medications (eg antipsychotics), acute and chronic stress in pregnancy and from stimulation of the nipples. The likelihood of a prolactin-producing tumor of the pituitary gland (prolactinoma) increases with the severity of hyperprolactinemia. Most prolactinomas occur between the age 20 and 40. Pituitary tumors, mostly adenomas, account for

* Alle Links zuletzt gesehen: 17. Juli 2012. Der korrespondierende Autor gibt an, dass die Abbildungen 3, 10, 11, 13, 16 und 17 von ihm selbst erstellt wurden.

Haftungsausschluss: Die Empfehlungen dieser Leitlinie entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche. Auch die Quellen der in der Arbeit zitierten Literatur, Abbildungen und Tabellen wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert. Sollte im Einzelfall eine Quelle nicht berücksichtigt worden sein, bitten die Autoren um einen Hinweis, damit dies ggfs. als Addendum vermerkt wird.

Eingegangen: 14. März 2012; akzeptiert nach Revision: 5. Juli 2012

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der DGGEF e.V.; der ²Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München; dem ³Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; der ⁴Universitäts-Frauenklinik Tübingen und aus ⁵Hamburg und Vancouver, Canada.

Korrespondenzadresse: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

10–15% of all intracranial tumors. Prolactinomas can be distinguished depending on the size of the MRI between micro (< 10 mm) and macroprolactinomas (> 10 mm). Depending on size, location, displacement symptoms (eg, optic chiasm), age and desire for fertility different treatment options such as medical treatment, neurosurgical and radiological treatment options are available. Drug therapy with dopamine agonists is the therapy of choice for most patients with prolactinomas, while surgery is reserved for cases with resistance to drug therapy and specific indications. The pharmacological effects, side effects and the pharmacological profile of the dopamine agonists bromocriptine, DOPERGIN, Quinagolid and cabergoline is discussed. Cabergoline may result in long-term therapy to fibrosis and heart valve disorders, but only at high doses (> 2 mg in the context of Parkinson's disease therapy). Neurosurgical intervention is indicated as first-line therapy only for patients with infertility, acromegaly, Cushing's syndrome or specific forms of macroprolactinomas. The differential diagnosis and management of micro- and macro-prolactinomas in patients with and without infertility are discussed. The primary goal of therapy in the treatment of hyperprolactinemia and prolactinomas is the normalization of prolactin levels to prevent side effects of hyperprolactinemia (eg, estrogen deficiency symptoms) and tumor shrinkage in case of prolactinomas in order to avoid serious clinical side effects due to continued tumor growth. International guidelines are relevant to the Endocrine Society (USA) for the diagnosis and treatment of Hyperprolaktinämie. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10 (2): 101–28.**

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, prolactinoma, macroprolactin, hypothyreosis, pregnancy, dopamine agonists, bromocriptine, dopergine, cabergoline, quinagolid, side effects, fertility

■ Einleitung

Prolaktin ist ein phylogenetisch altes Polypeptidhormon, das von den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert wird. Seine primäre Funktion liegt in der Brustentwicklung während der Schwangerschaft und der Induktion und Aufrechterhaltung der Laktation im Wochenbett. Daneben wurden zahlreiche andere Stoffwechselreaktionen beschrieben, von denen bei der Frau die durch eine Hyperprolaktinämie bedingten Störungen der Ovarialfunktion im Vordergrund stehen. Eine Hyperprolaktinämie tritt in < 1 % der allgemeinen Bevölkerung und in 10–40 % der Patienten mit sekundärer Amenorrhoe auf. Etwa 75 % der Patienten mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe haben eine Hyperprolaktinämie. Von diesen Patienten haben ca. 30 % Prolaktin-sezierende Tumoren [1]. Eine Hyperprolaktinämie kann auf einer Schilddrüsenunterfunktion, der Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Neuroleptika), bei akuten und chronischen Stresssituationen in der Schwangerschaft und bei Stimulation der Brustwarze entstehen. Je nach Höhe des Prolaktinspiegels nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Prolaktin-bildenden Tumors der Hypophyse (Prolaktinom) zu. Die meisten Prolaktinome treten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. In dieser Arbeit wird auf die Physiologie, Sekretion, Regulation der Synthese und pathologische Sekretionszustände von Prolaktin eingegangen und die Ursachen und das Management bei Prolaktinomen beschrieben.

■ 1. Physiologie von Prolaktin

1.1. Grundlagen

Synonyma: LTH, laktotropes Hormon.

1.1.1. Entdeckung

Prolaktin (PRL) wurde erst 1970 als eigenständiges Hormon erkannt [2], da es einerseits gewisse Ähnlichkeit in Wirkung und Struktur mit dem Wachstumshormon (hGH) hat und andererseits in wesentlich geringerer Konzentration als hGH in der Hypophyse vorkommt.

1.1.2. Entwicklungsgeschichtliche Bedeutung

Prolaktin ist ein phylogenetisch altes Hormon [3]. Bei den wirbellosen Tieren steuert es die Metamorphose: Bei Amphibien wird die Metamorphose durch Prolaktin und T_4 und T_3 gesteuert. Prolaktin unterdrückt die Metamorphose, T_4 und T_3 leiten sie ein. Es wird über mehr als 85 verschiedene Funktionen berichtet, die das PRL bei den Wirbeltieren erfüllt [4].

1.1.3. Geschichtlicher Rückblick

Nach seiner Entdeckung 1928 [5] konnte es 4 Jahre später erstmals isoliert werden [6]. Allerdings erfolgte erst 1971 [7] die Isolierung des humanen PRL und die Abgrenzung vom Wachstumshormon (GH). Anfang der 1980er-Jahre gelang die Klonierung und Sequenzierung des PRL-Gens [8]. Seit 1990 wurde die PRL-Gen-Regulation [9] zur Struktur und Zuordnung des PRL-Rezeptors aufgeklärt [10].

1.1.4. Bildungsort

- In laktotropen, eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens
- in der Plazenta während der Schwangerschaft
- im Endometrium.

1.1.5. Chemie

Prolaktin ist ein einkettiges Polypeptid aus 199 Aminosäuren und 3 Disulfid-

brücken, das Molekulargewicht beträgt 23 kD.

1.1.6. Nachweismethoden

- Radioimmunoassay, Enzymimmunoassay
- Normalwerte, entscheidend ist stets der Verlauf, nicht Einzelwerte
- Erwachsene: 0–410 mE/I (Frauen), 50–210 mE/I (Männer) (Umrechnung ng/ml auf mE/L = Faktor 24)

Merke: Während der Schlafphase sind die Prolaktinwerte um das 2– bis 3-Fache erhöht. Eine Ausnahme bilden nur Patientinnen mit prolaktinproduzierenden Hypophysentumoren (sog. Prolaktinome).

1.2. Struktur

1.2.1. Normales Prolaktin (monomer)

Die Struktur von Prolaktin ähnelt dem menschlichen Wachstumshormon (hGH) und dem humanen plazentaren Laktogen (hPL). Die dreidimensionale Struktur des Prolaktins gleicht der vieler Zytokine [11] (Abb. 1).

1.2.2. Makroprolaktin

Menschliches Serumprolaktin kann in verschiedenen Formen mit unterschiedlichem Molekulargewicht vorliegen. Durch Gelfiltrations-Chromatographie lassen sich 3 Formen trennen:

1. Monomeres Prolaktin (mPRL), MG 23 kD
2. Big-Prolaktin (bPRL), MG 50–60 kD
3. Big-big-Prolaktin (bbPRL) oder Makroprolaktin, MG 150–170 kD.

Die verschiedenen Prolaktinvarianten entstehen entweder durch modifiziertes Splicing oder durch posttranslatorische Veränderungen [12]. Zu diesen gehören unter anderem die Bildung von Aggrega-



Abbildung 1: Prolaktinstruktur. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz.

ten, bestehend aus mehreren PRL-Molekülen, die proteolytische Spaltung, die Glykosylierung oder Phosphorylierung des Prolaktins. Aus diesen Veränderungen in der Molekülstruktur resultieren nun Abweichungen hinsichtlich der Rezeptoraffinität und des Wirkprofils dieser PRL-Varianten im Vergleich zum 23-kDa-PRL. Der Ort der posttranslationalen Modifizierung ist variabel. Sie kann z. B. am Ort der Synthese [13] oder aber im Zielgewebe [14] stattfinden. Prolaktin kann außerdem an IgG binden [15]. Die IgG-PRL-Komplexe haben zwar keine verminderte biologische Aktivität [16], können jedoch aufgrund ihres hohen Molekulargewichts die Zielzelle schlechter erreichen. Dies könnte die verminderte Wirkung *in vivo* erklären. Bei der Bestimmung des Prolaktins muss im Serum beachtet werden, dass das Prolaktin im Serum aus vielen Varianten mit mehr oder weniger hoher biologischer Aktivität und unterschiedlich hohem Bindungsvermögen an die in den Assays verwendeten Antikörper besteht (Tab. 1). Die Heterogenität des Prolaktins kann die Ursache für Unterschiede in der durch verschiedene Assays bestimmten Prolaktinkonzentration ein und desselben Serums sein [17]. Nor-

malerweise liegt Prolaktin vorwiegend als mPRL mit einem Anteil von < 1% bbPRL vor. Allerdings finden sich bei manchen Patientinnen trotz fehlender klinischer Hinweise auf eine Hyperprolaktinämie deutlich erhöhte Prolaktin-Serumspiegel, hier ergibt die chromatographische Trennung nicht selten einen erhöhten Anteil von bbPRL, die Makroprolaktinämie (CAVE: Unterscheide aber Makroprolaktinom!).

Bei bbPRL handelt es sich vorwiegend um IgG-mPRL-Komplexe, teilweise aber auch um kovalent und nicht-kovalent gebundene Aggregate von mPRL (Tab. 1).

1.2.3. Nachweismethode für Makroprolaktine

Die üblichen Prolaktinassays können monomeres und Big-big-Prolaktin nicht unterscheiden. Das Prinzip ist, bb-PRL vor Bestimmung von m-PRL durch eine einfache Methode mit Polyäthylenglykol (PEG) auszufällen, da die Standardmethode zum Nachweis von Makroprolaktin (Gelfiltrations-Chromatographie) sehr aufwendig ist. Wenn der Prolaktinanteil nach PEG-Fällung unter 40 % liegt, spricht man von einer Makroprolaktinämie, diese Grenze ist aber umstritten [18–20].

1.2.4. Bedeutung

Messung erhöhter, aber biologisch unwirksamer Prolaktinspiegel (Pseudohyperprolaktinämie), da Immunoassays zwischen biologisch wirksamem monomeren Prolaktin und Makroprolaktin nicht unterscheiden können [21, 22]. Makroprolaktin wird von den auf dem Markt befindlichen Immunoassays in unterschiedlichem Ausmaß erkannt [20]. Daher muss jedes Hormonlabor wissen, ob der eingesetzte Prolaktinassay ausschließlich mPRL misst oder Kreuzreaktionen mit bPRL oder bbPRL eingeht.

1.2.5. Inzidenz/Prävalenz

In der Gesamtpopulation ist die Makroprolaktinämie recht selten. Für Frauen wird eine Prävalenz von 0,2 % und für Männer von 0,02 % angegeben [23]. Bei Hyperprolaktinämie wurde in 23 % der Fälle eine Makroprolaktinämie nachgewiesen [22].

1.2.6. Verdachtsdiagnose

Laborchemisch Hyperprolaktinämie ohne typische Symptome einer Hyperprolaktinämie werden auf die geringe

biologische Aktivität des Makroprolaktins zurückgeführt.

1.2.7. Diagnosesicherung

Ob letztlich *per definitionem* nach PEG-Ausfällung eine Makroprolaktinämie (< 40 % Wiederfindung von mPRL nach Ausfällung) vorliegt, spielt für das weitere Vorgehen keine Rolle. Denn dieses sollte sich immer am Serumwert des mPRL nach Ausfällung von Makroprolaktin sowie am Leidensdruck der Patientin (z. B. bei einer Galaktorrhoe) orientieren. Das Problem der „Makroprolaktinämie“ hat in den vergangenen Jahren an Relevanz verloren, auch wenn es gelegentlich noch den klinischen Entscheidungsprozess beeinflussen kann.

1.3. Gen

Das PRL-Gen befindet sich beim Menschen auf Chromosom 6 [24]. Das Wachstumshormon (GH) und das Prolaktin stimmen in ihrer Struktur zu 40 % überein. Das weist auf die Entwicklung ihrer heutigen Gene aus einem gemeinsamen Vorläufer hin. Dieser Prozess vollzog sich im Laufe von 400 Millionen Jahren [25].

1.4. Prolaktinsynthese

1.4.1. Synthesorte

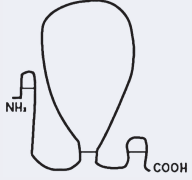
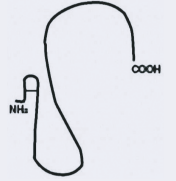
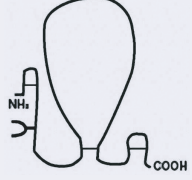
Die Prolaktin-Synthese erfolgt vorwiegend in den zahlreichen laktotropen (azidophilen) Zellen des Hypophysenvorderlappens. Daneben gibt es noch verschiedene andere Synthesorte, z. B. die Dezidua und das Endo- und das Myometrium. Weitere Synthesorte siehe Tabelle 1.

1.4.2. Sekretionsmuster

Zyklusabhängige Schwankungen: Durch die Hypophyse wird kontinuierlich Prolaktin mit einem zyklusabhängigem Tag-Nacht-Rhythmus sezerniert.

Tagesrhythmus (Abb. 2a und 2b, links): Die Prolaktinkonzentration im Serum unterliegt von der Tageszeit abhängigen Schwankungen mit einem Minimum zwischen 9 und 11 Uhr [27]. Darüber hinaus gibt es zyklusabhängige Schwankungen des Prolaktins bei der geschlechtsreifen Frau, welche im Verlauf denen des Estradiols gleichen [28]. Diese Phänomene sind auf den Einfluss des Estradiols auf die hypophysäre Prolaktinfreisetzung zurückzuführen. Es steigert die Prolaktinfreisetzung, abhängig von Dosis und Dauer der Applikation, durch

Tabelle 1: Prolaktinvarianten. Nach [3]. PRL = Prolaktin, MN = Molekulargewicht

PRL-Variante	MW	Struktur	Biologische Aktivität	Quelle / Wirkung
Makro- (big, big) PRL	> 100 kDa	PRL-Autoantikörper (IgG) + 23-kDa-PRL oder Polymer des 23-kDa-PRL	unvermindert bzw. abhängig von den im Polymer enthaltenen PRL-Varianten	Neben der unverminderten Wirkung des PRL-IgG-Komplexes auf Nb2-Lymphomzellen gibt es Hinweise weiterer Funktionen, die durch natives PRL nicht erfüllt werden, z.B. kostimulatorisch auf die Proliferation maligner B-Lymphozyten zu wirken, Vorkommen: (Angaben verschieden) 3–16% Schwangerer bzw. von Pat. mit HPRL
Natives (little) PRL	23 kDa		100,0 %	siehe Text
22-kDa-PRL	22 kDa	PRL ₁₋₁₇₃	vermindert	Erzeugt durch Kallikrein in PRL-produzierenden Zellen. Die Produktion ist geschlechtsabhängig, durch Östrogene stimulierbar und durch Dopamin suppressierbar.
16-kDa-PRL	16 kDa		Bindungsfähigkeit an den PRL-R herabgesetzt	Erzeugt durch eine Kathepsin-D-ähnliche Protease und anschließende Reduktion der Disulfidbrücke. Die Produkte sind das 16-kDa-PRL (PRL ₁₋₁₄₃) und ein 8-kDa-Fragment. Der Anteil am sezernierten PRL beträgt 1%. Die Bindungsfähigkeit an den PRL-Rezeptor ist herabgesetzt. Es liegt keine Helix-Bündel-Struktur wie bei einigen Interleukinen und dem nativen PRL vor. Es wirkt antiproliferativ auf Endothelzellen über einen Rezeptor, der sich vom PRL-Rezeptor unterscheidet.
Glykosyliertes PRL			häufig vermindert	Es kommt in der Hypophyse und im Plasma vor (15% des hypophysären PRL). Die zahlreichen verschiedenen Möglichkeiten der Glykosylierung sorgen für Unterschiede in der biologischen und immunologischen Aktivität, in der Rezeptoraffinität und MCR des PRL. Eine einheitliche Funktion kann dieser Variante nicht zugeordnet werden.

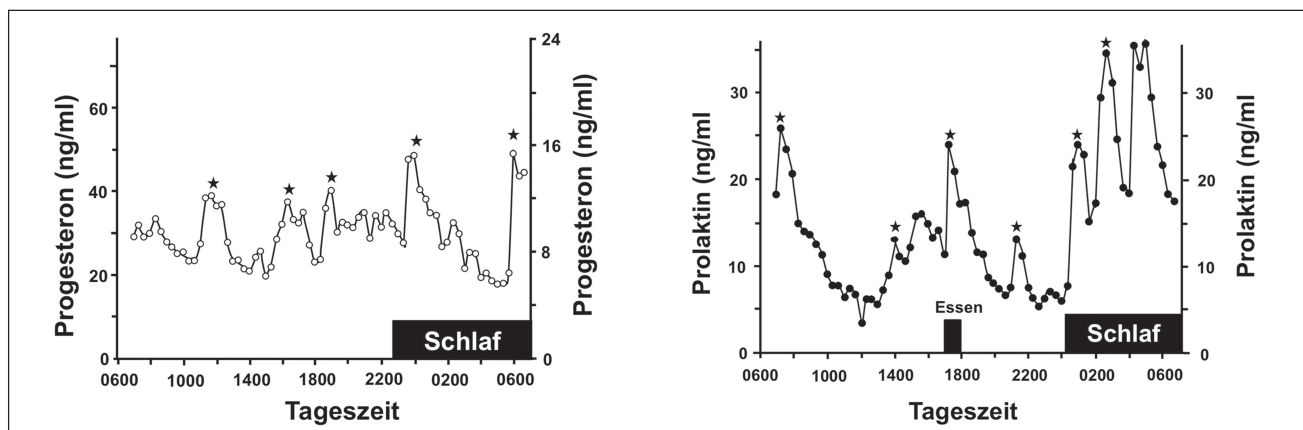
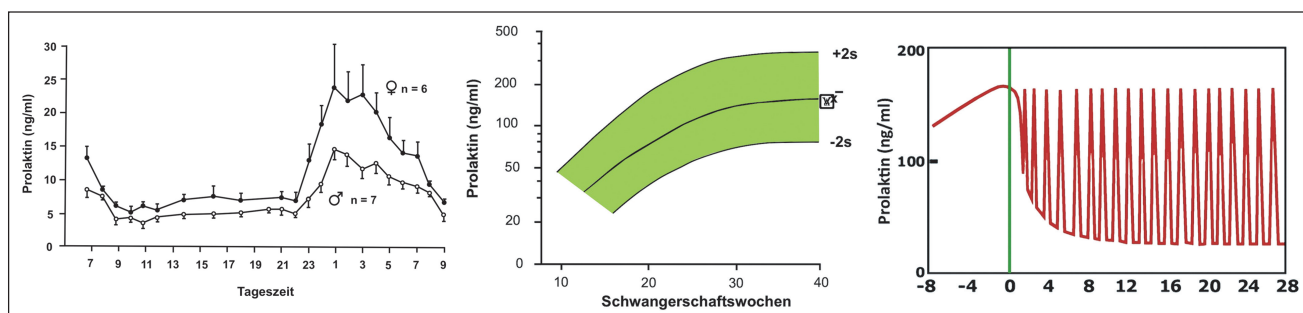

Abbildung 2a: Progesteron- und Prolaktinsekretion in der Lutealphase. **Rechts:** Tag- und Nacht-Rhythmus der Prolaktinsekretion; **Links:** pulsatile Sekretion von Progesteron. Aus [26], Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

Abbildung 2b: Prolaktin. **Links:** Tagesrhythmus bei Frauen und Männern; **Mitte:** Prolaktin in der Schwangerschaft. Mod. nach [Rabe T, Runnebaum B. Hormone. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg). Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Band 1: Gynäkologische Endokrinologie. Springer, Heidelberg, 1994; 23; **Rechts:** Prolaktin im Wochenbett bei stillenden Frauen. Aus: www.med4you.at [Mod. nach Guyton, Textbook of Medical Physiology, 10. Aufl., 2000], mit freundlicher Genehmigung von Herrn Univ.-Doz. Dr. med. Wolfgang Hübl.

Tabelle 2: Physiologisch und pathologische Ursachen erhöhter Prolaktinsekretion.

Physiologisch	Pathologisch
Stillzeit	Prolaktinom
Schwangerschaft	Akromegalie
Nächtlicher Anstieg	Tumoren im Hypothalamus
Geschlechtsverkehr	Enzephalitis, Meningitis
Corpus-luteum-Phase	Hypothyreose funktionell
Stress	
Nahrungsaufnahme	

Erhöhung der Sekretionsamplitude ohne Einfluss auf die Frequenz [29].

Kurzzeitschwankungen: Weiterhin erfolgt die Prolaktinsekretion pulsatil [30]. Die Prolaktinpulse sind dem oben beschriebenen Sekretionsmuster überlagert.

1.4.3. Physiologische Prolaktinerhöhung

Physiologische Prolaktinerhöhung in der Schwangerschaft, Stillzeit, bei Stress oder körperlicher Anstrengung, Östrogenwirkung (damit verbunden Geschlechts- und Altersabhängigkeit) (Abb. 2b), Stimulation der Mamillen und beim Koitus (Tab. 2). Bei nicht-stillenden Frauen sinken die Prolaktinspiegel in 1–2 Monaten nach der Geburt ab; bei stillenden Frauen bleiben sie bis zu 2 Jahren erhöht. Die Bildung von Prolaktin steigt ab der 8. Schwangerschaftswoche stark an (Abb. 2b, Mitte und Abb. 19; Tab. 9). Nach TRH-Gabe rascher Anstieg von Prolaktin vermutlich aufgrund einer direkten Wirkung auf die Hypophyse (nicht an der physiologischen Steuerung der PRL-Freisetzung beteiligt).

1.4.4. Steuerung der Prolaktinsekretion

Siehe Abschnitt 1.7. „Regulation des Prolaktinspiegels“.

1.4.5. Metabolismus

Abbau und Ausscheidung über die Leber (75 %); Ausscheidung über die Niere (25 %). Während der Laktation Ausscheidung über die Milch. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt ca. 50 Minuten.

1.4.6. Serumspiegel und Elimination

Der Serumspiegel wird weiterhin u. a. durch die renale Elimination bestimmt. Die Höhe der Prolaktinkonzentration im Serum ist unter anderem abhängig vom Alter und Geschlecht. Männer haben niedrigere PRL-Werte als Frauen [31]. Nach der Menopause liegen die PRL-

Werte, nach Meinung einiger Autoren, ebenfalls tiefer als davor [32, 33]. Die Halbwertszeit von 125I-markiertem PRL im Serum liegt bei 50–60 min [34]. Sie ist abhängig von der Form des Prolaktins.

1.5. Prolaktinrezeptoren

- Membranständige Prolaktinrezeptoren an den Erfolgsorganen des Prolaktins.
- Aminosäuresequenz zeigt deutliche Übereinstimmung mit den menschlichen GH-Rezeptoren.
- Beide Rezeptoren bestehen aus einer großen extrazellulären Region (Hormonbindender Bereich), einem einzelnen Transmembransegment und einem großen zytoplasmatischen Anteil.
- Neben den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens kommen Prolaktinrezeptoren auch in den Gonaden, lymphoiden Zellen und der Leber vor [35].

1.6. Wirkung von Prolaktin

1.6.1. Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin beeinflusst Prolaktin den Reproduktionsapparat von Säugetieren in unterschiedlicher Weise. Bei der Hündin ist Prolaktin die wichtigste luteotrope Substanz [36]. Die Funktion des Gelbkörpers während der Schwangerschaft wird ab etwa Mitte der Trächtigkeit ausschließlich von Prolaktin stimuliert und aufrechterhalten [37–41]. Weiterhin spielt Prolaktin bei der Hündin auch bei der Geburtsvorbereitung und Ausbildung des mütterlichen Verhaltens eine Rolle [38]. Bei saisonal zuchtaktiven Spezies soll Prolaktin an jahreszeitabhängigen Schwankungen der Fortpflanzungsaktivität beteiligt sein [36]. Bei männlichen Tieren verstärkt Prolaktin die LH-Wirkung am Hoden [36].

1.6.2. Humanmedizin

Die Hauptwirkung von Prolaktin besteht in der Stimulation der Proliferation des Milchdrüsengewebes der weiblichen

Brustdrüse während der Schwangerschaft und der Induktion und Aufrechterhaltung der Laktation im Anschluss an die Schwangerschaft – unter Beteiligung von Östrogenen, Progesteron und Kortisol. Vor der Geburt unterdrücken Östrogene die Laktation. Nach Ausstoßung der Plazenta kommt es zu einem Abfall des Östrogenspiegels und Prolaktin löst die Laktation aus.

Der Mamillenreiz beim Stillen führt über eine VIP-Ausschüttung zum Prolaktinanstieg, der menstruelle Zyklus wird während der Stillphase unterdrückt. Prolaktin beeinflusst weiterhin die GnRH- und der Gonadotropinsekretion und somit Follikelreifung und Gelbkörperfunktion.

Stoffwechselwirkungen: Retention von Phosphor, Kalium und Stickstoff.

Weitere Wirkungen: Immunmodulation, Osmoregulation und Einfluss auf das Verhaltensmuster. Auf Zellen kann Prolaktin mitogen, morphogen bzw. sekretionssteigernd wirken. Die Vielfalt der oben beschriebenen Wirkungen von Prolaktin lässt sich auf folgende Umstände zurückführen [42]:

- Strukturelle Unterschiede des PRL (siehe Tab. 1)
- verschiedene Orte der Produktion und des Stoffwechsels
- unterschiedliche Expression von Prolaktinrezeptoren
- unterschiedliche intrazelluläre Signaltransduktion.

1.7. Regulation des Prolaktin-serumspiegels

Die Prolaktinsekretion wird im Gegensatz zu den anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens nicht durch ein Releasinghormon, sondern durch Prolaktin-hemmende und -freisetzende Faktoren gesteuert (Abb. 3).

Prolaktin-hemmende Faktoren (PIF) Dopamin (GAP [= GnRH-assoziiertes Protein]) und GABA [= Gamma-Aminobuttersäure])

Dopamin: Die wichtigste Substanz bei der Steuerung der Prolaktinbildung ist das Dopamin, das im Hypothalamus produziert wird und über den Hypophysenstiel zur Hypophyse gelangt und die Prolaktinausschüttung über spezifische D2-Rezeptoren auf den laktotropen Zellen der Hypophyse hemmt (Abb. 4). Fällt durch eine Schädigung der Hypophyse

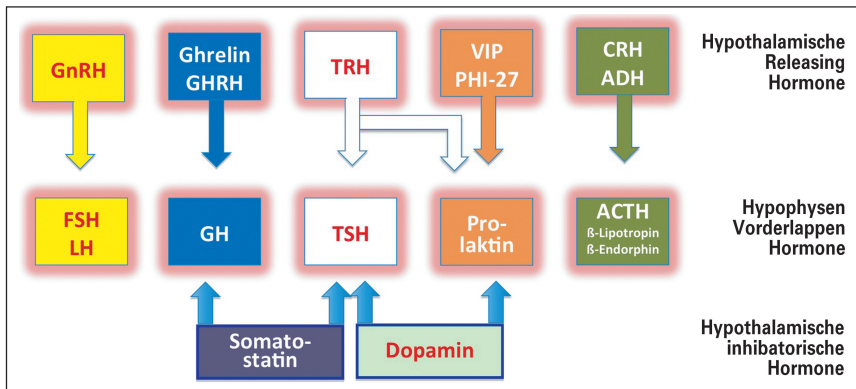


Abbildung 3: Steuerung der hypophysären Prolaktinfreisetzung: Interaktion der hypothalamischen Releasing-Hormone in Bezug auf Prolaktinfreisetzung. (VIP: Vasoactive Intestinal Polypeptid; PHI-27: Porcine Intestinal peptid). © T. Rabe

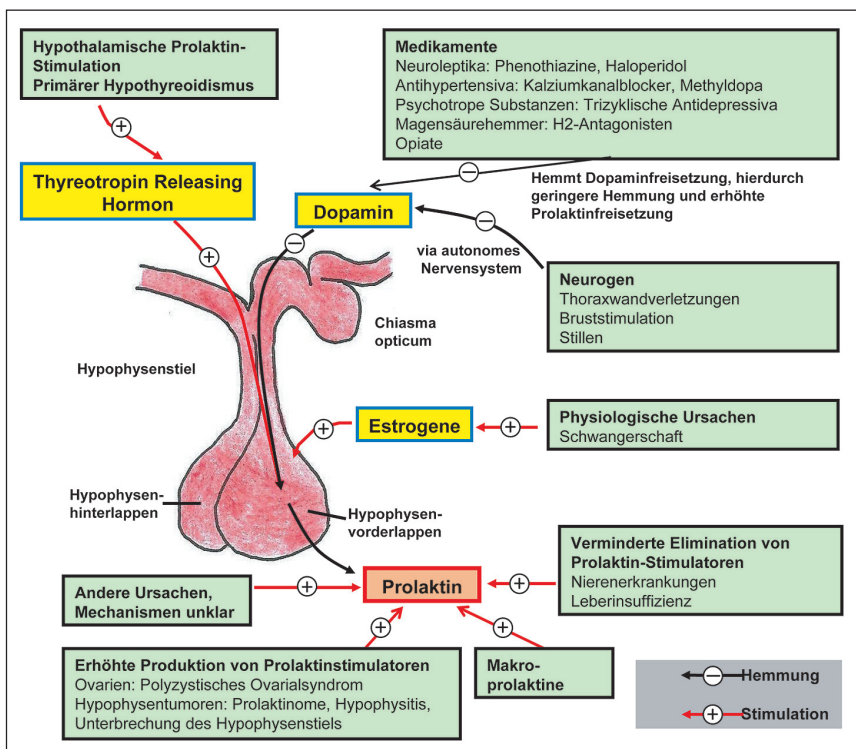


Abbildung 4: Ätiologie der Hyperprolaktinämie. Mod. nach [43].

oder des Hypophysenstiels die Dopaminwirkung aus, kommt es reaktiv zu einer erhöhten Prolaktinproduktion (Begleit-, Entzügelungshyperprolaktinämie). **Prolaktin-freisetzende Faktoren (PRF):** TRH, VIP und PRLrp.

TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon), das die Schilddrüsenhormonproduktion kontrolliert, fördert auch die Prolaktinausschüttung. Weiterhin könnten zahlreiche Faktoren die Prolaktinfreisetzung erhöhen:

- Manipulationen oder Saugen an der Brustwarze, Entzündungen oder Narben im Brustbereich
- Geschlechtsverkehr
- Endorphine
- körperliche Belastungen, Sport

- psychische Belastungen, Stress, Operationen, Schmerzen
- Mahlzeiten
- Krampfanfälle des Gehirns (Epilepsie)
- Medikamente

1.8. Störungen der Prolaktinsekretion

Während die Bedeutung der Hypoprolaktinämie noch unklar ist, gibt es zahlreiche Faktoren, die zu einer Hyperprolaktinämie führen können (Abb. 4). Als wesentliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie gelten Medikamente mit dopaminantagonistischer Wirkung [44, 45], sowie jede Störung des hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislaufs, die ungeklärte funktionelle Hyperpro-

laktinämie und prolaktinsezernierende Hypophysenadenome (Prolaktinome) (Abb. 4).

Physiologisch [46]: Schwangerschaft, Stillen, Stress, Schlaf, Sport.

Pathologisch:

1. Hypophysäre Störungen/Hypophysen-Tumoren
 - Prolaktinom
 - Akromegalie [47]
 - Hormoninaktive Hypophysenadenome („Entzügelungshyperprolaktinämie“) [48]
 - Hypophysitis
2. Hypothalamische Störungen
 - Primäre Hypothyreose [47]
 - Hypothalamische Tumoren (Kra-niopharyngeom, Dysgerminom)
 - Trauma (Hypophysenstiellabriss)
 - Granulomatöse Erkrankungen der basalen Meningen (Sarkoidose)
3. Medikamente z. B.:
 - Antipsychotika
 - Antiemetika
 - Antihypertensiva
4. Andere
 - Makroprolaktinämie [49]
 - Brustwandverletzungen [43]
 - Nieren- oder Leberversagen [43]

1.8.1. Klinik der Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie findet man bei ca. 1 % der Bevölkerung und bei 10–40 % der Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe. Weiterhin tritt eine Hyperprolaktinämie in 75 % aller Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe auf. Von diesen Patientinnen haben wiederum ca. 30 % einen prolaktinbildenden Tumor [1]. Bei einer Hyperprolaktinämie können erhöhte Prolaktinspiegel (Normwerte für Frauen: 4–23 ng/ml = 90–550 µE/ml; für Männer: 3–15 ng/ml = 70–350 µE/ml) die hypothalamische GnRH-Ausschüttung supprimieren (Tab. 3). Dies führt zu unterschiedlichen Störungen der Ovarialfunktion, zusätzlich kommt es nicht selten zu einer unerwünschten Galaktorrhoe. (www.topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete-%20set/Galactorrhea/galactorrea_guideline.pdf).

Klinische Symptome:

1. Reproduktionssystem
 - a. Prämenopausale Frauen
 - Hypogonadismus (Infertilität, irreguläre Menstruation, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe)

Tabelle 3: Normalwerte von Prolaktin im Blut. Die entsprechenden Laborwerte sind abhängig von der Bestimmungsmethode und dienen zur groben Beurteilung von Prolaktinveränderungen in bestimmten Lebensphasen. Aus: www.med4you.at. Mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Doz. Dr. med. Wolfgang Hübl, Wien).

Referenzwerte Blutbestimmung				
Frauen*	Bereich	Einheit	Bereich	Einheit
Nicht Schwanger	2,8–29,2	µg/l	59–619	mIU/l
Schwanger	9,7–208,5	µg/l	206–4420	mIU/l
Nach dem Wechsel	1,8–20,3	µg/l	38–439	mIU/l
Mädchen**	Bereich	Einheit	Bereich	Einheit
5. Tag	10–496	µg/l	2448–11904	mIU/l
2–12 Monate	5,3–63,3	µg/l	127–1519	mIU/l
2–3 Jahre	4,4–29,7	µg/l	106–713	mIU/l
4–11 Jahre	2,6–21,0	µg/l	62–504	mIU/l
12–13 Jahre	2,5–16,9	µg/l	60–406	mIU/l
14–18 Jahre	4,2–39,0	µg/l	101–936	mIU/l

* Werte nach Angaben von Bayer Healthcare für das ACS-180® Prolaktin-Testsystem.

** Werte von K. v. Werder und G. Wiedemann publiziert in L. Thomas. Labor und Diagnose, 5. erw. Aufl., 2000.

Tabelle 4: Hypophysen- und Nebennierenrindenhormone (Normalwerte für Frauen). Laborspezifische Normwerte müssen jeweils berücksichtigt werden.

Hormonbestimmung (Normalwerte für Frauen)	
Prolaktin:	2–30 ng/ml beziehungsweise 48–680 mIU/ml (Umrechnungsfaktor 24)
STH:	< 3,5 ng/dl
TSH:	0,3–4,5 µU/ml (ab 2,5 Ausschluss Hypothyreose)
LH:	Follikelphase: 2–13 IU/l mittzyklisch: 9–76 IU/l Lutealphase: 1–17 IU/l Postmenopause: 16–54 IU/l
FSH:	Follikelphase: 2–10 IU/l mittzyklisch: 3–33 IU/l Lutealphase: 1–97 IU/l Postmenopause: 23–1164 IU/l
Kortisol (8 Uhr):	5–µg/dl

- Libidoabnahme
- Hirsutismus, Seborrhoe
- b. Postmenopausale Frauen
 - Verschwinden/Ausbleiben von Hitzewallungen
- c. Männer
 - Hypogonadismus
 - Impotenz
 - Infertilität
 - Libidoabnahme
- 2. Allgemeinsymptome
 - Galaktorrhoe
 - Osteoporose
 - Signifikante Gewichtszunahme
- 3. Drucksymptome im ZNS
 - Kopfschmerzen
 - Gesichtsfeldeinschränkungen
 - Externe Ophthalmoplegie
 - Hydrozephalus (selten)

- Zentralknervöse Störungen (Foramen-Monroi-Blockade).

1.9. Prolaktinbestimmung im Blut

Prolaktin hat einen ausgeprägten Tagesrhythmus. Man sollte die Blutabnahme daher immer zwischen 8 und 10 Uhr morgens durchführen, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Stress und Brustwarzenmanipulation erhöhen den Prolaktinspiegel und müssen vor der Blutabnahme vermieden werden (keine Brustuntersuchung vor der Blutabnahme!) (Tab. 3). Als Ergänzung wurden in Tabelle 4 die Normwerte der anderen Hypophysenhormone zusammengestellt. Wenn der Verdacht besteht, dass der Stress der Blutabnahme selbst be-

reits eine Erhöhung hervorruft, kann die Abnahme mehrerer Proben hintereinander, beispielsweise in einem 30-minütigen Abstand, hilfreich sein. Da auch zahlreiche Medikamente den Spiegel erhöhen können, muss unbedingt nach der Medikamenteneinnahme gefragt werden (Tab. 5).

Der Umrechnungsfaktor zwischen µg/l (beziehungsweise ng/ml) und mIU/l (beziehungsweise µIU/ml) ist für die verschiedenen Testkits unterschiedlich und wird vom Hersteller im Beipacktext angegeben, wobei der Faktor meist etwas > 20 liegt. Werte unterschiedlicher Hersteller können jedoch unterschiedliche Prolaktinergebnisse liefern. Ergebnisse in IU sollten prinzipiell besser vergleichbar sein als Angaben in Gramm. Aus isolierten, leichten Erhöhungen oder Erniedrigungen von Laborwerten kann man in den allermeisten Fällen keine Schlussfolgerungen auf irgendeine Erkrankung ziehen. Liegen also nur leichte Veränderungen vor, muss keineswegs eine Erkrankung oder Veränderung vorliegen. Zur Prolaktinbestimmung im Blut siehe auch Smith et al. [50].

■ 2. Abklärung der Hypophysenfunktion

2.1. Endokrinologische Abklärung

2.1.1. Auf hypophysärer Ebene

Basale Prolaktinbestimmung: Für die Diagnostik wird der Basalwert (morgendliche Prolaktinbestimmung im Serum [Normalbereich: < 410 mIU/l]) bestimmt. Bei Verdacht auf ein Prolaktinom ist die Abklärung weiterer Hypophysenfunktionen angezeigt.

Untersuchung der weiteren hypophysären Partialfunktionen (Tab. 4): Basale Blutentnahme vor Infektion des Releasinghormons, dann 30 und 60 min (z. T. auch 90 und 120 min) danach.

LH/FSH-Freisetzung: Nach 100 µg LH-RH bei Männern oder bei Frauen 25 µg LH-RH:

- LH: Anstieg um das 2–3-Fache des Basalwerts
- FSH: Anstieg um das 2–3-Fache des Basalwerts.

ACTH-Freisetzung: 100 µg Corticoliberin: Kräftiger ACTH- und Kortisol-Anstieg bei zentralem M. Cushing, meist

Tabelle 5: Medikamente, die eine Hyperprolaktinämie auslösen können (Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit).

a) Substanzgruppe Angriffspunkt	Wirkstoff (INN-Beziehung)	Handelsname (Deutschland)	
Antidepressiva	Amitriptylin	Amitriptylin®, Syneudeon 50 mg®, Saronten®	
	Clomiparmin	Anafranil®, Clomipramin®	
	Doxepin	Aponal®, Doxepia®, Doxepin®, Espadox®, Mareen®	
	Escitalopram	Ciprallex®	
	Fluoxetin	Fluctin®, Fluoxetin®, Fluoxgamma®, Fluxet®	
	Fluvoxamin	Fevarin®, Fluvoxamin®	
	Imipramin	Tofranil®	
	Maprotilin	Ludiomil®, Maprotilin®	
	Moclobemid	Aurorix®, Moclobemid®, Moclodura®	
	Opipramol	Insidon®, Opipram®, Opipramol®	
	Sertralin	Gladem®, Sertralin®, Sertralon®, Zoloft®	
Neuroleptika	Fluphenazin	Dapotum®, Lyogen®	
	Halperidol	Haldol®, Fluvoxamin®	
	Levomepromazin	Neurocil®	
	Olanzapin	Olanzapin®, Zypadera®, Zyprexa®	
	Pipamperon	Dipiperon®, Pipamperon®	
	Risperidon	Risperdal®, Risocon®, RispeCare®, Risperidon®, Risperigamma®	
b) Handelsname (Deutschland)	Wirkstoff (INN-Bezeichnung)	Handelsname (Deutschland)	Wirkstoff (INN-Bezeichnung)
Adumbran®	Oxazepam	Lyogen®	Fluphenazin
Alprazolam®	Alprazolam	Maprotilin®	Maprotilin
Amitriptylin®	Amitriptylin	Mareen®	Doxepin
Anafranil®	Clomipramin	MCP®	Metoclopramid
Anxut®	Buspiron	Melleril®	Thioridazin
Aponal®	Doxepin	Methyldopa®	Methyldopa
Aurorix®	Moclobemid	Moclobemid®	Moclobemid
Carba®	Carbamazepin	Moclodura®	Moclobemid
Carbadura®	Carbamazepin	Motilium®	Domperidon
Carbaflux®	Carbamazepin	Natil-N®	Flunarizin
Carbagamma®	Carbamazepin	Neurocil®	Levomepromazin
Carbamazepin®	Carbamazepin	Olanzapin®	Olanzapin
Cassadan®	Alprazolam	Opipram®	Opipramol
Cerucal®	Metoclopramid	Opipramol®	Opipramol
Ciprallex®	Escitalopram	Oxa-CT®	Oxazepam
Clomipramin®	Clomipramin	Oxazepam®	Oxazepam
Clozapin®	Clozapin	Paspertin®	Metoclopramid
Dapotum®	Fluphenazin	Pipamperin®	Pipamperon
Diazepam®	Diazepam	Praxiten®	Oxazepam
Diazepam®	Diazepam	Presinol®	Methyldopa
Dipiperon®	Pipamperon	Risocon®	Risperidon
Domidon®	Domperidon	RispeCare®	Risperidon
Domperidon®	Domperidon	Risperdal®	Risperidon
Doxepia®	Doxepin	Risperidon®	Risperidon
Doxepin®	Doxepin	Risperigamma®	Risperidon
Durazepam®	Oxazepam	Saroten®	Amitriptylin
Elcrit®	Clozapin	Sertralin®	Sertralin
espa-lespin®	Carbamazepin	Sertralon®	Sertralin
Espadox®	Doxepin	Syneidon 50mg®	Amitriptylin
Faustan®	Diazepam	Tafil®	Alprazolam
Fevarin®	Fluvoxamin	Tarka®	Verapamil + Trandolapril
Finlepsin®	Carbamazepin	Tegretal®	Carbamazepin
Fluctin®	Fluoxetin	Tiapid®	Tiapid
Flunarizin®	Flunarizin	Tiapidex®	Tiapid
Flunavert®	Flunarizin	Timonil®	Carbamazepin
Fluoxetin®	Fluoxetin	Tofranil®	Imipramin
Fluoxgamma®	Fluoxetin	Truxal®	Chlorprothixen
Fluvoxamin®	Fluvoxamin	Valiquid®	Diazepam
Fluvoxamin®	Haloperidol	Valium®	Diazepam
Fluxet®	Fluoxetin	Valocordin-Diazepam®	Diazepam
Gastrosil®	Metoclopramid	Xanax®	Alprazolam
Gladem®	Metoclopramid	Zolof®	Sertralin
Haldol®	Sertralin	Zyphadera®	Olanzapin
Insidon®	Opipramol	Zyprexa®	Olanzapin
Leponex®	Clozapin		
Ludiomil®	Maprotilin		

fehlender Anstieg bei ektopter ACTH-Bildung und NNR-Tumoren.

GH-Freisetzung: 100 µg GH-RH: STH: > 15 µg/dl

TSH-Freisetzung: 200 µg TRH: TSH: Anstieg auf 2–25 µIU/ml.

2.1.2. Untersuchung auf Endorganebene

- Estradiol: Beurteilung der Ovarialfunktion
- IGF1: Beurteilung der GH-Wirkung
- Kortisol: Beurteilung der NNR-Funktion

2.2. Gesichtsfelduntersuchung

Bei einem erhöhten Prolaktinwert mit Verdacht auf das Vorliegen eines Makroadenoms sollte eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt werden, um eine Kompression des *Chiasma opticum* auszuschließen (Abb. 5, 6). Die Gesichtsfelduntersuchung als nicht-invasive Methode dient auch zur Orientierung in Bezug auf das Größenwachstum von Prolaktinomen während der Schwangerschaft.

2.3. Magnetresonanztomographie

Die früher durchgeführte Röntgen-Sella-Untersuchung wurde zugunsten der MRT-Untersuchung verlassen. Der typische MRT-Befund bei Hypophysentumoren sind spontan hypodense oder zystische MRI-Befunde, die man in 80–85 % der Hypophysentumoren findet (Abb. 7b). Je nach dem Durchmesser werden Prolaktinome in Mikroprolaktinome (< 10 mm) (Abb. 7a, b) und Makroprolaktinome (> 10 mm) (Abb. 8a, b) eingeteilt.

3. Therapie bei Hyperprolaktinämie

Bei vorliegender Hyperprolaktinämie sind gegebenenfalls, wenn dies klinisch vertretbar ist, bestehende Medikamente abzusetzen, da sie einen Einfluss auf den Prolaktinspiegel haben (Tab. 5) [51]. Bei Zyklusstörungen ohne Kinderwunsch unter leichter Hyperprolaktinämie (bis 50 ng/ml bzw. 1200 mIE/L) werden nur in seltenen Fällen Dopamin-Agonisten zur Prolaktinsenkung eingesetzt. Die Hyperprolaktinämie als Medikamentennebenwirkung (zum Beispiel Psychopharmaka) mit niedrigem Serumestradiol kann beispielsweise durch Gabe der



Abbildung 5: Gesichtsfelduntersuchung zum Ausschluss raumfordernder Prozesse im Bereich der Sella turcica mit Kompression des Sehnervs. Die obere Abbildung zeigt ein normales Gesichtsfeld, die untere zeigt eine bitemporale Hemianopsie bei einer zentralen Kompression des *Chiasma opticum*. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation.

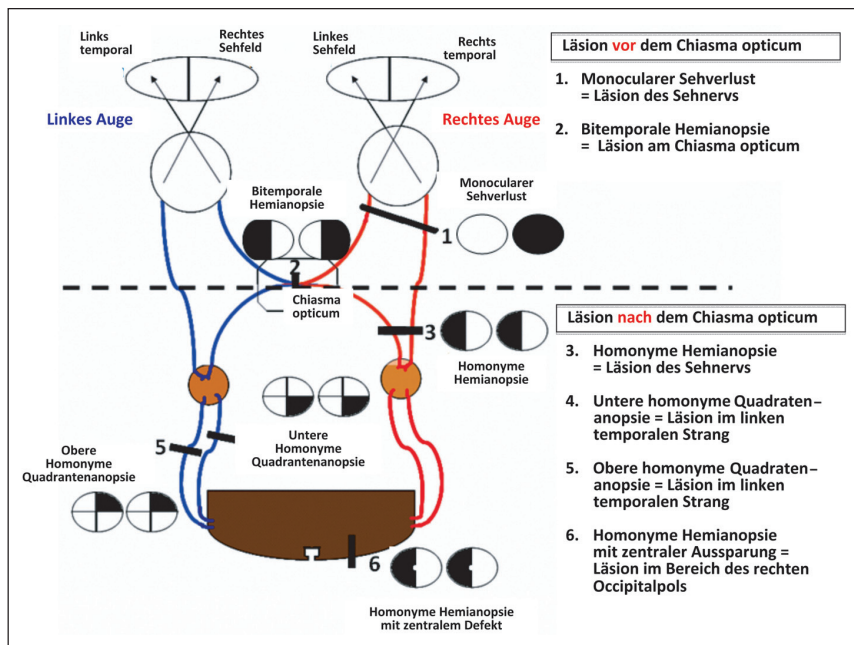


Abbildung 6: Gesichtsfeld und Hypophysenadenome: In Abhängigkeit der Lokalisation der Sehnervkompression kommt es zu unterschiedlichen Gesichtsfeldausfällen. Mod. mit Genehmigung nach: <http://m.almostadoctor.co.uk/content/systems/ophthalmology/visual-field-defects>

Pille behandelt werden, wobei auf mögliche Einschränkung der kontrazeptiven Sicherheit hingewiesen werden muss. Estrogene können aber auch zum Prolaktinanstieg führen. Dies muss billi-

gend in Kauf genommen werden. Als medikamentöse Optionen zur Suppression der Prolaktinsekretion stehen verschiedene dopaminergen Substanzen zur Verfügung (Tab. 6). So bestehen mit dem

Wirkstoff Bromocriptin, der bei Hyperprolaktinämie, aber auch Akromegalie sowie Mb. Parkinson indiziert ist, die meisten Erfahrungen. Die Fachinformationen sind in jedem Fall nicht zuletzt aufgrund möglicher Nebenwirkungen unbedingt zu beachten.

3.1. Bromocriptin

Präparat: Pravidel®, Kirim® als 1- und 2,5-mg-Scored-Tabletten, bzw. 5- und 10-mg-Kapseln.

Chemie: Semisynthetisches Derviat von Ergolin (Mutterkornalkaloid)

Wirkung: Dopamin-D2-Rezeptor mit agonistischen und antagonistischen Eigenschaften am D1-Rezeptor

Halbwertszeit: 3,3 (5–7) Stunden

Dosierung: 1,25–30 mg/Tag

Typische Dosierung: 2,5 mg Tag; als aufgeteilte Tagesdosis

Einnahmebeginn: 1,25–2,5 mg abends vor dem Schlafengehen. Einschleichende Dosierung bis im Mittel 5,0–7,5 mg/Tag; Maximum 15–20 mg/Tag. Wegen der kurzen Halbwertszeit (3,3 Stunden) evtl. Mehrfachdosis pro Tag.

Pharmakokinetik: Nach oraler Gabe wird Bromocriptin rasch resorbiert. Der resorbierte Anteil liegt zwischen 30 und 40 %. Eliminationshalbwertszeit: 1 und 38 Stunden. Bei Leberfunktionsstörungen länger. Kein Einfluss durch die Nierenfunktion. Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme: 4,4 %.

Indikation: Es wird überwiegend bei Akromegalie und Morbus Parkinson über anovulatorischer Infertilität, die auf einer Hyperprolaktinämie beruht, eingesetzt.

Nebenwirkungen: Siehe unbedingt auch Fachinformation! Ca. 12 % der Patienten tolerieren diese Medikation in therapeutischer Dosierung nicht. Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, wird Bromocriptin gewöhnlich initial niedrig dosiert und die Dosierung langsam gesteigert. Durch vaginale Applikation lassen sich die Nebenwirkungen reduzieren.

Schwangerschaft: Der Einsatz in der Schwangerschaft nur bei spezieller Indikation. Bisher kein Hinweis auf teratogene oder embryotoxische Nebenwirkungen in der Frühschwangerschaft. Die Sicherheit von Bromocriptin bei Patientinnen mit idiopathischer oder tumorbedingter Hyperprolaktinämie [48], in der ersten Phase der Schwangerschaft wird in zahlreichen Studien belegt [52–54]. Die Sicherheit von Bromocriptin

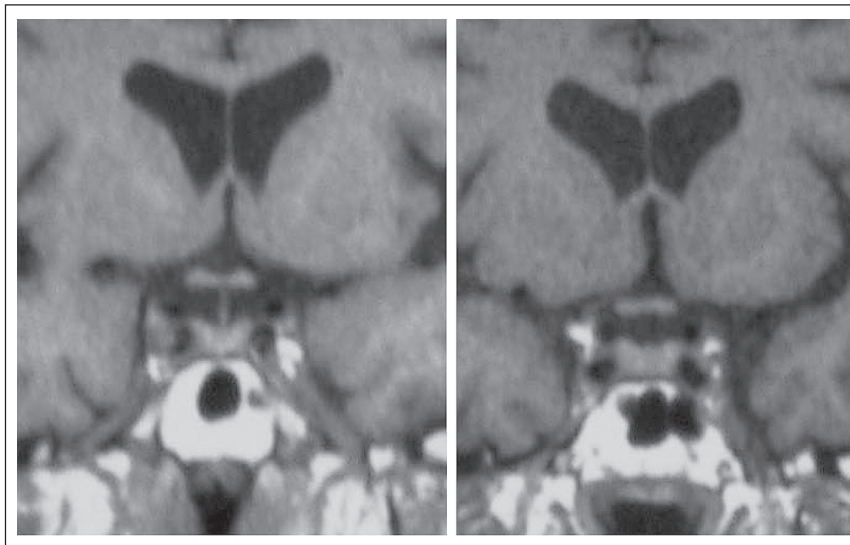


Abbildung 7a: Radiologische Befunde bei Hypophysentumoren: Nicht erkennbare Prolaktinome mit einem Durchmesser < 2–3 mm. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Ruscalleda.

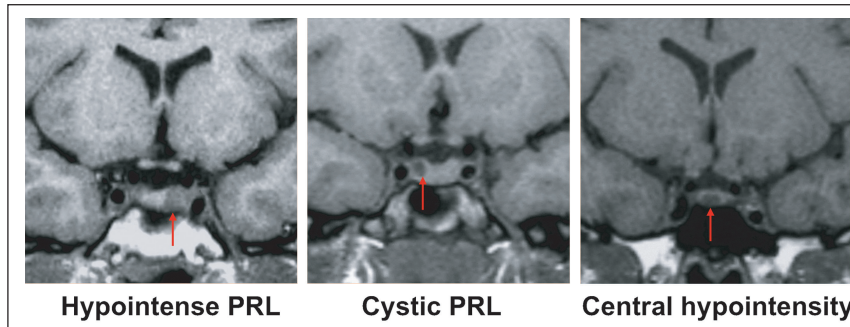


Abbildung 7b: Radiologische Befunde bei Hypophysentumoren: Spontan hypodense oder zystisch als klassischer MRT-Befund bei 80–85 % der Hypophysentumoren. Aus [T. Eversmann, Hypophysentag 2005; http://www.hypophyse-muenchen.de/pdf/Patiententag2005_1_Eversmann.pdf], mit freundlicher Genehmigung des Autors.

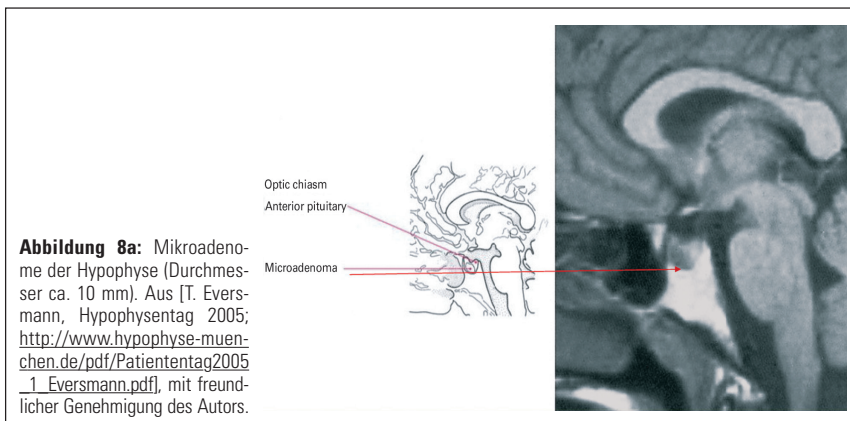


Abbildung 8a: Mikroadenome der Hypophyse (Durchmesser ca. 10 mm). Aus [T. Eversmann, Hypophysentag 2005; http://www.hypophyse-muenchen.de/pdf/Patiententag2005_1_Eversmann.pdf], mit freundlicher Genehmigung des Autors.

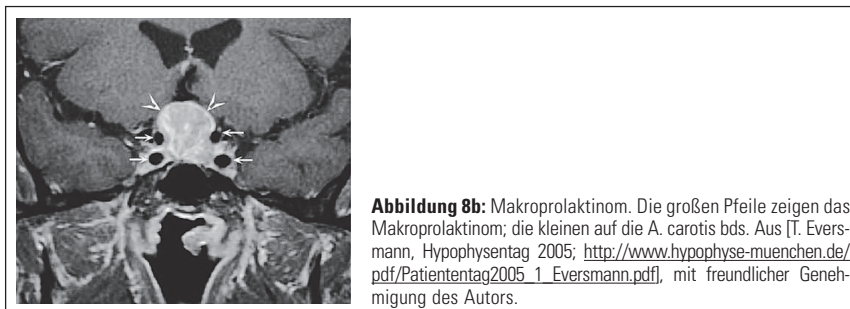


Abbildung 8b: Makroprolaktinom. Die großen Pfeile zeigen das Makroprolaktinom; die kleinen auf die A. carotis bds. Aus [T. Eversmann, Hypophysentag 2005; http://www.hypophyse-muenchen.de/pdf/Patiententag2005_1_Eversmann.pdf], mit freundlicher Genehmigung des Autors.

sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind wurde in mehr als 6000 Schwangerschaften nachgewiesen [55, 56], die Häufigkeit von Fehlgeburten (11 %) und Fehlbildungen beim Neugeborenen (3,5 %) entspricht der allgemeinen Bevölkerung [53, 57, 58].

Kontrolluntersuchungen: Außer Prolaktinkontrolle keine spezifischen erforderlich.

Compliance: Mehrfache Einnahme pro Tag; nicht-selektiver Wirkungsmechanismus; Wirksamkeit ähnlich wie Quinagolid oder Cabergolin.

Arzneimittelsicherheit: In einer Übersichtsarbeit hat Well [59] die Daten zur Arzneimittelsicherheit bei der Anwendung von Bromocriptin über einen Zeitraum von 1–10 Jahren bei einer täglichen Dosierung von 1,25–80 mg bei über 1100 Patienten mit hypophysärer Überproduktion von Hormonen (hauptsächlich Prolaktinome und wachstumshormon-produzierende Hormone), mit einer täglichen Dosierung von 3,75–170 mg bei > 700 Patienten mit Mb. Parkinson und mit einer täglichen Dosierung von 2,5–20 mg bei 28 Patienten mit verschiedenen anderen Erkrankungen untersucht. Die Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung mit Bromocriptin unterschieden sich nicht-signifikant von jenen, die bei einer Kurzzeitbehandlung auftraten. Die meisten Nebenwirkungen waren relativ mild und schienen bei allen Patienten reversibel zu sein. Bromocriptin scheint keine ernsthaften Nebenwirkungen auf die Leber- und Nierenfunktion und auf die Hämatologie zu haben.

3.2. Lisurid

Präparat: Dopergin® (0,2 mg)

Chemie: Derivat von Ergolin (Mutterkornalkaloid)

Wirkung: Lisurid wirkt ebenso wie das körpereigene Dopamin als Gegenspieler des Prolaktins. Keine spezifische Aktivität an den Dopaminrezeptoren. Starke Affinität zu den Dopaminrezeptoren im Striatum und in der Hypophyse. Weiterhin hohe Affinität zu den Serotoninrezeptoren.

Halbwertszeit: 2 Stunden; tägl. Mehrfachgabe

Dosierung: 0,2–2,6 mg/Tag je nach Schwere des Krankheitsbildes (auch Einsatz bei Parkinson möglich)

Typische Dosierung: 3 × 0,2 mg

Einnahmebeginn: Dopergin® 0,2 mg wird im Allgemeinen besser vertragen,

Tabelle 6: Dopaminagonisten zur Therapie bei Hyperprolaktinämie bei der Frau.

Medikament	Bromocriptin	Metergolin	Cabergolin	Quinagolid
Vorteile	Längste Erfahrung; bei entsprechender Indikation Gabe in Schwangerschaft möglich	Wird bei Unverträglichkeit von Bromocriptin gelegentlich besser vertragen	Sehr effizient, wenig Nebenwirkungen, indiziert bei Bromocriptinunverträglichkeit oder -resistenz	Hypophysenselektiv, indiziert bei Bromocriptinunverträglichkeit oder -resistenz
Nachteile	Häufig gastrointestinale und orthostatische Beschwerden und Sedierung. Resistenz bei 10–25 %	Gastrointestinale und orthostatische Beschwerden	Wenig Erfahrung in der Schwangerschaft	Wenig Erfahrung
Halbwertszeit Typische Dosis	ca. 1 Std. 2,5–5 mg/Tag	ca. 1 Std. 12–14 mg/Tag	ca. 65 Std. 0,5–1 mg/Woche	ca. 17 Std. 0,075–0,150 µg/Tag
Handelsname in Deutschland	Pravidel® 2,5/5/10 mg/Tabl. (Meda Pharma GmbH & Co KG)	Liserdol® (Teopharma)	Dostinex® (Pfizer)	Norprolac® 25 µg/50 µg/75 µg/150 µg Ferring Arzneimittel GmbH
Zulassung (Stand 02.2012) Gynäkologische Indikationen (siehe Fachinformationen)	Zustände und Erkrankungen, bei denen eine Senkung des Prolaktinspiegels angezeigt ist (z. B. primäres und sekundäres Abstillen aus med. Gründen; Hemmung der Laktation nach Abort; Milchstauung nach der Geburt, wenn andere Maßnahmen nicht zur Entleerung der Brüste geführt haben; beginnende Mastitis in der Stillperiode; Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom; Amenorrhoe und Galaktorrhoe als Folge der Anwendung bestimmter AM, die eine Prolaktinerhöhung verursachen (z. B. Psychopharmaka).	Primäres Abstillen, sekundäres Abstillen, Galaktorrhoe, prolaktinbedingte Unfruchtbarkeit der Frauen	Primäres Abstillen: Zur Verhinderung des natürlichen Milchflusses nach der Geburt, falls das Stillen nicht angezeigt ist. Zur Behandlung von Störungen, die im Zusammenhang mit Hyperprolaktinämie stehen (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Anovulation, Galaktorrhoe) und bei Patienten mit prolaktinbildenden Hypophysenadenomen (Mikroprolaktinomen) oder mit idiopathischer Hyperprolaktinämie auftreten.	Hyperprolaktinämie unbekannter Ursachen oder als Folge eines Prolaktinsezernierenden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse
Hinweise zur Schwangerschaft lt. „Rote Liste“ 02/2012 (siehe Fachinformationen)	B35: Strenge Indikationsstellung Stehen einem Kinderwunsch keine medizinischen Bedenken entgegen, so sollte die Behandlung mit Bromocriptin umgehend nach Feststellung der Empfängnis eingestellt werden, es sei denn, dass eine Indikation zur Fortführung der Therapie besteht. Nach dem Absetzen von Bromocriptin wurde keine erhöhte Fehlgeburtsrate beobachtet. Bromocriptin passiert die Plazenta. Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Eigenschaften bei Einnahme in der Frühschwangerschaft sind bisher nicht bekannt.	Gr. 4: Ausreichende Erfahrung über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotische/teratogene Wirkungen. Keine Missbildungen in reproduktionstoxikologischen Studien.	Kontraind.: Vor der Behandlung ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung und mindestens 1 Monat nach ihrem Ende sollten zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewandt werden. Bei Kinderwunsch sollte Dostinex® 1 Monat vor dem beabsichtigten Konzepttermin abgesetzt werden.	Aus den tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Hinweise auf embryotische oder teratogene Wirkungen von Quinagolid vor. Über die Anwendung von Norprolac® während der Schwangerschaft liegen jedoch nur wenig Erfahrungen vor. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte das Arzneimittel nach eingetretener Schwangerschaft nicht weiter verabreicht werden, es sei denn, dass eine medizinische Indikation vorliegt. Das Absetzen von Norprolac® in der Schwangerschaft führte nicht zu einer Erhöhung der Fehlgeburtsrate. Wenn bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms eine Schwangerschaft eintritt und die Behandlung mit Norprolac® abgebrochen wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Patientin während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich.



Fortsetzung von Tabelle 6: Dopaminagonisten zur Therapie bei Hyperprolaktinämie bei der Frau.

Medikament	Bromocriptin	Metergolin	Cabergolin	Quinagolid
Nebenwirkungen lt. „Rote Liste“ 02/2012 (und Fachinformation)	B35 (Rote Liste)	Zu Beginn der Behandlung gelegentlich leichte Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel; diese Nebenwirkungen sind i. a. vorübergehender Natur (ggf. zeitweise Dosisverringerung). Sehr selten ist Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufkollaps bzw. Neigung dazu beobachtet worden.	Herzerkrankung: Sehr häufig Herzklappenveränd. (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankung (Perikarditis, Perikarderguss) Hyperprolaktinämische Störungen (meist während der ersten 2 Wochen der Behandlung): Übelkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel, Bauchschmerzen, Dyspepsie/Gastritis, Asthenie/Müdigkeit, Verstopfung, Erbrechen, Schmerzen in den Brüsten, Hitzeanfälle, Depression u. Parästhesie. Dostinex® wirkt bei Langzeitbehandl. im Allgemeinen blutdrucksenkend; selten symptomatisch. Hypotonie od. Ohnmachtsanfälle. Vasospasmen in Fingern und Zehen, sowie Krämpfe in den Beinen. Bei Frauen mit Amenorrhoe wurde während der ersten Monate nach Wiedereintritt normaler Monatsblutungen ein Rückgang der Hämoglobinwerte beobachtet. Nach Markteinführung: aggressives Verhalten, Alopecie, erhöhte CPK-Werte, Wahnvorstellungen, psychot. Stör., Dyspnoe, Ödeme, anormale Leberfunkt., Überempfindlichkeit, anormaler Leberfunktions-test, Ausschlag, Atemstörungen, respirator. Insuffizienz, Valvulopathien u. Fibrosen. Zeichen von Spielsucht/patholog. Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität bei Patienten, die Dopamin-Agonisten zur Behandl. des Mb. Parkinson, einschließlich Cabergolin, insbesondere in hohen Dosen, angewendet haben (gingen bei Dosisreduktion od. mit Beendigung der Behandl. zurück).	Fachinformation 11/2011: Häufige Nachwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (siehe vollständige Tabelle in Fachinformation). Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und vorübergehend. Die beobachteten Nebenwirkungen sind normalerweise nicht so schwerwiegend, dass ein Abbruch der Behandlung erforderlich wäre.

wenn man die Behandlung abends vor dem Schlafengehen beginnt und stufenweise ansteigend dosiert (Ausnahme: Primäres Abstillen). Dies gilt insbesondere für höhere Dosierungen.

Pharmakokinetik: Nach oraler Applikation wird Lisurid rasch und vollständig resorbiert. Halbwertszeit: 1,2 Stunden. Aus dem Plasma werden die Metaboliten von Lisurid mit einer Halbwertszeit von 10 Stunden eliminiert. Nach oraler Einnahme ist die absolute Bioverfügbarkeit variabel mit Werten von 10–20 % der Dosis. Nahrungsmittel und Arzneimittel führen zwar zu niedrigeren Plasmaspiegeln, aber die Bioverfügbarkeit wird nicht verändert.

Indikation: Hyperprolaktinämie, Mb. Parkinson

Nebenwirkungen: Siehe unbedingt Fachinformation!

Schwangerschaft: Kein Einsatz möglich; tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keinen Einfluss; Humanstudien fehlen.

Kontrolluntersuchungen: Außer Prolaktinkontrolle keine spezifischen Untersuchungen erforderlich.

3.3. Cabergolin

Präparat: Dostinex®, Cabersil®

Chemie: Ergolinderivat (Mutterkornalkaloid); 2. Generation der Dopamin-Agonisten

Wirkung: Im Gegensatz zum Bromocriptin hat Cabergolin eine schwache Affinität zum D1-Rezeptor, aber eine hohe Affinität und Selektivität zu den D2-Rezeptoren. Weiterhin stimuliert Cabergolin den 5-HT-2B-Serotoninrezeptor.

Halbwertszeit: 65 Stunden

Dosierung: 2× pro Woche: 0,25–2 mg. Die prolaktinsenkende Wirkung von Cabergolin im Vergleich zu Bromocriptin zeigt eine Studie von Webster et al. [61] (Abb. 9). Hierbei war 0,5 mg Cabergolin (2× pro Woche) stärker wirksam als 2,5 mg Bromocriptin (2× pro Tag). Bei beiden Prolaktinsenkern wurde der Steady-State der Wirkung nach 4–6 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht.

Typische Dosierung: 0,5 mg pro Woche oder 2× pro Woche

Einnahmebeginn: 0,25–0,5 mg abends 2× pro Woche. Adjustierung bei 0,25 µg 2× pro Woche bis zu 1 mg 2× pro Woche; alle 2–4 Monate nach Serumprolaktinspiegeln. Als Anfangsdosis werden 0,5 mg Dostinex® pro Woche empfohlen, verteilt auf wöchentlich 1 oder 2 Gaben (je eine halbe Tablette z. B. Montag und Donnerstag). Die Wochendosis sollte allmählich erhöht werden, am besten durch Steigerung um 0,5 mg wöchentlich in monatlichen Intervallen, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist. Die therapeutische Dosis beträgt in der Regel 1 mg (2 Tabletten) pro Woche. Die therapeutische Breite liegt im Bereich von 0,25 mg bis zu 2 mg (1/2–4 Tabletten) wöchentlich. Bei hyperprolaktinämischen Patienten wurden Dostinex®-Dosen bis zu 4,5 mg wöchentlich gegeben. Die wöchentliche Dosis kann, je nach Verträglichkeit, einmal oder aufgeteilt auf 2 oder mehr Gaben pro Woche verabreicht werden. Sollte die Wochendosis 1 mg übersteigen, sind mehrere Gaben angezeigt.

Pharmakokinetik: Cabergolin wird nach oraler Verabreichung zu mehr als 80 % resorbiert. Die maximale Wirkung von Cabergolin tritt 18–24 Stunden nach der oralen Verabreichung ein. Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit sollte ein Steady-State nach 4 Wochen erreicht werden.

Indikation: Primäres Abstillen, Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder aufgrund eines Prolaktinoms).

Kontrolluntersuchungen: Prolaktinkontrolle sowie Echokardiographie vor und unter der Therapie; weiterhin Überwachung der Nierenfunktion.

Nebenwirkungen: siehe auch Fachinformation. Bei den niedrigeren Dosierung, die zur Behandlung der Hyperprolaktinämie im Vergleich zur Parkinsonbehandlung benötigt werden, sind keine klinisch relevanten Herzklappenveränderungen oder Herzerkrankungen gefunden worden [60].

Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie mögliche klinische Begleiterscheinungen (nach Fachinformation, Stand 01/2009): Fibrotische und seröse entzündliche Erkrankungen wie Pleuritis, Pleuraerguss, Pleurafibrose, Lungenfibrose, Perikarditis, Perikarderguss, Herzklappenveränderungen an einer oder mehreren Herzklappen (Aorten-,

Mitral-, Trikuspidalklappe) bzw. eine retroperitoneale Fibrose sind nach längerer Anwendung von Ergotaminderivaten mit agonistischer Wirkung am Serotonin-5HT_{2B}-Rezeptor, wie Cabergolin, aufgetreten. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Cabergolin-Behandlung. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) war in Verbindung mit einem Pleuraerguss/einer Fibrose pathologisch erhöht. Eine Röntgenaufnahme des Thorax empfiehlt sich bei Patienten mit einem ungeklärten Anstieg der BSG auf pathologische Werte. Herzklappenveränderungen traten im Zusammenhang mit kumulierten Dosen auf, daher sollten Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. Bei jeder Kontrolle sollte das Nutzen-/Schaden-Verhältnis der Cabergolin-Behandlung für den Patienten neu bewertet werden, um über eine Fortsetzung der Behandlung mit Cabergolin zu entscheiden.

Vor Einleitung einer Langzeitbehandlung: Vor Beginn der Behandlung muss bei allen Patienten eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschließlich Echokardiogramm, vorgenommen werden, um das mögliche Vorliegen einer asymptomatischen Herzklappenerkrankung abzuklären. Vor Behandlungsbeginn ist auch eine Bestimmung der BSG oder anderer Entzündungsmarker, eine Röntgenaufnahme des Thorax bzw. eine Prüfung der Lungenfunktion sowie der Nierenfunktion angebracht. Es ist nicht bekannt, ob eine Cabergolin-Behandlung bei Patienten mit Herzklappenregurgitation die zugrunde liegende Erkrankung verschlechtern kann. Wenn eine fibrotische Herzklappenveränderung festgestellt wird, darf der Patient nicht mit Cabergolin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3.).

Während einer Langzeitbehandlung: Da fibrotische Erkrankungen schleichend beginnen können, müssen in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen auf Zeichen einer fortschreitenden Fibrose durchgeführt werden. Während der Behandlung ist insbesondere auf folgende Zeichen und Symptome zu achten:

- Pleuropulmonale Erkrankungen wie Dyspnoe, Kurzatmigkeit, persistierender Husten und Brustschmerz

- Niereninsuffizienz oder urethrale/abdominelle Gefäßverengung, eventuell mit Schmerzen in der Lendengegend und Ödemen der unteren Extremitäten, sowie jede Art abdomineller Raumforderung oder Druckempfindlichkeit als Hinweis auf eine retroperitoneale Fibrose.
- Herzinsuffizienz: eine Herzklappenfibrose und Perikardfibrose manifestieren sich oft als Herzinsuffizienz. Eine Herzklappenfibrose (und konstriktive Perikarditis) muss deshalb beim Auftreten entsprechender Symptome ausgeschlossen werden.

Ein klinisch diagnostisches Monitoring hinsichtlich der Entwicklung einer fibrotischen Erkrankung ist dementsprechend unbedingt notwendig. Die erste Echokardiographie nach Behandlungsbeginn muss innerhalb von 3–6 Monaten durchgeführt werden. Danach muss die Häufigkeit weiterer Echokardiographien unter Berücksichtigung geeigneter individueller klinischer Befunde, vor allem der oben genannten Zeichen und Symptome, festgelegt werden, mindestens jedoch alle 6–12 Monate. Wenn durch eine Echokardiographie eine neu diagnostizierte oder zunehmende Regurgitation, eine Einschränkung der Klappenbeweglichkeit oder eine Klappensegelverdickung festgestellt werden, muss die Behandlung mit Cabergolin abgebrochen werden. Über die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen (z. B. körperliche Untersuchung, einschließlich sorgfältiger Herzauskultation, Röntgenaufnahme, Computertomographie) sollte von Fall zu Fall entschieden werden. Weitere Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG- und der Serumkreatinin-Werte, sollten vorgenommen werden, wenn sie zur Bestätigung der Diagnose einer fibrotischen Erkrankung erforderlich sind.

Arzneimittelinteraktionen: siehe Fachinformation Dostinex® (Stand 01/2009): „Eine Wechselwirkung zwischen Dostinex® und anderen, während des frühen Wochenbetts verabreichten Arzneimitteln, insbesondere Methylergometrin, konnte nicht festgestellt werden. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Dostinex® und anderen Mutterkornalkaloiden nicht endgültig erwiesen sind, ist von gleichzeitiger Anwendung solcher Medikamente während einer Langzeitbehandlung mit Dostinex® abzuraten. Arz-

neimittel mit Dopamin-antagonistischer Wirkung (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Metoclopramid) sollten nicht gleichzeitig gegeben werden, da Dostinex® über eine Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren wirkt und dies zu einer Schwächung bzw. zum Ausbleiben der Wirkung von Dostinex führen kann. Dostinex sollte nicht zusammen mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin) angewendet werden, da dies die systemische Bioverfügbarkeit sowie auch die Zahl der Nebenwirkungen erhöhen könnte. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.“

Compliance: Einnahme 1× oder 2× pro Woche; selektiver Dopamin-Agonist mit weniger Nebenwirkungen als Bromocriptin.

3.4. Quinagolid

Präparat: Norprolac® 25-, 50-, 75- und 100-µg-Tabletten

Chemie: Quinagolid ist ein nicht-ergoliner Dopamin-Agonist (2. Generation der Dopamin-Agonisten).

Wirkung: In seiner Struktur ist Quinagolid ähnlich dem Apomorphin. Es bindet hochaffin an die Dopamin-D2-Rezeptoren.

Pharmakokinetik: Rasche Resorption, die prolaktinsenkende Wirkung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht nach 4–6 Stunden ein Maximum und hält bis zu 24 Stunden an.

Halbwertszeit: 24 Stunden (Halbwertszeit: 11,5 und im Steady-State 17 Stunden).

Dosierung: 1× pro Tag 0,075–0,75 mg/Tag. Durch 50 µg Quinagolid wird die maximale prolaktinsenkende Wirkung erzielt, bei höheren Dosen keine Wirkungsverbesserung, aber Wirkungsverlängerung.

Typische Dosierung: 75 µg pro Tag

Einnahmebeginn: Einschleichende Behandlung mit Initialdosis von 25 µg/Tag über 3 Tage mit anschließender schrittweiser Dosiserhöhung während einer Woche auf 75 µg pro Tag (Norprolac® Starter Kit 3 × 25-µg-Tabletten und 3 × 50-µg-Tabletten).

Indikation: Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder aufgrund eines Prolaktinoms)

Nebenwirkungen: siehe unbedingt auch Fachinformation! Für Quinagolid als nicht Ergot-Abkömmling sind weder

Interaktionen mit dem Serotoninrezeptor noch die o. g. Nebenwirkungen im Sinne von Fibrosen beobachtet worden. Die herausragende Rezeptorspezifität lässt auf ein geringeres Nebenwirkungsspektrum schließen, was auch im direkten Vergleich zu Pergolid bestätigt werden konnte. Fallberichte über Organfibrosen, insbesondere über Herzklappenveränderungen, liegen bisher nicht vor [62].

Schwangerschaft: Kein Einsatz möglich.

Compliance: Eine Tagesdosis; selektiver Dopamin-Agonist mit weniger Nebenwirkungen als Bromocriptin.

Arzneimittelinteraktionen (nach Fachinformation, Stand 03/2011):

„Da die Affinität von Norprolac® zu den 5-HT1- und 5-HT2-Rezeptoren einige 100-Male niedriger ist als zu D2-Rezeptoren, ist eine Interaktion zwischen Norprolac® und 5-HT1a-Rezeptoren unwahrscheinlich. Dennoch sollte dies beobachtet werden, wenn Norprolac® mit entsprechenden Medikamenten kombiniert wird. Aufgrund der begrenzten Daten über Enzyme, die in den Metabolismus von Quinagolid involviert sind, ist es schwierig, mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen vorherzusagen. Daten zum Potenzial von Quinagolid, die Pharmakokinetik anderer Medikamente (z. B. über Enzymhemmung) zu beeinflussen, liegen ebenfalls nicht vor. Vorsicht ist daher geboten, wenn Norprolac® mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere mit Wirkstoffen, die Inhibitoren Arzneimittel-metabolisierender Enzyme sind. Die Verträglichkeit von Norprolac® kann durch Alkohol reduziert werden.“

3.5. Metergolin

Präparat: Liserdol® (Neopharma)

Chemie: Synthetisches Derivat des Mutterkornalkaloids Ergotin

Dosierung: 4–16 mg/Tag

Wirkung: Starker zentraler und peripherer 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 1B (HTR1B) und HTR1D-Antagonist, wird zur Hemmung der endogenen Prolaktinsekretion verwendet [38, 63, 64].

Indikation: Primäres Abstillen, sekundäres Abstillen, Galaktorrhoe, prolaktinbedingte Amenorrhoe, prolaktinbedingte Unfruchtbarkeit bei Frauen, prolaktinbedingte Fruchtbarkeits-, Libido- und Potenzstörungen des Mannes (z. B. als Folge von Hypophysentumoren).

Nebenwirkungen: siehe Fachinformation.

3.6. Pergolid

Präparat: Parkotil®, Permax®

Chemie: Synthetisches Derivat des Mutterkornalkaloids Ergotin

Dosierung: 0,05–0,25 mg pro Tag

Wirkung: Pergolid ist dopaminerg und hemmt die Prolaktinsekretion. Es führt zu einem Anstieg des Somatotropin-Spiegels und einem Abfall des LH-Spiegels. Die Wirkung beruht auf einer agonistischen Wirkung an den D1-, D2- und D3-Dopaminrezeptoren. Die antagonistische Aktivität in Bezug auf den D1- und D2-Rezeptor ist ca. 100-fach stärker als die von Bromocriptin [65].

Indikation: Mb. Parkinson

Hinweis: In den USA wurde Pergolid wegen dieser UAW auf Empfehlung der FDA Ende März 2007 vom Markt genommen (<http://www.fda.gov/news-events/newsroom/pressannouncements/2007/ucm108877.htm>. 1.2.2012).

3.7. Vergleich der Dopamin-Agonisten

Rezeptorbindung: Die zur Behandlung der Hyperprolaktinämie und zum Abstillen bei der Frau im Wochenbett zugelassenen DA-Agonisten unterscheiden sich in der Bindung an den Dopamin-D2-Rezeptor, der für die Wirkung verantwortlich ist, den Dopamin-D1-Rezeptor und in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen auf die Serotonin-Rezeptoren, insbesondere den 5-HT-2B-Subrezeptor, der mit für Herzklappenveränderungen verantwortlich ist.

Halbwertszeit: Weiterhin ist die Halbwertszeit (ca. 1 Stunde bei Bromocriptin und Metergolin, ca. 17 Stunden bei Quinagolid und ca. 65 Stunden bei Cabergolin) unterschiedlich und bestimmt das Anwendungsschema.

Tagesdosen: Die Tagesdosen schwanken je nach Substanz von 75 µg bei Quinagolid bis max. 5 mg bei Bromocriptin, bzw. 14 mg bei Metergolin oder 1 mg pro Woche bei Cabergolin.

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit von DA-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie hängt von der Affinität zum Dopamin-D2-Rezeptor ab. Die Wirksamkeit von Cabergolin und Bromocriptin wird in Abbildung 9 verglichen. Hierbei war 0,5 mg Cabergolin (2× pro Woche) stärker wirksam als 2,5 mg Bromocriptin (2× pro Tag). Bei beiden Prolaktinsenkern wurde der Steady-State der Wirkung innerhalb von 4–6 Wochen nach Behandlungsbeginn

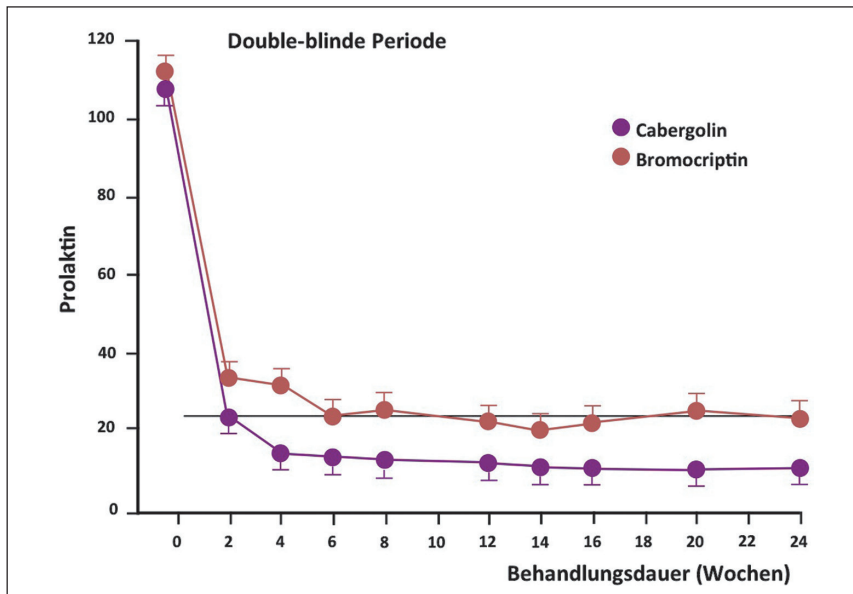


Abbildung 9: Einfluss von Bromocriptin und Cabergolin auf den Serumprolaktinspiegel. Aus [61]. Nachdruck mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society, © 1994.

Tabelle 7: Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei Bromocriptin und Cabergolin. Mod. nach [61].

	Bromocriptin (n = 231)	Cabergolin (n = 221)
Übelkeit	50,0 %	31,0 %
Erbrechen	10,0 %	4,0 %
Obstipation	9,0 %	7,0 %
Kopfschmerzen	29,0 %	30,0 %
Schwindel	26,0 %	25,0 %
Gastrointestinale Beschwerden	20,0 %	15,0 %
Müdigkeit, Schwäche	18,0 %	13,0 %
Depression	2,0 %	3,0 %

erreicht. Von den Mutterkorn-basierten DA-Agonisten hat Cabergolin bei der Behandlung einer Hyperprolaktinämie eine größere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit als Bromocriptin [66].

Nebenwirkungen: Bei den Nebenwirkungen steht bei Bromocriptin Übelkeit an erster Stelle (50 %), gefolgt von Kopfschmerzen (29 %), Schwindel (26 %) und gastrointestinalen Beschwerden (20 %). Auch bei Cabergolin sind Kopfschmerzen (30 %) und Übelkeit (31 %) die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden (15 %) sowie Müdigkeit und Schwäche (15 %) [61]. Der Schweregrad der Nebenwirkungen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen ist bei Bromocriptin am stärksten ausgeprägt (Tab. 7).

Herzklappenveränderungen: Im Jahr 2004 berichteten Van et al. (2004) [67] über die erste große Beobachtungsstudie zur Herzklappenfunktion bei Patienten, die wegen Mb. Parkinson mit Pergolid

behandelt wurden. 96 Patienten wurden mittels Echokardiographie untersucht; restriktive Herzklappenerkrankungen wurde in 33 % der Patienten unter Pergolid-Behandlung gefunden, aber bei keiner Patientin, die noch nie eine DA-Therapie auf Mutterkorn-Basis erhalten hatte. Zwei weitere Studien aus dem Jahr 2007 brachten weitere Beweise für die ernsthaften Nebenwirkungen. In einer großen bevölkerungsbezogenen Studie von 11.417 Patienten zeigten Schade et al. [68] eine erhöhte Inzidenzrate mit einem Verhältnis von 4,9 für Cabergolin und 7,1 für Pergolid hinsichtlich einer Entwicklung einer neuer Herzklappenregurgitation aber kein erhöhtes Risiko unter Anwendung von anderen Anti-Parkinson-Medikamente (Levodopa, Selegilin, Bromocriptin, Lisurid, Pramipexol, Ropinirol). Siehe auch [69, 70]. In einer echokardiographischen Prävalenz-Studie fanden Zanettini et al. [71], dass eine Herzklappenregurgitation signifikant häufiger war bei Pati-

enten, die Pergolid oder Cabergolin eingenommen haben, jedoch nicht bei Patienten unter den Non-Ergot-basierten DA Pramipexol und Ropinirol. Diese Nebenwirkungen sind offensichtlich von der jeweils unterschiedlichen Interaktion des Pharmakons mit den Serotoninrezeptoren, insbesondere dem 5-HT-2B-Subrezeptor abhängig.

Cabergolin: Das Risiko für klinisch relevante Veränderungen der Herzklappen korrelierte mit der kumulativen Dosis [68, 71]. In einigen dieser Fälle besserten sich die Symptome oder der Ausprägungsgrad der Herzklappenveränderung nach Beendigung der Cabergolin-Behandlung. Die Entwicklung von Veränderungen der Herzklappen unter Therapie mit Cabergolin scheint dosisabhängig zu sein. Im therapeutischen Bereich zur Behandlung der Hyperprolaktinämie sind diese Veränderungen jedoch weniger relevant, denn in weiteren klinischen Studien wurde keine relevante Herzinsuffizienz, Herzklappenverdickung, bzw. -verkalkung gefunden [72–81].

Gruppenbewertung der DA-Agonisten hinsichtlich kardialer Nebenwirkungen: Die Dosen von DA-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie sind viel niedriger als die Dosen, die zur Behandlung von Mb. Parkinson nötig sind. Viele Prolaktinome können geheilt werden oder nach einer zeitlich begrenzten Behandlung mit Dopamin-Agonisten in eine Remission übergehen [43, 82]. Das Therapieziel besteht in einer zeitlich begrenzten DA-Behandlung, allerdings erfüllen nur wenige Patientinnen nicht die Kriterien zum Absetzen der DA-Therapie. Bis heute wurde bei Patientinnen, die nur wegen einer Hyperprolaktinämie mit DA-Agonisten behandelt wurden, keine Herzklappenfibrose gefunden [83], dies mag auf die deutlich niedrigeren Dosen der DA-Behandlung zurückzuführen sein.

■ 4. Therapeutisches Vorgehen bei normo- beziehungsweise hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

4. 1. Normoprolaktinämische Amenorrhoe

Bei der normoprolaktinämischen Amenorrhoe steht der Ausschluss einer Schwangerschaft und die (vorzeitige) Ovarialerschöpfung im Vordergrund.

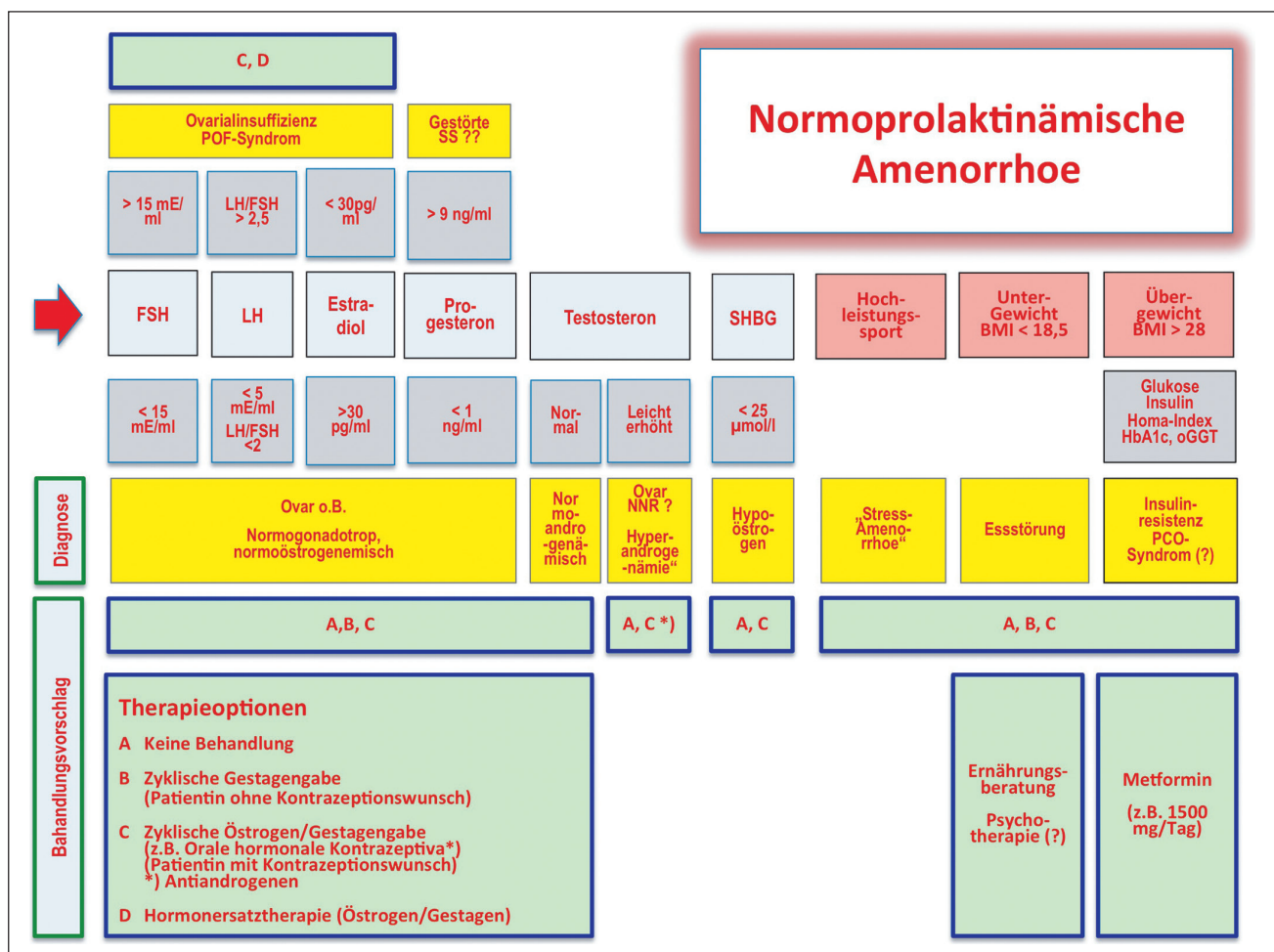


Abbildung 10: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei normoprolaktinämischer Amenorrhoe. © T. Rabe

Vor Therapiebeginn dient die zusätzliche Durchführung der Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung (Uteruspathologie, Endometriumdicke, Ovarialbefunde inklusive PCO-Ovarien). Bei ausreichender Estrogenproduktion (Estradiol > 30 pg/ml) ist keine weitere Behandlung indiziert, wenn die Patientin die Amenorrhoe akzeptiert. Werden regelmäßige Blutungen gewünscht, kommt eine zyklische Gestagentherapie (beispielsweise Duphaston® 2 × 1 vom 16.–25. Zyklustag) in Betracht (Abb. 10) oder je nach Alter, Risikosituation und bei abgeschlossenem Kinderwunsch die Gabe einer niedrigdosierten Kombinationspille. Bei Adipositas (BMI > 28) muss die Insulinresistenz abgeklärt werden und das weitere Vorgehen je nach Situation erfolgen. Wichtig sind dann eine Ernährungsberatung und ausreichende Bewegung zur Gewichtsreduktion. Liegt eine Insulinresistenz vor, ist eine Zusatzbehandlung mit Metformin unter Überwachung der Nierenfunktion möglich und abzuklären. Bei bestehen-

der Hyperandrogenämie ist die Ätiologie zu klären und eventuell niedrigdosiert eine (antiandrogene) Kombinationspille sowie Antiandrogene indiziert (zum Beispiel Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat).

4.2. Hyperprolaktinämische Amenorrhoe

Eine medikamentöse Therapie der Hyperprolaktinämie ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden. Nötig ist das Absetzen von Medikamenten, die eine Prolaktinstimulation fördern (Tab. 5a/b), die im Folgenden nur beispielhaft genannt werden:

Psychopharmaka: Phenothiazine, Thioanthene

Antidepressiva und Neuroleptika: Butyrophenone (Haloperidol, Pimozid), Amitriptylin, Imipramin, Benzamide (Sulpirid)

Antiemetika: Benzamide (Metoclopramid, Domperidon), Phenothiazine

Antihypertensiva: Reserpin, Alpha-Methyldopa

Hormone: Östrogene (hohe Dosierung), TRH

Antihistaminika: Cimetidin, Meclizin, Tripelenamine Zudem muss eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden, bei der durch das erhöhte TRH die Prolaktinsekretion stimuliert wird (Bestimmung von basalem TSH, fT3, fT4 – je nach Wertkonstellation bei Hypothyreose auch der Schilddrüsenantikörper zum Ausschluss einer Hashimoto-Thyreoiditis) (Abb. 11).

4.2.1. Hypothyreose

Bei einer Hypothyreose mit einem erhöhten TSH ohne Schilddrüsenantikörper kann primär als Stufentherapie mit einer Jodid-Behandlung begonnen werden. Beim gleichzeitigen Auftreten von Schilddrüsenantikörpern (Diagnose: Hashimoto-Thyreoiditis) erfolgt die Substitutionstherapie mit L-Thyroxin je nach Bedarf. In den meisten Fällen wird bei älteren Patientinnen eine ansteigende Dosierung bis zur erforderlichen Substitutionsdosis besser toleriert als eine

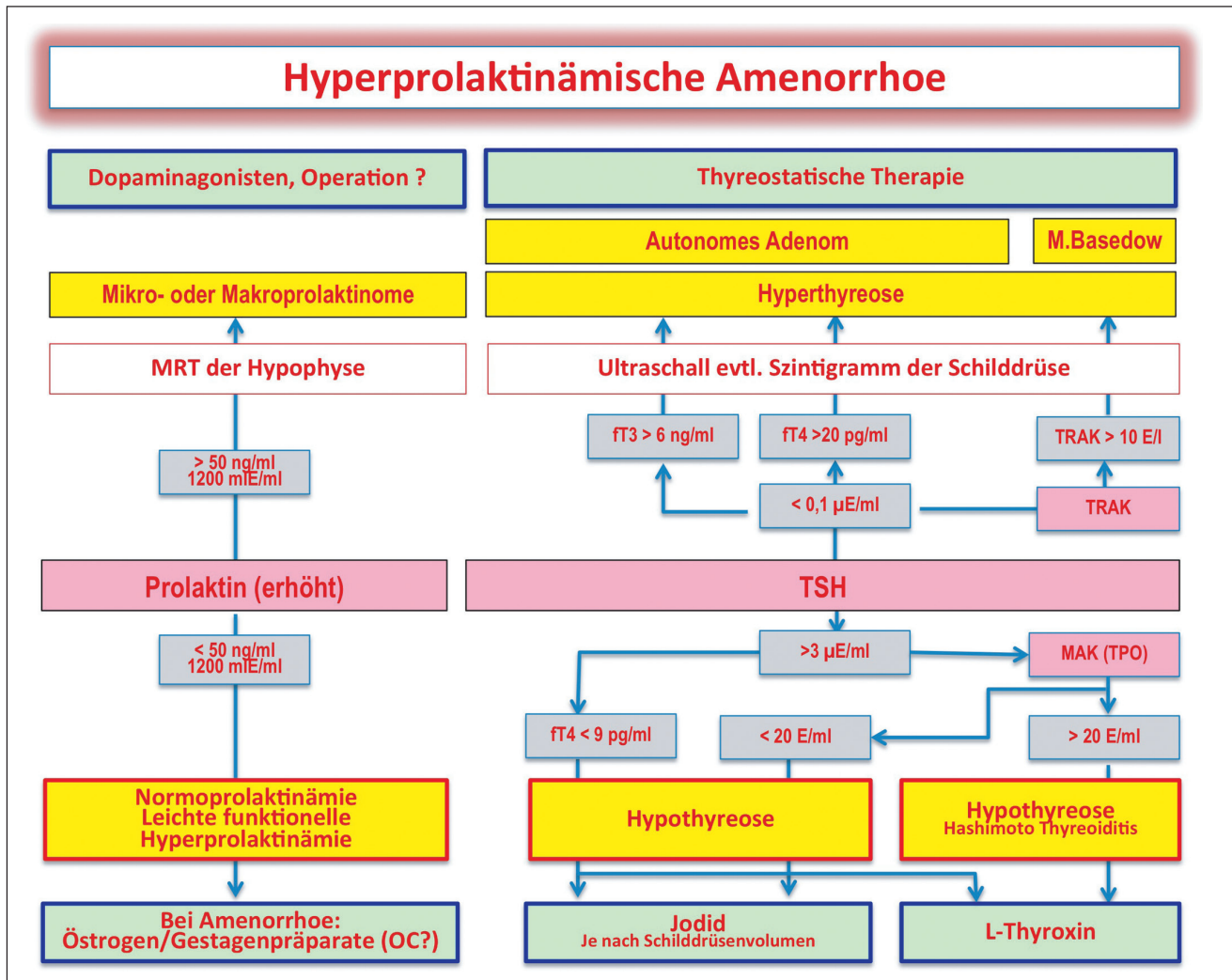


Abbildung 11: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei hyperprolaktinämischer Amenorrhoe. © T. Rabe

„Quick-start“-Einstellung mit der zu erwartenden Enddosis, ein Vorgehen, das man bei jüngeren Patientinnen wählen kann. Die Indikation einer Selenbehandlung besteht bei Hashimoto-Thyreoiditis. Gegeben wird 200 µg (als Natrium-Selenit), nüchtern in Kombination mit L-Thyroxin verabreicht. Hierdurch kann man in den meisten Fällen einen Serum-Selen-Wert von > 100 ng/ml erzielen. Allerdings sollte man dies durch eine Selen-Bestimmung bestätigen, da nur dann ein positiver Einfluss auf das Immungeschehen dokumentiert wurde [84, 85].

4.2.2. Hyperthyreose

Die Behandlung einer Schilddrüsenüberfunktion sollte durch einen hierauf spezialisierten Endokrinologen erfolgen, der durch Ultraschall morphologische Veränderungen der Schilddrüse ausschließen kann.

4.3. Therapieoptionen je nach Höhe des Prolaktinspiegels

Je nach Höhe des basalen Prolaktinspiegels ist ein raumfordernder Prozess im Bereich der Sella und Suprasellär mittels radiologischer Diagnostik auszuschließen (MRT sowie Gesichtsfelduntersuchung). Bei grenzwertigen Prolaktinwerten aber auch Prolaktinerhöhung ohne die erwarteten klinischen Wirkungen (z. B. Zyklusstörung, anovulatorischer Zyklus, Amenorrhoe) muss zu deren Bestätigung der Ausschluss einer Makroprolaktinämie erfolgen.

Prolaktinspiegel bis 50 ng/ml (1200 mIE/L): Bei funktioneller Hyperprolaktinämie (Prolaktin < 50 ng/ml bzw. 1200 mIE/L) ohne Medikamentenanamnese bei regelmäßigem Zyklus ist die Frage einer Makroprolaktinämie abzuklären. Idiopathische Hyperprolaktinämien, Prolaktinerhöhungen, für die man keine Ursache finden kann, ver-

schwinden oft von selbst und gehen nur selten in einen Tumor über. Bei Prolaktinspiegeln < 50 ng/ml ist ein Tumor ebenfalls unwahrscheinlich. Bei Prolaktinwerten bis 50 ng/ml (1200 mIE/L) (funktionelle Hyperprolaktinämie) (Abb. 11) und ausreichender Estrogenbildung (Estradiol > 30 pg/ml) erfolgt das weitere Vorgehen je nach Wunsch der Patientin hinsichtlich Blutungen und Kinderwunsch. Besteht ein Kinderwunsch und ist der Ausschluss einer Medikamentenanamnese erfolgt, kann eine Therapie mit Dopamin-Agonisten erfolgen. Eine MRT-Untersuchung ist fakultativ. Ohne Kinderwunsch und ohne Wunsch der Patientin nach regelmäßigen Blutungen erfolgt zunächst keine Therapie, wobei der Prolaktinspiegel in Abständen von 3–6 Monaten zu kontrollieren ist. Hat die Patientin keinen Kinderwunsch, wünscht aber Abbruchblutungen, sind zyklisch Gestagene so-

wie niedrigdosierte orale hormonale Kontrazeptiva (OC) indiziert.

Prolaktinspiegel von 50 bis 200 ng/ml (1200–4800 mIE/L): Verdacht auf Mikroprolaktinom

Prolaktinspiegel > 200 ng/ml (4800 mIE/L): Verdacht auf Makroprolaktinom. Weiteres Vorgehen siehe Abschnitt 5.

5. Hyperprolaktinämie mit Verdacht auf Prolaktinome

5.1. Ätiologie

An der Pathogenese einer überschießenden Zellproliferation und unkontrollierten Hypersekretion von Prolaktin sind Faktoren/Hormone aus Hypothalamus, Hypophyse und Peripherie beteiligt. Eine veränderte Expression von Zellzyklus-Genen in der Hypophyse, eine Aktivierung von selektiven Onkoproteinen der Hypophyse oder Verlust von Suppressorfaktoren der Hypophyse mit Aktivierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen sind daran beteiligt. Grundlegende Informationen über die Ätiologie dieser Tumoren stammen von transgenen Tiermodellen, die allerdings die menschliche Tumor-Pathophysiologie nicht vollständig widerspiegeln [86].

5.2. Diagnostik

Bei Prolaktinwerten > 50 ng/ml (1200 mIE/L) erfolgt die weitere Diagnostik nach Einteilung der Prolaktinome. Dabei korreliert die Größe und der Prolaktinserumspiegel. So führen Mikroprolaktinome mit einem Durchmesser < 10 mm meist zu Prolaktinspiegeln zwischen 100 und 250 ng/ml (2400–6000 mIE/L). Bei Patienten mit Makroprolaktinomen (Durchmesser ≥ 10 mm) liegen die Spiegel dagegen meist > 250 ng/ml (6000 mIE/L) [87]. Mikroadenome sind mit 90 % der Hypophysentumoren die häufigsten [1]. Etwa 70 % aller Prolaktinome sind Mikroprolaktinome, die fast ausschließlich bei Frauen vorkommen. Mikroprolaktinome zeigen meist eine langsame Proliferation mit in der Regel jahrelangen relativ konstanten Prolaktinkonzentrationen. Makroprolaktinome treten bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Maligne Prolaktinome sind selten. Bei Makroprolaktinomen muss mit rasch progredienter Proliferation gerechnet werden. Die positive Beziehung zwischen Prolaktinserumspiegel und Größe des Prolaktinoms darf allerdings nicht dazu ver-

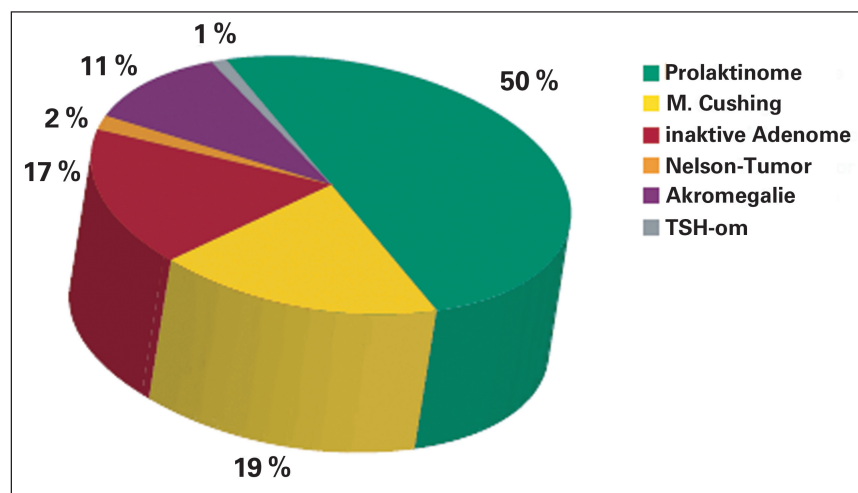


Abbildung 12: Die häufigsten prolaktin- sowie nicht-prolaktinsezernierenden Tumoren, die durch Kompression des Hypophysenstiels eine Prolaktinerhöhung verursachen können. Mod. nach [91], mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

Tabelle 8: Prävalenz sowie Inzidenz von klinisch manifesten Adenomen. Aus: [www.hypophyse-muenchen.de/pdf/Patiententag2005_1_Eversmann.pdf], mit freundlicher Genehmigung von T. Eversmann.

Adenom	Prävalenz/100.000	Inzidenz/100.000	Anteil %
Prolaktinom	30–50	2–5	55
Endokrin inaktiv	6–10	1	30
Akromegalie	5–7	< 1	10
Mb. Cushing	1–3	< 1	5
Thyreotropinom	1	< 1	1
Gonadotropinom	1	< 1	1
Alle Adenome	40–70	6–8	100

leiten, leicht erhöhte Prolaktinspiegel zu ignorieren. Von einer **idiopathischen Hyperprolaktinämie** spricht man, wenn organische Ursachen ausgeschlossen wurden [88].

Prävalenz von klinisch manifesten Hypophysenadenomen: Mit einer Prävalenz von 30–50/100.000 Personen in der Bevölkerung [89, 90] kommen unter den klinisch manifesten Adenomen der Hypophyse Prolaktinome am häufigsten vor (Abb. 12). Je nach Studie findet man in 1–3 Fälle auf 100.000 bzw. 19 % aller prolaktin- sowie nicht-prolaktinsezernierenden Tumoren, die durch Kompression des Hypophysenstiels eine Prolaktinerhöhung bewirken können, einen Mb. Cushing. Endokrin-inaktive Tumoren werden in 6–10/100.000 bzw. 17 % der Fälle beobachtet. Typischerweise werden Prolaktinome bei Frauen ohne Fertilitätsstörungen als Zufallsbefund beim CT oder MRT des Schädels entdeckt oder bei weiterer Diagnostik bei Einschränkungen des Sehfelds. Bei Männern finden sich bei Diagnosestellung in 60 % Makroprolaktinome [91].

Außer Prolaktinomen gibt es nicht-prolaktinsezernierende Tumoren, die den Hypophysenstiel komprimieren und damit eine Prolaktinerhöhung verursachen. Bei Kompression des Hypophysenstiels gelangt das prolaktinhemmende Dopamin nicht mehr zum HVL, dies hat eine meist milde Prolaktinerhöhung zur Folge („stalk effect“). Wegen der schlecht abschätzbaren Folgen derartiger Tumoren ist jedoch die neurochirurgische Abklärung dringend anzuraten [43, 92]. Bei insgesamt 2230 Hypophysentumoren sind die häufigsten Tumoren Prolaktinome (50 %), 19 % der Tumoren entstehen bei Mb. Cushing, 17 % sind inaktive Adenome, 11 % entstehen bei Akromegalie (Tab. 8; Abb. 8) [91].

Hypophysenadenome kommen mit einer Häufigkeit von 6–8 Fälle pro 100.000 vor (Tab. 8). Die Therapie wird durch die Größe des Hypophysentumors, der Wachstumstendenz, hypophysären Ausfallserscheinungen der anderen endokrinen Achsen und durch den Wunsch der Patientin nach einer Schwangerschaft

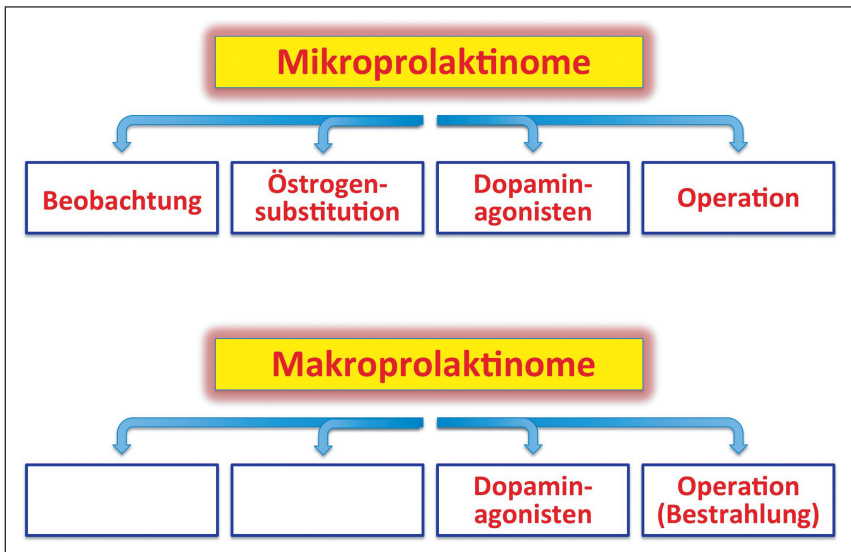


Abbildung 13: Therapeutische Optionen bei Prolaktinomen. © T. Rabe

bestimmt [89, 90, 93]. Weitere Spezialliteratur zur Bedeutung, Diagnostik und Therapie von Prolaktinomen findet sich in der aktuellen Leitlinie der Endocrine Society der USA (2011): Melmed et al. [88].

5.3. Übersicht der Prolaktinomtherapie

Das Management von Prolaktinomen ist Gegenstand folgender Übersichtsarbeiten: Abraham et al. [94], die Leitlinie der Endocrine Society in den USA von 2011 [88], sowie Molitch [95] und Koch [96]. Die medikamentöse Behandlung mit DA-Agonisten von Prolaktinomen wird von Colao und Savastana [65] beschrieben. Die therapeutischen Optionen bei Mikro- bzw. Makroprolaktinom sind in Abbildung 13 zusammenfasst.

5.3.1. Medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten

Die medikamentöse Behandlung mit DA-Agonisten von Proktinomen wird von Colao und Savastana [65] sowie Koch [96] aktuell zusammengefasst. Im Gegensatz zu allen anderen Hypophysentumoren ist die medikamentöse Behandlung die Therapie der Wahl, da Dopamin-Agonisten nicht nur zur Normalisierung der Prolaktinspiegel, sondern in über 80 % der Fälle auch zu einer Schrumpfung bis hin zum Verschwinden des Prolaktinoms führen (<http://www.endokrinologie.net/prolaktinom.php>).

Bromocriptin: 2,5 mg/Tag (Pravidel®), einschleichende Behandlung mit Steigerung bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis.

dosis in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Fachinformation!). Bei 80–90 % aller Patienten mit Mikroprolaktinomen und bei 70 % aller Patienten mit Makroprolaktinomen führt Bromocriptin zur Kontrolle der Hyperprolaktinämie, einer Normalisierung der Gonadenfunktion und zur Abnahme der Tumorgroße [97, 98]. Die therapeutische Dosis liegt zwischen 2,5 und 15 mg/Tag, die meisten Patienten erhalten aber 7,5 mg und weniger [99–105]. Bei Therapieresistenz können die Dosen bis auf 20–30 mg/Tag gesteigert werden [103].

Quinagolid: (Norprolac® Starter Pack): 1.–3. Tag: 25 µg Quinagolid/Tag; 4.–6. Tag: 50 µg Quinagolid/Tag; ab dem 7. Tag: 75 µg Quinagolid/Tag. Wenn nötig, kann die Tagesdosis dann schrittweise angehoben werden, bis die für den Einzelfall optimale Wirkung erreicht ist (Therapeutischer Dosisbereich: 75–150 µg Quinagolid/Tag) (siehe Fachinformation!). Bei Frauen mit Hyperprolaktinämie führt Quinagolid zu einer Reduktion des Prolaktinspiegels und der Tumorgroße [106]. Die Behandlung mit Quinagolid gilt als genauso wirksam wie die Behandlung mit Bromocriptin [65].

Cabergolin: Bei kontinuierlicher Anwendung von 1 mg 2x/Woche kommt es in bis zu 95 % der Frauen mit Hyperprolaktinämie zu einer Abnahme der Prolaktinspiegel [61]. Bei Behandlungsbeginn sollte eine mittlere Cabergolindosis von 0,5 mg pro Woche bei Patientinnen mit idopathischer Hyperprolaktinämie oder Mikroprolaktinomen gegeben werden [107].

Nebenwirkungen von Dopamin-Agonisten können sein:

- Hypotonie
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- trockene Nasenschleimhaut
- psychotische Veränderungen
- kälteempfindliche digitale Vasospasmen

Eine postprandiale Einnahme wird dringend empfohlen. Falls erforderlich, erfolgt die beschriebene Dosissteigerung bis zur Normalisierung. Ein zu starkes Absinken der Dosis sollte vermieden werden, da es dadurch zur Verschlechterung der Ovarfunktion kommen kann. Die Dauer der Therapie wird von der Besserung der klinischen und paraklinischen Befunde abhängig sein. Bei vielen Patientinnen mit einer Amenorrhoe kann die Regelblutung innerhalb von 4 Wochen auftreten. Gelegentlich muss erheblich länger therapiert werden. Langzeitbehandlungen bei Mikroprolaktinomen werden zur Vermeidung von Rezidiven unter Umständen über Jahre durchgeführt. Einige Patienten müssen wegen Unverträglichkeit der Medikamente oder nicht ausreichender Schrumpfung des Tumors operiert werden, eine Bestrahlung ist nur in sehr seltenen, therapieresistenten Fällen indiziert. Die prolaktinsenkende Wirkung des dopaminergen Ergolinderivats Cabergolin im Vergleich zu Bromocriptin und Quinagolid ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Wirksamkeit der Dopamin-Agonisten ist hierbei an ihrem Einfluss auf die Reduktion der Tumorgöße von Makroprolaktinomen gemessen. Die stärkste Wirkung aller 3 Dopamin-Agonisten zeigte dabei das Quinagolid [108].

5.3.1.1. Rezidivrate nach Absetzen von DA-Agonisten

Bisher ging man davon aus, dass die Behandlung mit Dopamin-Agonisten bei Prolaktinomen lebenslang zu erfolgen hat. Aktuelle Studien zeigen, dass bei bestimmten Patientengruppen diese Behandlung die Dopamin-Agonisten ohne Rezidiv auch wieder abgesetzt werden können. In 13 Studien mit insgesamt 853 Patienten und einer Therapiedauer von 12–84 Monaten und einem Beobachtungszeitraum von 12–60 Monaten kam es in 29 % der Fälle zu einer Normalisierung der Prolaktinspiegel (Abb. 15) [54]. Die Rezidivrate von

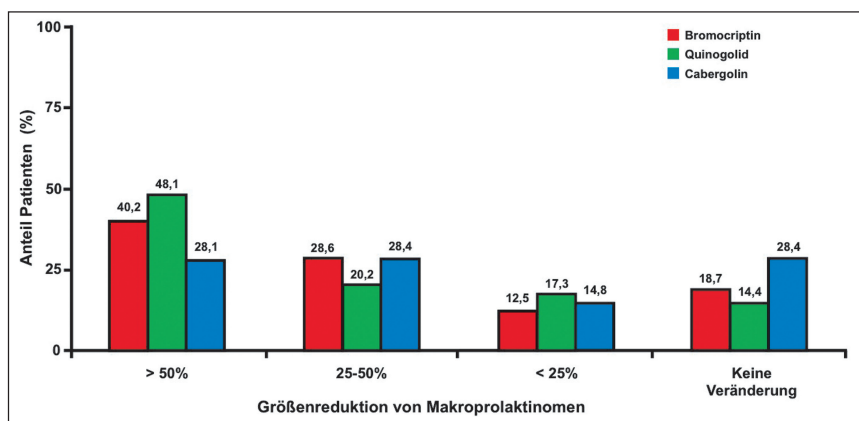


Abbildung 14: Abnahme der Größe von Makroprolaktinomen unter der Behandlung mit verschiedenen Dopaminagonisten: Cabergolin, Quinagolid und Bromocriptin. Aus [108], mit Genehmigung von Springer Science & Business Media.

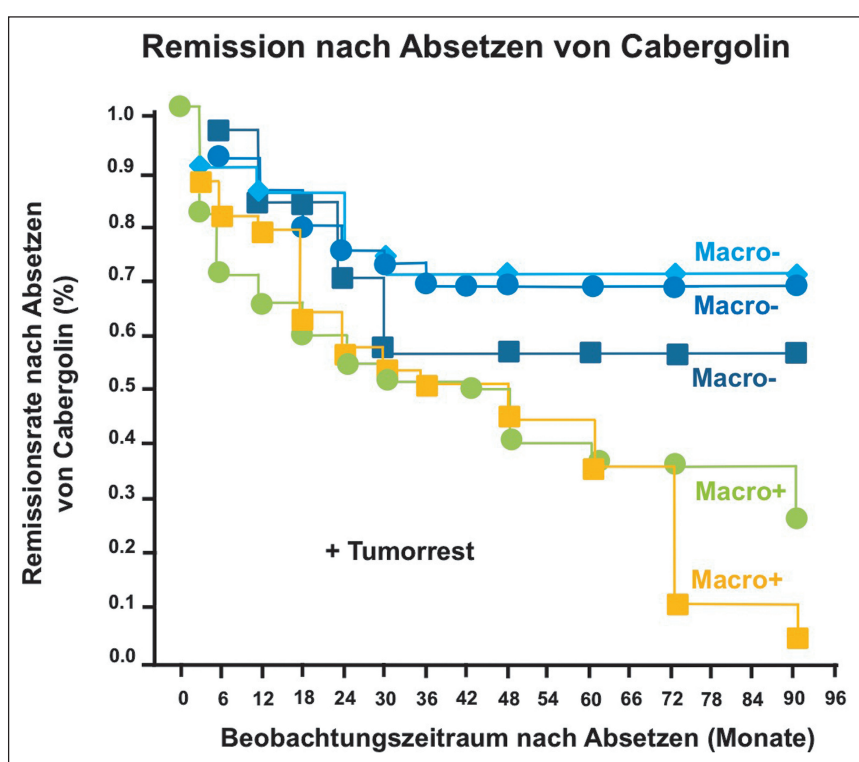


Abbildung 15: Prolaktinome: Remission nach Absetzen einer Cabergolinbehandlung. Aus [54], mit Genehmigung. © 2006, The Endocrine Society.

Prolaktinomen nach Absetzen von Cabergolin untersuchten Kharlip et al. [109]: In einer Beobachtungsstudie mit einem Durchschnittsalter von 50 ± 13 Jahre, von denen 70 % Frauen waren, hatten 31 Patienten Mikroprolaktinome, 11 Patienten Makroprolaktinome und 4 Patienten eine nicht-tumorale Hyperprolaktinämie. Die Gesamtrezidivrate betrug 54 % und das geschätzte Risiko eines Rezidivs nach 18 Monaten 63 %. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 3 Monate (1–18 Monate). 91 % der Rezidive traten innerhalb eines Jahres nach Absetzen

der Behandlung auf. Die Größe des verbliebenen Tumors vor dem Absetzen der Behandlung ist ein Hinweisparameter für die Rezidivhäufigkeit (18 Risikozunahme für jeden Millimeter Tumorstückgröße [95%-CI: 3–35, $p = 0,017$]). Bei Patienten mit Rezidiven kam es zu keiner Größenzunahme des Tumors, 28 % der Patienten zeigten Symptome eines Hypogonadismus. Nach Ansicht der Autoren kann Cabergolin bei einer Untergruppe von Patienten abgesetzt werden, wie dies in den Leitlinien der Pituitary Society [110] definiert ist. Ein Auslassversuch sollte jedoch erst nach

längerer Therapiedauer erfolgen (z. B. bei Normoprolaktinämie über 3 Jahre und negativem Tumornachweis im MRT). Jedoch betrug das durchschnittliche Langzeitrisiko in dieser Studie über 60 %. Deshalb sind zeitnahe Follow-up-Untersuchungen, besonders innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen von Cabergolin, wichtig. Das Wiederauftreten einer Hyperprolaktinämie nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Cabergolin variiert zwischen 36 und 80 %. Die amerikanische Pituitary Society empfiehlt das Absetzen von Cabergolin nur bei ausgewählten Patienten [110]. Empfehlungen, bei welchen Indikationen einen DA-Agonistentherapie bei Prolaktinomen abgesetzt werden kann, geben Colao und Savastano [65] z. B. für Cabergolin:

- Normalisierung der Prolaktinspiegel unter der Behandlung mit Cabergolin (mindestens 2 Jahre)
- im MRT kein sichtbarer Tumor oder Tumorverkleinerung um ≥ 50 % unter der Behandlung mit Cabergolin (mindestens 2 Jahre)
- weitere spezielle Indikation siehe o.g. Arbeit

Die Entscheidung über die Fortführung der DA-Agonistentherapie bei Prolaktinomen gehört in die Hände von spezialisierten Zentren.

5.3.2. Operative Therapie

Zur operativen Therapie stehen 2 Zugangswege zur Verfügung:

- transsphenoidale Operation (durch die Nase und Nasennebenhöhlen)
- transkranielle Operation (über eine Schädelöffnung auf der Vorderseite des Kopfes und unter dem Gehirn)

Die Wahl des operativen Zuganges muss für jeden individuellen Tumor angepasst sein. Insgesamt können etwa 90 % der Hypophysentumoren, bei denen eine Operationsindikation besteht, heute auf transsphenoidalem Weg operiert werden, 10 % erfordern eine transkranielle Operation (www.hirntumor.de). Weitere Empfehlungen: siehe Leitlinie der Pituitary Society [110].

5.3.3. Radiotherapie

Während in der Vergangenheit die fraktionierte Radiotherapie zur Makroprolaktinombehandlung nur selten angewandt wurde (Risiko: Hypophyseninsuffizienz; schlechte Ergebnisse) [111],

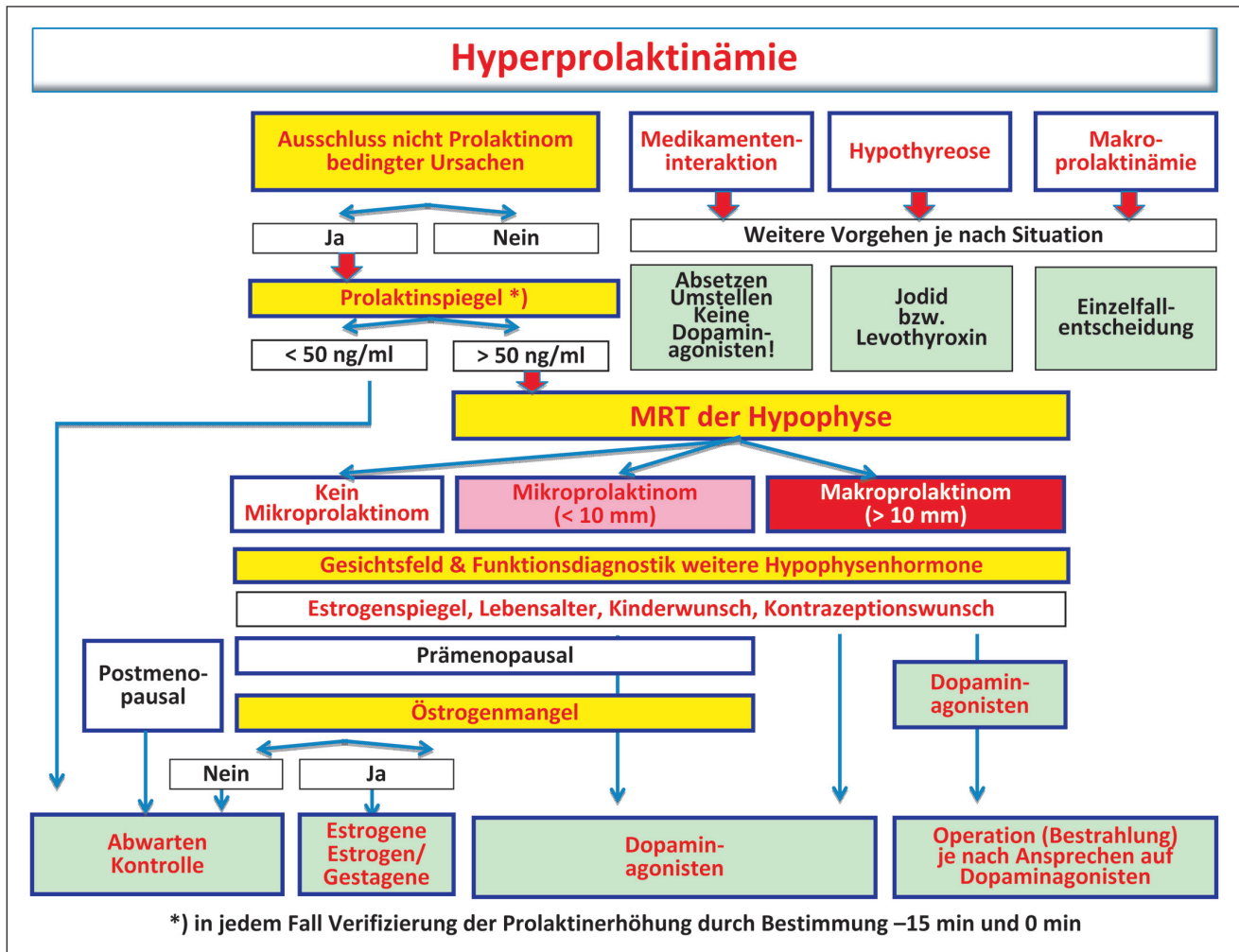


Abbildung 16: Diagnostik und Therapie bei Hyperprolaktinämie und Management bei Prolaktinomen. © T. Rabe

z. B. bei Versagen einer pharmakologischen und operativen Therapie, spielt heutzutage die Entwicklung der stereotaktischen Radiochirurgie eine immer größere Rolle zur Behandlung von Hypophysenadenomen (Literaturzusammenstellung siehe Liu und Couldwell [87] sowie Pouratian et al. [112]). Die entsprechende Technik wird als „Gamma Knife“ bezeichnet – siehe auch die Übersichtsarbeit von Oh [113].

5.3.4. Therapiemanagement nach Prolaktinomgröße

5.3.4.1. Therapiemanagement bei Mikroprolaktinomen

Da sich nur 5–10 % der Mikroprolaktinome vergrößern, müssen Patientinnen ohne Kinderwunsch nicht unbedingt mit DA-Agonisten behandelt werden [110]. Dies trifft auch bei nur leichter Erhöhung, Beschwerdefreiheit und ohne vorliegendem Kinderwunsch zu. Angesichts der möglicherweise folgeschweren Probleme im Hypophysenbereich ist

es im Rahmen einer Zusatzdiagnostik dennoch sinnvoll und üblich, trotz der nicht unerheblichen Kosten auch nur mäßig erhöhte Prolaktinspiegel (ab 50 ng/ml bzw. 1200 mIE/L) durch ein NMR der Hypophyse abklären zu lassen, wobei insbesondere auch die suprahypophysäre Region beschrieben werden sollte. Patientinnen mit Mikroprolaktinomen, die nicht schwanger werden wollen, aber aufgrund ihrer Ovarialinsuffizienz Östrogenmangelsymptome zeigen, oder Patientinnen, die wegen einer Psychopharmakotherapie eine Hyperprolaktinämie und somit eine sekundäre Amenorrhoe haben, können mit Estrogen- bzw. und Gestagenpräparaten behandelt werden (Abb. 16), wobei der Prolaktinspiegel 1×/Jahr kontrolliert werden sollte. In der Postmenopause muss bei Mikroprolaktinom-Patientinnen nur der Prolaktinspiegel als Marker für die Prolaktinomgröße einmal im Jahr bestimmt werden, eine Therapie entfällt (www.endokrinologie.net/prolaktinom.php).

5.3.4.2. Therapiemanagement bei Makroprolaktinomen

Bei Makroprolaktinomen sind eine differenzierte Größenausdehnung, Lokalisation und mögliche Verdrängungserscheinungen mit endokrinen Ausfällen und Kompression des N. opticus zu evaluieren. Bei Makroprolaktinomen ist grundsätzlich eine differenzierte endokrinologische Diagnostik durch hierfür spezialisierte Zentren unter Hinzuziehung eines Neurochirurgen erforderlich. Im Rahmen der Zusatzdiagnostik erfolgt die vollständige Abklärung der endokrinen Hypophysenfunktion mit LH, FSH, Estradiol, ACTH, Kortisol, GH, IGF1 sowie gegebenenfalls Vasopressin (Antidiuretisches Hormon [ADH]), Basalwerte und Stimulationstests. Ein NMR erfolgt zur Beurteilung der Tumorausdehnung, das Gesichtsfeld wird zur Beurteilung der Chiasmakompression bestimmt. Je nach Situation der Vordiagnostik wird entschieden, ob eine medikamentöse (Vor)behandlung oder die

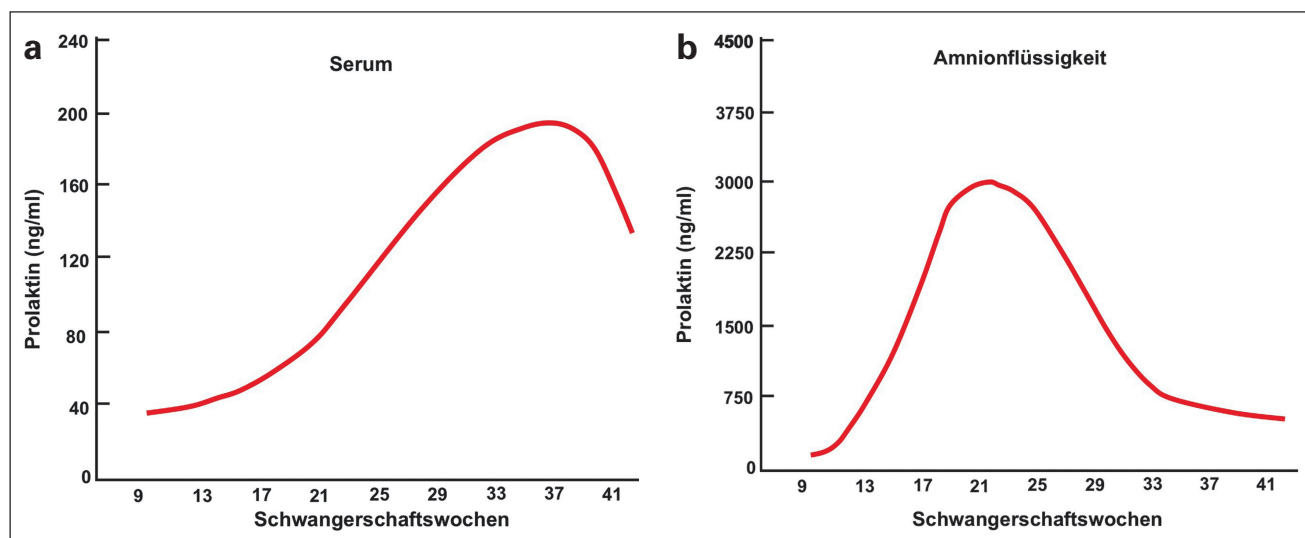


Abbildung 17: Prolaktin in der Schwangerschaft. (a): Mütterliches Blut; (b): Fruchtwasser. © T. Rabe

Tabelle 9: Prolaktin (Serum) in der Schwangerschaft. Erstellt aus Daten in: Kratz A et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. N Engl J Med 2004; 351: 1548–63 und Abbassi-Ghanavati M et al. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. Obstet Gynecol 2009 114: 1326–31. Quelle: <http://perinatology.com/Reference/Reference%20Ranges/Prolactin.htm> (Open Access, Nachdruck gestattet gem. „fair use“).

Einheiten	Nichtschwangere Frau	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
1 ng/ml	0–20	36–213	110–330	137–372
µg/l	0–20	36–213	110–330	137–372
pmol/l	0–859	1565–9261	4783–14.347	5957–16.174

chirurgische Intervention (Abb. 16) erfolgt: Operationen sind bei größeren nicht-funktionellen Hypophysenadenomen und anderen nicht-laktotropen Adenomen sowie in den Fällen indiziert, in denen die medikamentöse Therapie erfolglos war oder nicht toleriert wird. Bis Anfang der 1970er-Jahre waren die transphenoidalen Operationstechniken die Standardbehandlungsmethode, danach kamen die Dopamin-Agonisten ins Spiel. Bei der transphenoidalen Operationstechnik ist das Geschick und die Erfahrung des Operateurs ausschlaggebend für den Operationserfolg. In einer Meta-Analyse von 34 Studien wurde bei Mikroprolaktinomen in 74 % eine Normoprolaktinämie erzielt. Rezidive traten in 21 % meist im ersten Jahr der Operation auf. Langzeitheilung wurde in 50–60 % erreicht [114]. In einer neueren Studie mit Mikroprolaktinomen und Prolaktinserumspiegel < 200 ng/ml führte die transphenoidale Operation durch einen erfahrenen Chirurgen zu einer Heilungsrate von 90 %. Bei Makroprolaktinomen liegt dagegen die Rate von

Langzeitheilungen < 50 % [87]. Nach Serri et al. [43] ist die chirurgische Therapie bei pharmakologisch resistenten Prolaktinomen unter Berücksichtigung der operationsbedingten Komplikationen (Hypophyseninsuffizienz, Sehstörungen, Mortalität) angezeigt, wobei das Rezidivrisiko nach Operation bei Serri et al. [43] in 30–60 % der Fälle angegeben wird (Abb. 15).

5.4. Prolaktin und Kinderwunsch

5.4.1. Prolaktin in der Schwangerschaft

Durch MRT-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Hypophysenvolumen im Laufe der Schwangerschaft zunimmt und ein Endgewicht von 660–760 mg erreicht, was einer 30 %-Volumenzunahme in Bezug auf den Wert vor der Schwangerschaft entspricht [115, 116]. Der Prolaktinspiegel in der Schwangerschaft steigt deutlich an (Abb. 17; Tab. 9). Sehr stark erhöhte Prolaktinwerte in der Schwangerschaft (> 300 µg/l im 2. Schwangerschaftsdrittel oder > 1000 µg/l gegen Ende der Schwangerschaft) müssen aber abge-

klärt werden. Bei Patientinnen mit Kinderwunsch und Amenorrhoe oder Zyklusstörungen mit Lutealinsuffizienz spielt die Hyperprolaktinämie eine große Rolle. Daher müssen immer Prolaktin sowie die Schilddrüsenhormone, die in engem Zusammenhang mit der Prolaktinbildung stehen, mit untersucht werden.

5.4.1.1. Arbeiten zum Management von Hyperprolaktinämie und Schwangerschaft

Das Management von Hypophysentumoren in der Schwangerschaft wird in einer Übersichtsarbeit von Bronstein et al. [117] zusammengefasst.

5.4.1.2. Mikroprolaktinom

Kleine prolaktinproduzierende Tumoren (Mikroprolaktinome) machen in der Schwangerschaft meist keine Probleme. Ein symptomatisches Tumorwachstum ist eher selten (Abb. 18; Tab. 10).

5.4.1.3. Makroprolaktinom

Makroprolaktinome können hingegen wachsen (Abb. 18; Tab. 10) und Beschwerden verursachen (Kopfschmerzen, Sehstörungen). Sie müssen engmaschig überwacht werden oder besser vor der Schwangerschaft behandelt werden. Da sich in der Schwangerschaft die Hypophyse auf Kosten der Prolaktinproduzierenden Zellen beinahe verdoppelt, bedürfen Patientinnen mit Makroprolaktinomen, die schwanger werden wollen, einer besonderen Beachtung. Eine Schwangerschaft sollte erst nach dokumentierter deutlicher Tumorverkleinerung durch Dopamin-Agonisten

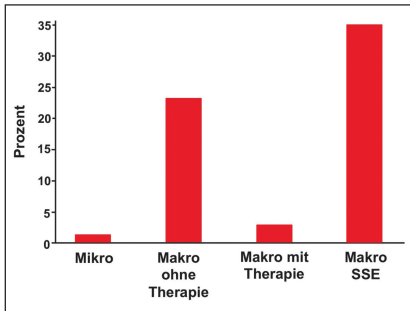


Abbildung 18: Symptomatisches Tumorwachstum (Prolaktinome) in der Schwangerschaft. (SSE: suprasellar extension). Nachdruck aus: [Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35: 99–116] mit Genehmigung von Elsevier.

geplant werden. Das Vorgehen bei geplanter Schwangerschaft und Makroprolaktinom muss immer im Einzelfall besprochen werden. Die Betreuung von Makroprolaktinom-Patientinnen mit Kinderwunsch sollte interdisziplinär (Endokrinologe, Gynäkologe und Neurochirurg) erfolgen. Unter Umständen kann vor geplanter Schwangerschaft eine Operation erforderlich sein oder eine Fortführung der Therapie über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft (Bromocriptin).

5.4.2. Präkonzeptionelle Gabe von Dopamin-Agonisten

5.4.2.1. Bromocriptin

Die Wirksamkeit von Bromocriptin auf den Prolaktinspiegel einer Patientin mit hyperprolaktinämischer Ovarialinsuffizienz haben Wildt et al. [persönliche Mitteilung, 1990] untersucht. Nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen kommt es unter 2,5 mg Bromocriptin zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels und zum Einsetzen von ovulatorischen Zyklen (Abb. 19).

5.4.2.2. Cabergolin

Cabergolin ist zwar wirksam hinsichtlich der Normalisierung des Prolaktinspiegels bei Hyperprolaktinämie, sollte jedoch 4 Wochen vor Konzeption abgesetzt werden, da es zur Schwangerschaftsinduktion nicht zugelassen ist. Für Cabergolin gibt es zwar Daten zum präkonzeptionellen Einsatz und Einsatz in der Schwangerschaft [118, 119], die keine erhöhte Missbildungsrate und keine erhöhten Fehlgeburten unter Cabergolin zeigen, aber dennoch ist der Inhalt der Fachinformation zu berücksichtigen.

Fachinformation für Dostinex® (Stand 09/2010): „Aufgrund der geringen klini-

Tabelle 10: Verhalten von Prolaktinomen während der Schwangerschaft. Mod. nach [52].

Tumorgroße	Vorthherapie	Patienten (n)	Klinisch relevante Vergrößerung
Mikroadenom	keine	376	5 (1,3 %)
Makroadenom	keine	86	20 (23,3 %)
Makroadenom	OP o. Radiation	71	2 (2,9 %)

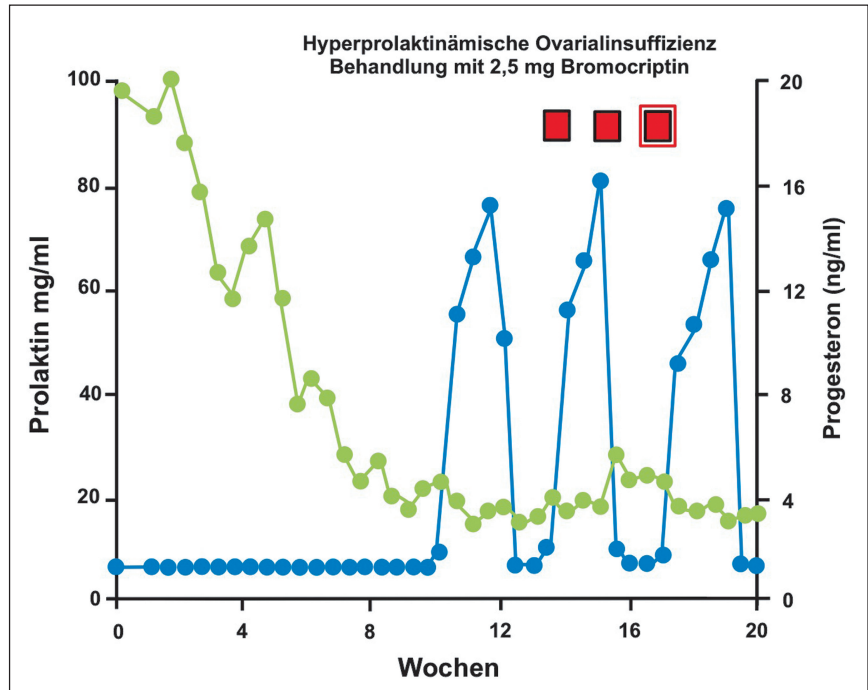


Abbildung 19: Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz nach Bromocriptinbehandlung mit 2,5 mg pro Tag über 8 Wochen. Nach [Wildt L, persönliche Mitteilung, 1990].

schen Erkenntnisse und der langen Halbwertszeit (79–115 Stunden) des Arzneimittels wird empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen Dostinex® als Vorsichtsmaßnahme einen Monat vor dem erwünschten Beginn der Schwangerschaft absetzen. Vor der Behandlung mit Dostinex® ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung und mindestens 1 Monat lang nach ihrem Ende sollten zuverlässige Verhütungsmaßnahmen angewandt werden. Aus einer Beobachtungsstudie über 12 Jahre zum Ausgang von Schwangerschaften nach einer Cabergolin-Therapie liegen Informationen über 256 Schwangerschaften vor. Bei 17 dieser Schwangerschaften (6,6 %) kam es zu schweren angeborenen Missbildungen oder einer Fehlgeburt. Über 23 von insgesamt 258 Kindern, welche 27 schwere oder leichte neonatale Anomalien aufwiesen, liegen Daten vor. Muskuloskelettale Fehlbildungen waren die häufigsten neonatalen

Anomalien (10) gefolgt von kardiopulmonalen Fehlbildungen (5). Zu perinatalen Störungen oder der Langzeitentwicklung von Kindern nach einer Cabergolin-Exposition in utero liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage aktueller Literatur liegt die Prävalenz von schweren angeborenen Missbildungen in der Allgemeinbevölkerung bei 6,9 % oder mehr und schwankt zwischen unterschiedlichen Populationen. Da es keine Kontrollgruppe gab, ist es nicht möglich, genau zu sagen, ob ein erhöhtes Risiko besteht. Sollte es während der Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, ist Dostinex sofort abzusetzen, um einen eventuellen Einfluss des Arzneimittels auf den Feten so gering wie möglich zu halten.“

5.4.2.3. Quinagolid

„Für den Einsatz von Quinagolid in der Reproduktionsmedizin ist von Bedeutung, dass aufgrund der Zulassungsspezifikation keine Notwendigkeit besteht, die Einnahme vor dem Eintreten

einer Schwangerschaft abzusetzen, was den Einsatz in der Sterilitätsbehandlung erheblich erleichtert.“ [62].

Fachinformation (Norprolac®) (Stand 03/2011): „Aus den tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Quinagolid vor. Über die Anwendung von Norprolac® während der Schwangerschaft liegen jedoch nur wenig Erfahrungen vor. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte das Arzneimittel nach eingetretener Schwangerschaft nicht weiter verabreicht werden, es sei denn, dass eine medizinische Indikation vorliegt. Das Absetzen von Norprolac® zu dem genannten Zeitpunkt führte zu keiner Erhöhung der Fehlgeburtsrate. Wenn bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms eine Schwangerschaft eintritt und die Behandlung mit Norprolac® abgebrochen wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Patientin während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich.“

5.4.3. Management in der Schwangerschaft – Gabe von Dopamin-Agonisten während der Schwangerschaft

Wird eine Frau mit einem Prolaktinom schwanger, so stehen 2 Kernfragen im Mittelpunkt [82, 120]:

1. Mögliche Auswirkungen von einem Dopamin-Agonisten auf die frühe fetale Entwicklung zu einer Phase, als die Schwangerschaft noch nicht bekannt war.
2. Auswirkungen der Schwangerschaft auf das Prolaktinom

Das Management von Schwangerschaften mit Mikro- und Makroprolaktinomen wird in folgenden Arbeiten beschrieben: Bronstein [121] und Mann [122], die medizinische Behandlung bei Colao u. Savastano [65] und Bronstein et al. [117].

5.4.3.1. Bromocriptin

Die Sicherheit von Bromocriptin (BEC) bei Patientinnen mit idiopathischer oder tumorbedingter Hyperprolaktinämie [48] in der ersten Phase der Schwangerschaft wird in zahlreichen Studien belegt [52–54]. Die Sicherheit von Bromocriptin für die Mutter und das ungeborene Kind wurde in mehr als 6000 Schwangerschaften nachgewiesen [55, 56], die Häufigkeit von Fehlgeburten (11 %) und Fehlbildungen beim Neugeborenen (3,5 %) entspricht der allgemeinen Be-

völkerung [53, 57, 58]. Ausreichende Daten, dass die Einnahme von Dopamin-Agonisten in der Schwangerschaft nicht zu kindlichen Fehlbildungen führt, gibt es allerdings bisher nur für Bromocriptin [58]. Diese Behandlung sollte daher Patientinnen mit Prolaktinomen und Kinderwunsch vorbehalten werden.

5.4.3.2. Cabergolin

Cabergolin ist für die Behandlung in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Die bisher publizierten Fälle von Schwangerschaften unter Cabergolin zeigten jedoch ebenso wenig erhöhte Missbildungsraten noch Frühgeburtsraten [118, 119]. Im Gegensatz hierzu sind die bisher veröffentlichten Daten zur Sicherheit von Cabergolin mit < 400 Schwangerschaften begrenzt [123–125]. Es konnte keine signifikante Erhöhung der Rate an Fehlgeburten oder Missbildungen festgestellt werden, aber es ist noch nicht sicher, ob eine Behandlung mit Cabergolin während den frühen Phasen der Schwangerschaft zu einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen führen kann. Schwangerschaften unter Cabergolin werden in folgenden Studien untersucht: Lebbe et al. [118], Stall-decker et al. [126].

5.4.3.3. Quinagolid

Quinagolid kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft eingesetzt werden, es sei denn, es liegt eine medizinische Indikation vor. Näheres siehe Fachinformation (von 03/2011) im Abschnitt 5.3.2.

■ 6. Zusammenfassung für die Praxis

6.1. Prolaktin

Prolaktin ist ein phylogenetisch altes Hormon, das dem Wachstumshormon in der Evolution sehr ähnlich war. Bei Tieren, z. B. Amphibien, wirkt es als „Jugendhormon“. Prolaktin ist ein Proteohormon des Hypophysenvorderlappens mit direktem Einfluss auf die weibliche Brustdrüse und Milchproduktion.

Synthese: Prolaktin wird von den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Weiterhin vom Endometrium und während der Schwangerschaft von der Plazenta.

Gen: Das PRL-Gen befindet sich beim Menschen auf Chromosom 6, GH und PRL stimmen in ihrer Struktur zu 40 % überein.

Chemie: Prolaktin ist ein einkettiges Proteohormon mit 198 Aminosäuren. Die Heterogenität des menschlichen Prolaktins besteht sowohl im Plasma als auch in der Hypophyse. Es bestehen unterschiedliche Formen des zirkulierenden Prolaktins

Pharmakokinetik: Eliminationshalbwertszeit im Plasma: ca. 50 min.

Sekretionsmuster: pulsatil, während der Schlafphase sind die Prolaktinwerte um das 2- bis 3-Fache erhöht. Eine Ausnahme bilden nur Patientinnen mit prolaktinproduzierenden Hypophysentumoren (sog. Prolaktinome).

Regulation der Prolaktinbildung: keine Rückkopplungsregulation.

Prolaktin-hemmende Faktoren (PIF):

Dopamin (wichtigster Inhibitor; wirkt über D2-Rezeptoren), GAP und GABA

Prolaktin-freisetzende Faktoren (PRF): TRH, VIP und PRLrP

Wirkung von Prolaktin:

- Beeinflussung der pulsatilen GnRH- und der Gonadotropinsekretion: Einfluss auf die Follikelreifung und auf die Funktion des Corpus luteum
- Unterdrückung des Zyklus während der Stillphase
- Differenzierung der Milchdrüse (zusammen mit Östrogen, Progesteron und Kortisol)
- Auslösung und Unterhaltung der Milchproduktion

Klinik:

Hyperprolaktinämie: häufig Galaktorrhoe und Hypoöstrogenämie mit Uterushypoplasie. Durch die hemmende Wirkung auf die GnRH-Sekretion kommt es zu Zyklusstörungen und Amenorrhoe.

Störungen der Prolaktinsekretion:

Hypophysentumoren meistens als Adenome, die selbst kein Prolaktin produzieren, aber durch ihre Ausdehnung auf den Hypophysenstiel drücken und das hypophysäre Pfortadersystem behindern (Prolaktin kann als Prolaktin-Inhibiting-Factor nicht auf laktotrope Zellen einwirken).

Pathologische Prolaktinerhöhung:

z. B. bei Tumoren, Verletzungen des Rückenmarks, Hypothyreose, bei chronischen Nierenerkrankungen und schweren Lebererkrankungen.

Pharmakologische Prolaktinerhöhung:

z. B. zahlreiche Medikamente (vgl. Tab. 5a/b), TRH, Dopaminantagonisten, Opioide, u. a.

Hypoprolaktinämie: pathogenetische Bedeutung zur Zeit unbekannt.

6. 2. Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie tritt bei < 1 % der allgemeinen Bevölkerung und bei 10–40 % der Patienten mit sekundärer Amenorrhoe auf. Etwa 75 % der Patienten mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe haben Hyperprolaktinämie. Von diesen Patienten haben ca. 30 % Prolaktin-sezernierende Tumoren. Bei erhöhten Prolaktinwerten ist vor jeder weiteren Diagnostik die Medikamentenanamnese zur Beurteilung evtl. medikamentös bedingter Hyperprolaktinämien zu überprüfen (z. B. Psychopharmaka) (vgl. Tab. 5a/b). Je nach Höhe der Prolaktinspiegel und der klinischen Symptomatik, z. B. Hyperprolaktinämie, bei normalen menstruellen Zyklen, muss eine Makroprolaktinämie ausgeschlossen werden. Dies gilt auch, wenn bei Hyperprolaktinämie ein unauffälliger MRT-Befund der Hypophyse gefunden wurde. Je nach Prolaktinspiegel sollte ab 50 ng/ml (1200 mIE/L) eine MRT-Untersuchung der Hypophyse erfolgen. Prolaktinome < 10 mm werden als Mikroprolaktinome, Prolaktinome > 10 mm als Makroprolaktinome bezeichnet. Beim Nachweis von Prolaktinomen durch das MRT ist eine Gesichtsfelduntersuchung zum Ausschluss einer Kompression des Chiasma opticums sowie eine Untersuchung der weiteren Hypophysen-partialfunktion erforderlich. Diagnostik und Therapie von Mikro- und Makroprolaktinomen gehören in die Hände eines spezialisierten Zentrums. Eine Hyperprolaktinämie ist eine häufige Ursache von Ovarialinsuffizienz und Infertilität.

6.2.1. Medikamentöse Behandlung der Hyperprolaktinämie

Eine **funktionelle Hyperprolaktinämie** mit Werten zwischen 25 und 50 ng/ml (600–1200 mIE/L) und ausreichender hoher Estradiolsekretion bei regelmäßigem Zyklus ohne Kinderwunsch muss nicht therapiert werden. Bei erhöhtem Prolaktinspiegel unter z. B. Anwendung von Psychopharmaka bei jungen Frauen sollte zunächst geprüft werden, ob eine Änderung der Medikation auf Alternativpräparate möglich ist. Falls dies nicht möglich ist, sollte bei gleichzeitig bestehenden niedrigen Estradiolspiegeln nicht durch Dopamin-Agonisten, sondern eher – nach Risikoausschluss für

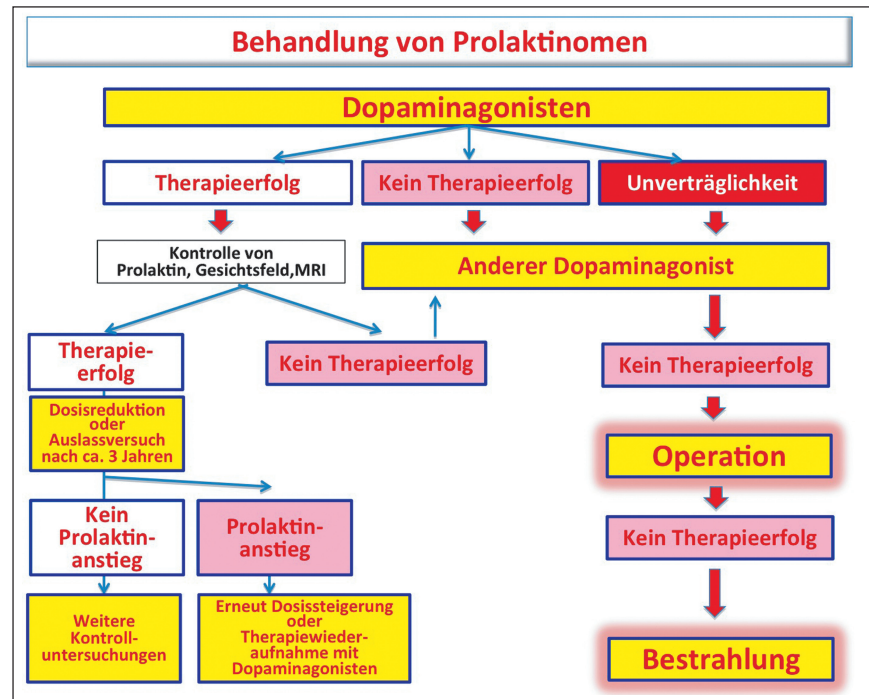


Abbildung 20: Behandlung mit Prolaktinomen. Mod. nach [110], mit Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2006.

die Pille – mit oralen hormonalen Kontrazeptiva behandelt werden.

Bei **Mikroprolaktinomen** kommen je nach Lebensalter, Größe des Tumors, Gesichtsfeld und der Untersuchung der weiteren Hypophysenhormone ein abwartendes Verhalten, eine Substitution eines möglichen Östrogenmangels in der reproduktiven Phase durch kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva bzw. eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten, evtl. auch in Kombination mit OC in Betracht.

Bei **Makroprolaktinomen** stehen als Therapieoptionen Dopamin-Agonisten, operative Interventionen und, wenn diese nicht zum Erfolg führen, alternativ in Einzelfällen eine Bestrahlung zur Verfügung (Abb. 20). Die Behandlung der Hyperprolaktinämie erfolgt meist primär medikamentös, dafür werden hauptsächlich Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid und Quinagolid eingesetzt.

Bromocriptin: Die Bromocriptinbehandlung wird weltweit zur Behandlung der Hyperprolaktinämie bei Patientinnen ohne Kinderwunsch mit/ohne Nachweis eines Prolaktinoms vermieden, da hierunter zahlreiche Nebenwirkungen auftreten können.

Cabergolin ist wirksam hinsichtlich der Normalisierung des Prolaktinspiegels, aber es gibt Compliance-Probleme bei Langzeitbehandlung. Es muss 4 Wochen vor einer geplanten Schwangerschaft

abgesetzt werden (keine Zulassung zur Schwangerschaftsinduktion, jedoch nach aktueller Datenlage bisher keine erhöhte Missbildungsrate oder Fehlgeburtsrate). Ernsthafte Nebenwirkungen (z. B. Trikuspidalinsuffizienz) können bei Dosen, die zur Parkinsontherapie verwendet werden, auftreten, nicht aber im Rahmen der Behandlung einer Hyperprolaktinämie.

Quinagolid: Die Vorteile bestehen in der ausgezeichneten Wirksamkeit und Verträglichkeit, der täglichen Einnahme. Quinagolid kann bis Eintritt der Schwangerschaft eingesetzt werden, es sei denn, es liegt eine medizinische Indikation vor. „Tierversuche lieferten keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Norprolac. Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind noch beschränkt. Bei Frauen, die schwanger werden möchten, sollte Norprolac® abgesetzt werden, sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sofern nicht ein medizinischer Grund für die Fortsetzung der Behandlung vorliegt. Es wurde keine vermehrte Abort-häufigkeit nach Absetzen des Mittels zu diesem Zeitpunkt beobachtet. Wenn eine Schwangerschaft in Gegenwart eines Hypophysenadenoms eintritt und die Behandlung mit Norprolac® abgebrochen wurde, ist eine sorgfältige Überwachung während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich.“ (Fachinformation

Norprolac®, Stand 08/2009; <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/52277>.

Aufklärung über Nebenwirkungen der DA-Agonisten: Bei der Entscheidung für eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten müssen die möglichen Risiken mit der Patientin ausführlich besprochen werden, u. a. absolutes Alkoholverbot, Gefahr beim Autofahren, psychotische Reaktionen, Synkopen (z. B. bei Einnahmebeginn von Bromocriptin sehr häufig). Nach längerer Therapiedauer sollte ein Auslassversuch erfolgen (z. B. bei Normoprolaktinämie über 2 Jahre und negativem Tumornachweis im MRT) unter Beachtung der entsprechenden Richtlinien und durch ein hierauf spezialisiertes Zentrum. Sollte eine Kontrolle der Prolaktinspiegel bei Prolaktinom nur unter dauerhaft hohen Dosierungen von Dopamin-Agonisten möglich sein, sollten alternative Therapieansätze wie eine Operation erwogen werden.

6.2.2. Hyperprolaktinämie und Schwangerschaft

Wird eine Frau mit einem Prolaktinom schwanger, so stehen 2 Kernfragen im Mittelpunkt [82, 120]:

1. Mögliche Auswirkungen von einem Dopamin-Agonisten auf die frühe fetale Entwicklung zu einer Phase, als die Schwangerschaft noch nicht bekannt war.
2. Auswirkungen der Schwangerschaft auf das Prolaktinom

6.2.2.1. Sterilitätsbehandlung

Eine Hyperprolaktinämie, die in ca. 50 % durch Prolaktinome (Hypophysenadenome) und in ca. 50 % funktionell bedingt ist, ist eine häufige Ursache von Ovarialinsuffizienz und Infertilität.

6.2.2.2. Präkonzeptionell

Für die Behandlung der Patientinnen mit Kinderwunsch beziehungsweise vor Schwangerschaftseintritt ist daher zu beachten:

- Vor einer geplanten Schwangerschaft bei Patientinnen mit Prolaktinom sollte versucht werden, den Prolaktinspiegel möglichst stark zu supprimieren, um hierdurch auch ein Schrumpfen des Prolaktinoms zu erzielen
- Gelingt es, den Prolaktinspiegel in den Normalbereich zu senken, können spontan wieder ovulatorische Zyklen eintreten. Ansonsten ist eine ovarielle Stimulationsbehandlung bei Kinderwunsch erforderlich.

- Vor Eintritt der Schwangerschaft: Aktuelle Diagnostik der Hypophysenhormone und des Gesichtsfeldes
- Vor Eintritt einer Schwangerschaft ist über mögliche Komplikationen seitens des Prolaktinoms und dessen Konsequenzen aufzuklären.

6.2.2.3. Dopamin-Agonisten

Es ist zu beachten, dass für die medikamentöse Behandlung mit Dopamin-Agonisten nur für **Bromocriptin** ausreichende Daten für eine Anwendung während der Schwangerschaft vorliegen (Achtung: Off-label-use). Bromocriptin kann bei strenger Indikation auch in der Frühschwangerschaft gegeben werden, ohne dass ein Einfluss auf die Schwangerschaft und den Fötus zu erwarten ist.

Cabergolin ist zwar wirksam hinsichtlich der Normalisierung des Prolaktinspiegels bei Hyperprolaktinämie, sollte jedoch 4 Wochen vor Konzeption abgesetzt werden, da es zur Schwangerschaftsinduktion nicht zugelassen ist. Siehe hierzu die Fachinformation für Dostinex® (Stand 09/2010): „Aufgrund der geringen klinischen Erkenntnisse und der langen Halbwertszeit (79 bis 115 Stunden) des Arzneimittels wird empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch bei Wiedereintritt regulärer Ovulationszyklen Dostinex als Vorsichtsmaßnahme einen Monat vor dem erwünschten Beginn der Schwangerschaft absetzen.“ Nach aktueller Datenlage gibt es jedoch keine erhöhte Missbildungsrate und keine erhöhten Fehlgeburten unter Cabergolin [118].

Quinagolid muss bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden, es sei denn, es liegt eine medizinische Indikation vor. Wenn bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms eine Schwangerschaft eintritt und die Behandlung mit Norprolac® abgebrochen wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Patientin während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich (siehe Fachinformation Norprolac® 03/2011).

6.2.2.4. Schwangerschaft

In Abhängigkeit von der Ausgangssituation (u. a. z. B. Hyperprolaktinämie ohne Prolaktinom, Mikro- oder Makroprolaktinom) muss entschieden werden, ob die DA-Agonisten-Therapie während der Schwangerschaft fortgesetzt werden muss. Wenn „Ja“, dann Umstellung auf Bromocriptin, weil hier mit über 6000 beobachteten Schwangerschaften die

meisten Daten vorliegen [55, 56]. Während der Schwangerschaft sollte alle 4 Wochen eine Prolaktinkontrolle erfolgen; Gesichtsfelduntersuchungen am Ende des 1. und 2. Trimenons oder bei klinischer Symptomatik. Hierin weicht die Empfehlung von denen der Endocrine Society ab, die keine Prolaktinbestimmung in der Schwangerschaft fordern. Ein MRT sollte nur bei Indikation (z. B. Gesichtsfeldeinschränkung) durchgeführt werden.

6.2.3. Hyperprolaktinämie ohne gleichzeitigen Kinderwunsch

Bei Patientinnen **ohne Kinderwunsch** muss der Hinweis auf die Notwendigkeit einer Kontrazeption bei Behandlung mit Dopamin-Agonisten erfolgen.

6.2.4. Aufklärung vor Behandlung mit Dopamin-Agonisten

Alle Patientinnen, die mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, müssen über die spezifischen Nebenwirkungen aufgeklärt werden (insbesondere kein Alkohol; mögliche Beeinträchtigung beim Autofahren und weiteren Aktivitäten des täglichen oder beruflichen Lebens; Inzidenz von Blutdruckproblemen durch Orthostase [z. B. sehr häufig Synkopen unter z. B. Bromocriptin] und psychotische Reaktionen; siehe jeweilige Fachinformationen). Bei Behandlung mit Cabergolin kann es zu einer Fibrose und Herzklappenveränderungen sowie mögliche klinische Begleitscheinungen (siehe Fachinformation) kommen. Diese Veränderungen wurden unter Anwendung der anderen Dopamin-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie bei der Frau nicht beobachtet.

6.2.5. Patientenempfehlungen bei Eintritt einer Schwangerschaft

Empfehlungen der Hormone Foundation und Endocrine Society in den USA (2012) <http://www.hormone.org/Pituitary/upload/Hyperprolactinemia-Patient-Guide-WEB.pdf>: Manchmal werden Frauen, die ein Prolaktinom haben, während der medikamentösen Behandlung schwanger. Diese Frauen bedürfen einer besonderen medizinischen Betreuung, um die Gesundheit des Babys sicherzustellen.

Die Leitlinien für Ärzte empfehlen schwangeren Frauen mit einem Prolaktinom Folgendes:

- Sobald die Patientin weiß, dass sie schwanger ist, sollte die Einnahme von Cabergolin oder Bromocriptin abgesetzt werden, wenn der Frauenarzt/Endokrinologie keine Einwände hat.
- Bei einem großen Prolaktinom mit weiteren klinischen Nebenwirkungen oder Risiko eines Gesichtsfeldausfalls, kann die Behandlung fortgesetzt werden. In diesem Fall ist Bromocriptin das bevorzugte Medikament für schwangere Frauen.
- Es besteht keine Notwendigkeit, Prolaktin im Blut während der Schwangerschaft zu bestimmen, da die Prolaktinspiegel in der Regel während der Schwangerschaft deutlich erhöht sind. (Hier weichen die Empfehlungen des Autorenteams ab, die eine monatliche Bestimmung bis zur z. B. 12. Woche empfehlen, um eine mögliche Wachstumstendenz rechtzeitig zu erkennen, wenn die Patientin nicht mit Bromocriptin behandelt wird.)
- Sofern ein Prolaktinom nicht wächst oder eine Gesichtsfeldeinschränkung bewirkt, braucht man kein Routine-MRT während der Schwangerschaft.
- Diese allgemeinen Empfehlungen gelten für die meisten schwangeren Frauen.

■ 7. Leitlinien und Internet-links

- TOP: www.topalbertadoctors.org/informed-practice/clinical-practice-guidelines/complete%20set/Galactorrhea/galactorrhea_guideline.pdf
- Pituitary Society (USA): <http://jcem.endojournals.org/content/96/2/273.abstract>
- Aktuelle Leitlinie der Endocrine Society USA: siehe [88].
- Geneva Medical Foundation (unter Schirmherrschaft der WHO) – Topic: „Hyperprolactinemia, galactorrhea“: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Menstruation_disturbances_female_gonadal_disorders/Hyperprolactinemia_galactorrhea.htm (Anm: Übersicht über die wichtigsten Leitlinien [in diesem Fall nur wenig Hinweise] und Veröffentlichungen weltweit)

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass hinsichtlich dieses Artikels kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Shenberger D, et al. Hyperprolactinemia. E-Medicine 2011; <http://emedicine.medscape.com/article/121784-overview>.
- Frantz AG, Kleinberg DL. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 1970; 170: 745–7.
- Jacobi AM. Zur Bedeutung des Prolaktins für Pathogenese und Krankheitsverlauf bei systemischem Lupus erythematoses (SLE). Dissertation. Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin 2000 (<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/jacobi-annett-2000-05-22/HTML/jacobi-ch1.html>).
- Nicoll CS. Physiological actions of prolactin. In: *Handbook of physiology. Section 7: Endocrinology. Vol IV, Part 2*, Wiley, Washington, 1974; 253–92.
- Stricker P, Grueter F. Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *CR Seances Soc Biol Fil* 1928; 99: 1978–80.
- Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. A new hormone of the anterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 1932; 29: 1212–5.
- Lewis UJ, Singh RNP, Seavey BK. Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971; 44: 1169–76.
- Cooke NE, Coit D, Weiner RI, et al. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem* 1980; 255: 6502–10.
- Rosenfeld MG. POU-domain transcription factors: Powerful developmental regulators. *Genes Dev* 1991; 5: 897–907.
- Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Ederly M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991; 12: 235–51.
- Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin and hematopoietic cytokines. *Endocr Rev* 1994; 15: 627–49.
- Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354–69.
- Powers CA, Hatala MA. Prolactin proteolysis by glandular kallikrein: in vitro reaction requirements and cleavage sites, and detection of processed prolactin in vitro. *Endocrinology* 1990; 127: 1916–27.
- Baldocchi RA, Tan L, Nicoll CS. Processing of rat prolactin by rat tissue explants and serum in vitro. *Endocrinology* 1992; 130: 1653–9.
- Cohen H, Cohen O, Gagnon J. Serum prolactin-binding protein (PRL-BP) of human and rat are identified as IgG. *CR Aca Sci III* 1994; 317: 293–8.
- Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinemia as a stable PRL-IgG complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 252–5.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurauchi H. Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 434–7.
- Cattaneo F, Kappeler D, Muller B. Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 122–6.
- Glezer A, D'Alva CB, Salgado LR, Musolino NR, Serafini P, Vieira JG, Bronstein MD. Pitfalls in pituitary diagnosis: peculiarities of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 135–9.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87: 5410–5.
- Hinney B, Wuttke W. Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2: 278–80.
- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, Kovacs GL. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003; 22: 267–73.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 633–43.
- Owerbach D, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815–6.
- Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evolution of the growth hormone family. *Endocr Rev* 1983; 4: 97–130.
- Miller P, Soules M, Glob. libr. women's med. (ISSN: 1756-2228) 2009; DOI 10.3843/GLOWM.10327, http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=326.
- Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellmann L. The relationship of sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythm in man. *Recent Prog Horm Res* 1975; 31: 399–446.
- Ehara Y, Siler T, VandenBerg G, Sinha YN, Yen SSC. Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 962–70.
- Veldhuis JD, Evans WS, Johnson MD, Stumpf PG. Mechanisms that subserve estradiol's induction of increased prolactin concentrations: Evidence of amplitude modulation of spontaneous prolactin secretory bursts. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1149–58.
- Leighton PC, McNeilly AS, Chard T. Short-term variation in blood levels of prolactin in women. *J Endocrinol* 1976; 68: 177–8.
- Yamaji T, Shimamoto K, Ishibashi M et al. Effect of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 83: 711–9.
- Balint-Peric LA, Prelevic GM. Changes in prolactin levels with the menopause. The effect of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynaecol Endosc* 1997; 6: 275–80.
- Lyons A, et al. Pituitary dysfunction in recently post-menopausal women. Nottingham EPIC study group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 431–8.
- Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 846–52.
- Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, et al. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res* 2009; 41: 747–51.
- Aurich JE. Endokrinpharmakologie. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. Frey HH, Löscher W (Hrsg). Enke Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., 2002; 280–317.
- Onclin K, Verstegen JP. In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus. *Domest Anim Endocrinol* 1997; 14: 25–38.
- Gobello C, Concannon PW, Verstegen J. Canine Pseudopregnancy: A Review. *International Veterinary Information Service, Ithaca, New York (USA)*, 2001.
- Harvey MJ, Cauvin A, Dale M, Lindley S, Ballabio R. Effect and mechanisms of the anti-prolactin drug cabergoline on pseudopregnancy in the bitch. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 336–9.
- Arbeiter K, Brass W, Ballabio R, Jöchl W. Treatment of pseudopregnancy in the bitch with cabergoline, an ergolin derivative. *J Small Anim Pract* 1988; 29: 781–8.
- Verstegen J, Scalaris S, Onclin K. Präoperativer Einsatz von Prolaktinhemmern bei Scheinträchtigkeit. *Kleintier konkret* 2005; 2: 5–7.
- Ben-Jonathan N, et al. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639–69.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575–81.
- Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992; 11: 851–6.
- Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 23–32.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–631.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 836–49.
- Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365–74.
- Yuen YP, Lai JPS, Au KM, Chan AYW, Mak TWL. Macroprolactin – a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 200; 9: 119–21.
- Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 279–89.
- La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 929–51.
- Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143–69.
- Turkalj I, Peter Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247: 1589–91.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485–534.
- Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 1984; 41: 793–805.

56. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, et al. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 106–12.
57. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Wiener Klin Wochenschr* 1987; 65: 823–7.
58. Weil C. The safety of bromocriptine in hyperprolactinaemic female infertility: a literature review. *Curr Med Res Op* 1986; 10: 172–95.
59. Well C. The safety of bromocriptine in long-term use: a review of the literature. *Curr Med Res Op* 1986; 10: 25–51.
60. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: R11–R14.
61. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Maurice F, Scanlon MF, for The Cabergoline Comparative Study Group. Comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904.
62. Wildt L, Leyendecker G. Gutachten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie mit verschiedenen Dopaminagonisten unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungsprofile und Quinagolid für die Fa. Ferring Arzneimittel GmbH, persönliche Mitteilung, 2011.
63. O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA. The Merck Index. Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ (USA), 2001; 2562.
64. Nothling JO, Gerber D, Gerstenberg C, Kaiser C, Dobeli M. Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology* 2003; 59: 1929–40.
65. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 267–78.
66. Colao A, Di SA, Cappabianca P, Di SC, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2023–33.
67. Van CG, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van ZM, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–83.
68. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38.
69. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Ajmone Marsan N, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas; a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 99–105.
70. Droogmans S, van Camp G. Pharmacotherapy: Valvulopathy in patients treated for hyperprolactinemia? *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 357.
71. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39–46.
72. Lancellotti P, Livadari Lancellotti U, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, Pierard L, Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 1–5.
73. 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.
74. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12: 153–7.
75. Kars M, Pereira AM, Bax II, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 363–7.
76. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: R11–R14.
77. Colao A, Galardi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas clinically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3777–84.
78. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 104–8.
79. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, Miller KK, Utz A, Grinspoon S, Lawson EA, Klibanski A. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 53–8.
80. Boguszewski CL, Dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2012; 15: 44–9.
81. Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, Grogono J, Dhillon WS, Baynes KC, Eliaho J, Meeran K, Robinson S, Nihoyannopoulos P, Martin NM. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 369–74.
82. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2861–5.
83. Sherlock M, Steeds R, Toogood AA. Dopamine agonist therapy and cardiac valve dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 643–4.
84. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263–8.
85. Gärtner R, Gasnier B, Dietrich J, Krebs B, Angstwurm M. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1687–91.
86. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 257–66.
87. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E2.
88. 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: 273–88.
89. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377–82.
90. Kars M, Souverein PC, Herings RM, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2729–34.
91. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 359–64.
92. Hinney B, Emons G. Update zur Hyperprolaktinämie. *Gynäkologie* 2005; 38: 310–4.
93. Saeger W, Lüddecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 203–16.
94. Abraham P, Bevan JS. Prolactinoma. In: Powell MP, Lightman SL, Laws Jr ER (eds). *Management of Pituitary Tumors: The Clinician's Practical Guide*. 2nd ed., Humana press, Totowa, NJ, 2003; 21–41.
95. Molitch ME. Pituitary tumors: cabergoline versus bromocriptine: a meta-analysis? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 254–5.
96. Koch S. New Endocrine Society guidelines for hyperprolactinemia – piecing together the pituitary puzzle. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 247.
97. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998; 30: 452–9.
98. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787–800.
99. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl Med* 1986; 315: 542–6.
100. Colao A, Merola B, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Cerbone G, Ferone D, Lombardi G. Comparison among different dopamine-agonists of new formulation in the clinical management of macroprolactinomas. *Horm Res* 1995; 44: 222–8.
101. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klein M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 807–13.
102. Sabuncu T, Arikian E, Tazan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001; 40: 857–61.
103. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5256–61.
104. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3578–82.
105. Chattopadhyay A, Bhansali A, Masoodi SR. Long-term efficacy of bromocriptine in macroprolactinomas and giant prolactinomas in men. *Pituitary* 2005; 8: 147–54.
106. Barlier A, Jaquet P. Quinagolid – a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 187–95.
107. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, Lombardi G, Colao A. The effect of quinagolid and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 53–60.
108. Molitch ME. Medical management of prolactin – secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 55–6.
109. Kharlip JR, Salvatori G, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 7: 2428–36.
110. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265–73.
111. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinically hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol* 1996; 41: 45–53.
112. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 255–66.
113. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg* 2011; 114: 1369–79.
114. Lüddecke DK, Abe T, Flitsch J, Petersen S, Saeger W. Functioning Adenomas. In: Tonn JC, Grossman SA, Rutka JT, Westphal M. *Neuro-oncology of CNS tumors*. Springer, New York, 2006.
115. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85: 217–20.
116. Ding H, Esen F, Demirci A, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. *MR assessment*. *Acta Radiol* 1998; 39: 64–9.
117. Bronstein MD, DB Paraiba, RS Jallad. Management of pituitary tumours in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2001; 7: 301–10.
118. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maier D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 236–42.
119. Molitch ME. Prolactinomas and pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 147–8.
120. Berinder K, Hulting AL, Granath F, et al. Parity, pregnancy and neonatal outcomes in women treated for hyperprolactinaemia compared with a control group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 393–7.
121. Bronstein MD. Prolactinomas and Pregnancy. *Pituitary* 2005; 8: 31–8.
122. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest* 2010; 41: 334–42.
123. Robert E, Muatti L, Piscitelli G, et al. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333–7.
124. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 791–3.
125. Colao A, Abs R, Barcena DG, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 66–71.
126. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary* 2010; 13: 345–50.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung