



**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS GROSSHADERN  
CAMPUS INNENSTADT  
PROJEKTBURO

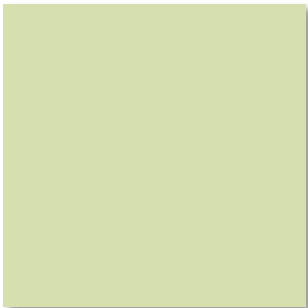
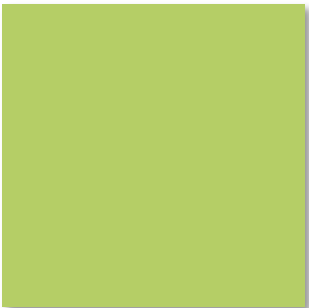
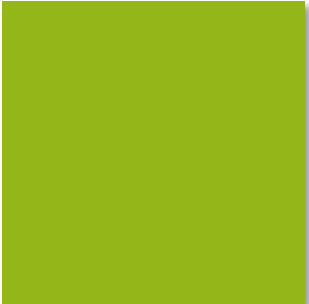


# THERAPIE BEI PROLAKTINOM: VERGANGENHEIT, GEGENWART UND ZUKUNFT – WAS HABEN WIR NEU GELERNT?

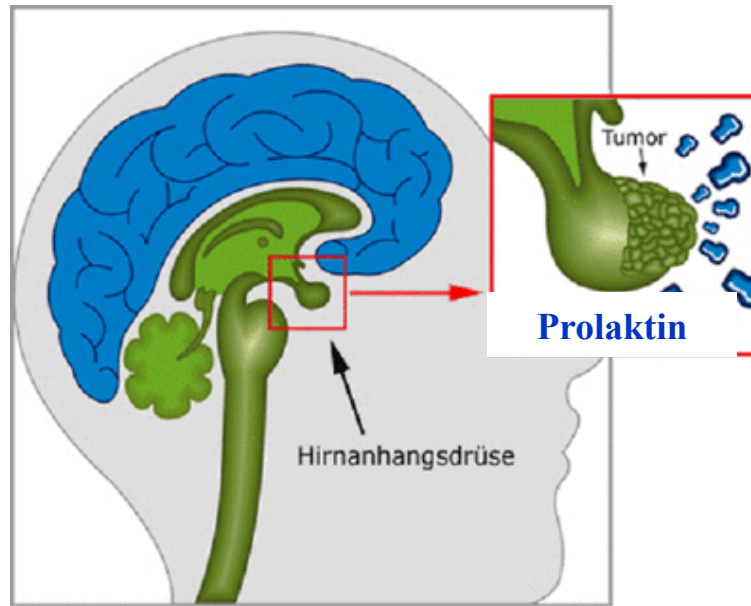
Patienten-Selbsthilfegruppe Hypophysen- und  
Nebennierenerkrankungen München

12. Mai 2016

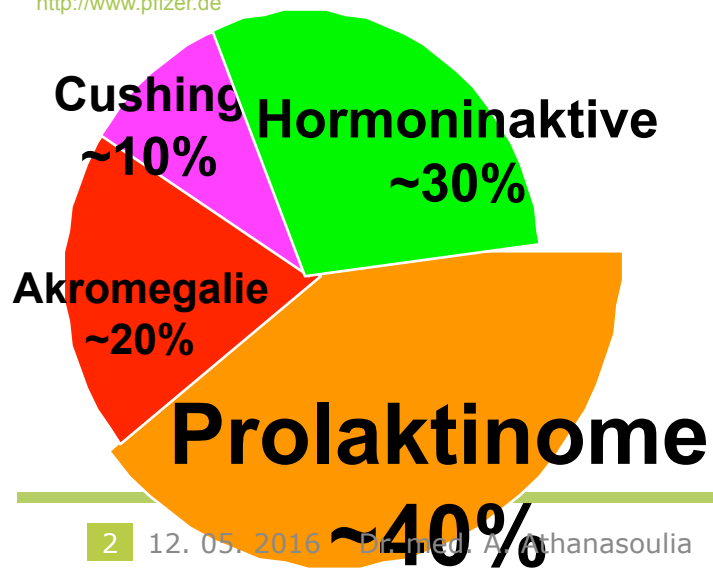
| Dr. med. Anastasia Athanasoulia



# PROLAKTINOM

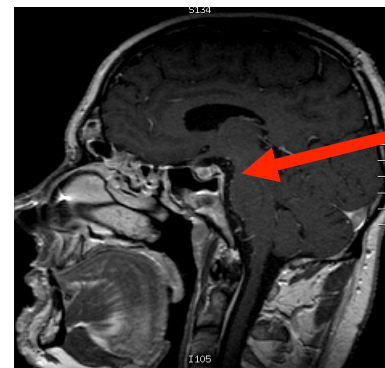


<http://www.pfizer.de>



**Makroprolaktinom**

**≥10 mm**



**Mikroprolaktinom**

**<10 mm**

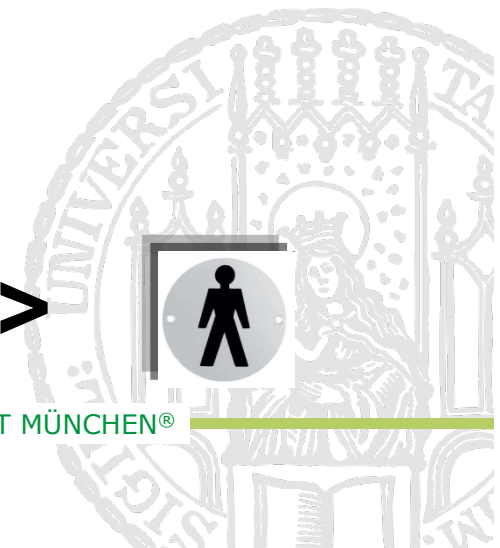


>



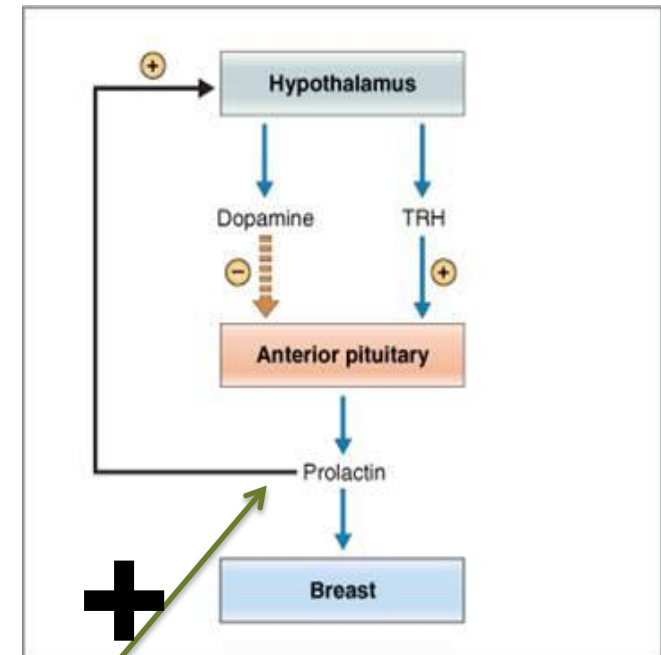
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

PROJEKTBURO



# ROLLE VON PROLAKTIN REGULATION

- Stimuliert das Wachstum der Brustdrüse im Verlauf der Schwangerschaft
- Stimuliert die Milchproduktion (Laktation) während der Stillzeit
- Unterdrückt den Eisprung
- Stresshormon?
- Stoffwechselformon ?



© Elsevier. Costanzo: Physiology 3E www.studentconsult.com

**Östrogene**

# PROLAKTINOM / HYPERPROLAKTINÄMIE: SYMPTOME



- Zyklusunregelmäßigkeiten
- Unfruchtbarkeit/unerfüllter Kinderwunsch
- Galaktorrhoe (Milchfluss) meistens bds.
- Libidoverlust



- Testosteronmangel (Hypogonadismus)
- Libidoverlust
- Potenzstörungen
- Unfruchtbarkeit



*Durch die raumfordernde Wirkung*

- Kopfschmerzen
- Gesichtsfeldeinschränkungen
- Hypophyseninsuffizienz



# LABOR-DIAGNOSTIK

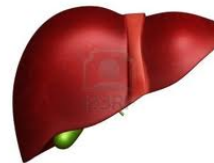
- Bestimmung von Prolaktin (*evtl. wiederholte Messungen*)
- Normbereich: 5-20ng/ml & 60-450mU/ml

Hyperprolaktinämie = Prolaktinom ???

NEIN !!!



- **Medikamentenanamnese** (Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihypertensiva, Hormonpräparate „Pille“, Antihistaminika, Opiate...)
- Ausschluss **Laborartefakte** (Makroprolaktinämie und Hook Effekt)
- Fehlerhafte **Abnahmesituation** (Streß, Brustberührung )
- **Schilddrüsenunterfunktion**
- **Leberzirrhose** und **Niereninsuffizienz**
- **Schwangerschaft**



## WEITERE DIAGNOSTIK

- Kernspintomographie (MRT) der Sellaregion
  - Hypophysenadenom?
  - Größe & Verhältnis zu umliegenden Strukturen?

Hypophysenadenom & Hyperprolaktinämie = Prolaktinom ???

**NEIN!**

Ausschluß einer **Begleithyperprolaktinämie** bei anderen großen Tumoren der Hypophyse oder oberhalb der Hypophyse

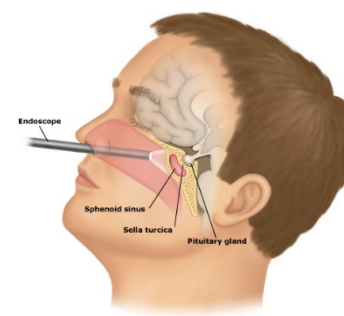
- Augenärztliche Untersuchung  
**Gesichtsfeldeinschränkungen?**
- Abklärung der anderen hypophysären Achsen  
**Hypophyseninsuffizienz?**



# THERAPIEZIELE

- Normalisierung des Prolaktinspiegels-Beseitigung des Hypogonadismus
- Tumorschrumpfung-Besserung von Gesichtsfeld und Kopfschmerzsymptomatik

- Medikamentöse Therapie
- Neurochirurgische Therapie (meistens transsphenoidal)
  - Bei fehlender Wirkung der medikamentösen Therapie (Resistenz)
  - Bei starken Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie
- Strahlentherapie
- Hormonsubstitution
  - Bei Hormonausfällen und Hypophyseninsuffizienz



# THERAPIE

- Medikamentöse Behandlung (meistens Therapie der ersten Wahl!)  
Dopaminagonisten (Prolaktinhemmern) -> auch bei Morbus Parkinson!

Bromocriptin (Kirim®, Pravidel®)

Lisurid (Dopergin®)

Cabergolin (Cabaseril®, Dostinex®)

Quinagolid (Norprolac®)

Temozolomid bei resistenten Prolaktinome

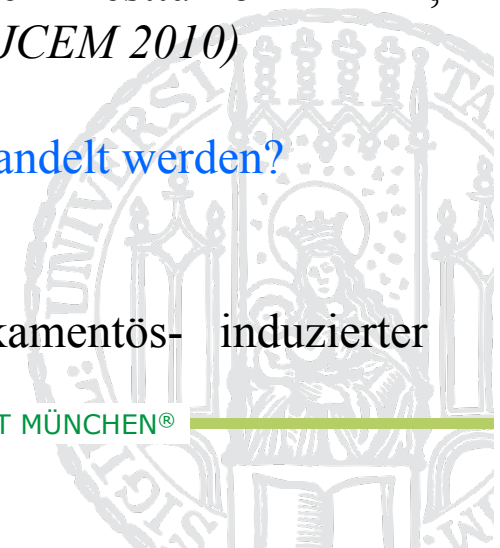
(20 Fälle, in 15/20 Tumorregress, Prolaktinsenkung und klinische Besserung -  
*Whitelaw et al., Clin Endocrinol 2012*)





# THERAPIE

- **Welches Medikament? Bromocriptin, Cabergolin, Quinagolid?**  
früher: Bromocriptin, Dopaminagonist der 1. Generation  
aktuell: Nach Empfehlung der Fachgesellschaft ist Cabergolin (Dopaminagonist der 2. Generation) besser wirksam und verträglich (*Melmed et al., JCEM 2011*)->  
**GOLDSTANDARD Therapie**
- **Wie muss das Medikament eingenommen werden?**  
Vor dem Schlafengehen zusammen mit den Mahlzeiten  
Anfangsdosis 0,5 mg Cabergolin pro Woche, verteilt auf wöchentlich eine oder zwei Gaben, Wochendosis sollte schrittweise erhöht werden
- **Bis wann? Muss ich lebenslang die Medikamente einnehmen?**  
Auslassversuch möglich bei Patienten mit normalem PRL, fehlendem Resttumor in MRT, die mind. 2 Jahren mit DA therapiert worden sind (*Dekkers et al., JCEM 2010*)
- **Müssen alle Patienten mit Hyperprolaktinämie medikamentös behandelt werden?**  
**Nein! z. B. keine Therapieindikation bei**
  - Frauen mit Mikroprolaktinomen in den Wechseljahren
  - Asymptomatischen Patienten mit Mikroprolaktinomen/mit medikamentös- induzierter Hyperprolaktinämie



# NEUESTE STUDIEN AUS DEM JAHR 2016

[Pituitary](#). 2016 May 2. [Epub ahead of print], [Shimon I](#)

**Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas.**

- Große Prolaktinome sind invasiv, sprechen aber gut auf die medikamentöse Therapie an
- Hohe Dosen von Cabergolin über längere Zeit notwendig
- Operation in manchen Fällen notwendig



## NEUESTE STUDIEN AUS DEM JAHR 2016

[Growth Horm IGF Res.](#) 2016 Apr 11;29:45-49. [Epub ahead of print]

**The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas.**

[Dogansen SC](#)<sup>1</sup>, [Selcukbiricik OS](#)<sup>2</sup>, [Bilir BE](#)<sup>3</sup>, [Yarman S](#)<sup>2</sup>.

[Ann Endocrinol \(Paris\).](#) 2016 Feb;77(1):37-42. Feb 10.

**High prevalence of autoimmune thyroid diseases in patients with prolactinomas: A cross-sectional retrospective study in a single tertiary referral centre.**

[Elenkova A](#)<sup>1</sup>, [Petrossians P](#)<sup>2</sup>, [Zacharieva S](#)<sup>3</sup>, [Beckers A](#)<sup>2</sup>.

### Fazit:

- Autoimmunthyreoiditis tritt häufiger bei Prolaktinopatienten auf
- Schilddrüsenautoantikörper sollten bei Diagnose des Prolaktinoms bestimmt werden
- Die Schilddrüsenhormonwerte sollten bei Diagnose und während der Therapie engmaschig kontrolliert werden



# PROLAKTINOM UND SCHWANGERSCHAFT

## ➤ Prolaktinom und geplante Schwangerschaft: was ist zu beachten?

Bei Kinderwunsch und Makroprolaktinom: Kernspintomographie und Gesichtsfelduntersuchung vor dem Eintritt einer Schwangerschaft

## ➤ Prolaktinom und Schwangerschaft: was ist zu beachten?

- Keine routinemäßige PRL-Messung während der Schwangerschaft
- Kernspintomographie nur bei Notfallindikation (z.B. bei Verschlechterung des Gesichtsfelds oder Zeichen einer Tumorvergrößerung) und ab Schwangerschaftsmitte



# PROLAKTINOM UND SCHWANGERSCHAFT

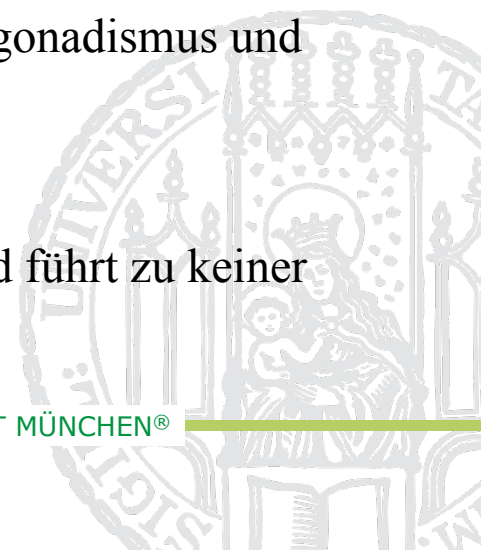
## ➤ Dopaminagonisten und Schwangerschaft: was ist zu beachten?

- Pausieren der Therapie nach Eintritt einer Schwangerschaft
- Bei invasiven Makroprolaktinomen oder bei Kontakt zur Sehnervenkreuzung Fortführung der Therapie
- Bromocriptin: Sicherheitsdaten > 6000 Schwangerschaften
- Cabergolin: Sicherheitsdaten > 900 Schwangerschaften -> **zuverlässige Therapieoption auch in der Schwangerschaft** (Colao et al., Clin Endo 2008)

[Ann Endocrinol \(Paris\)](#). 2016 Apr 26. [Maiter D](#)

**Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation.**

- Therapie mit Dopaminagonisten führt zu einer Beseitigung von Hypogonadismus und Infertilität in 90% der Fälle
- Abort- und Missbildungsrate nicht erhöht unter Cabergolin
- Nachbeobachtungszeit 12 Jahre
- Stillen stellt eine sichere Option für die Mutter und das Kind dar und führt zu keiner Tumorvergrößerung



# NEBENWIRKUNGEN VON DOPAMINAGONISTEN

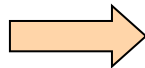
## “Klassische“ Nebenwirkungen

- Übelkeit, Erbrechen
- Schwindel, Müdigkeit
- Orthostatische Hypotonie



- Seltener unter Cabergolin

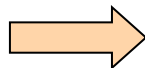
- Herzklappenfibrose



- Bei Patienten mit Morbus Parkinson die mit einer höheren Dosis behandelt werden
- Mild, nicht klinisch signifikant
- Herzultraschall zu Beginn und während der Therapie

## Zukunft?

- Depression (?)
- Libidosteigerung (?)
- Spielsucht (?)
- zwanghaftes Shopping (?)



- Bei Patienten mit Morbus Parkinson die mit einer höheren Dosis behandelt werden
- Häufigkeit bei Prolaktinompatienten unbekannt

DATEN AUS STUDIEN  
DURCHGEFÜHRT IM MAX-PLANCK-  
INSTITUT

ZUKUNFT?



# PROLAKTINOM : PATIENTENERFAHRUNGEN

Liebe [REDACTED]

ich kann dir nur sagen, dass ich genau das gleiche Problem habe: mein Mikroprolaktinom ist genau so groß wie deins und schon bevor es entdeckt wurde, hatte ich Depressionen und ebenso eine Angststörung. Das mit der Angststörung habe ich selber einigermaßen in den Griff bekommen. Ich weiß nicht, ob es zusammenhängen kann, habe aber auch schon oft von ähnlichen Fällen gelesen.

Alles Liebe, [REDACTED]

Hallo Ihr Lieben

Ihr könnt sicher sein, daß gewisse psychische Probleme, z.B. Stimmungsschwankungen, Angst etc.. von dem Prolaktinom kommen.

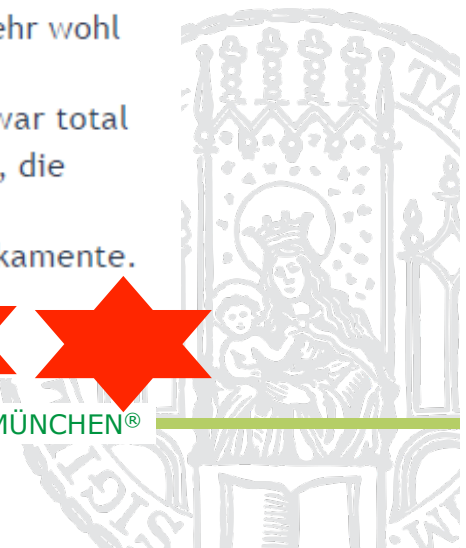
Ich habe ein Mikroprolaktinom und erkenne mich teilweise nicht mehr wieder. Ich bin auch nicht mehr so leistungsfähig. Ich habe viele Ängste entwickelt, bin müde und oft unausstehlich. Nach Rücksprache mit meinem Endokrinologen und Frauenarzt kommen diese Beschwerden sehr wohl von

der Hyperprolaktinämie. Bei mir war es ganz schlimm, als ich noch Dostinex nahm. Ich war total verändert und außerdem habe ich es auch nicht vertragen. Ich gehöre zu den Patienten, die diese Präparate nicht vertragen.

Im Augenblick nehme ich außer Bachblüten für die Stimmungsschwankungen keine Medikamente.

Diese Krankheit ist nicht besonders toll, manchmal könnte man verzweifeln!

NETZWERK





## Polymorphisms of the drug transporter gene *ABCB1* predict side effects of treatment with cabergoline in patients with PRL adenomas

A P Athanasoulia<sup>1,\*</sup>, C Sievers<sup>1,\*</sup>, M Ising<sup>2</sup>, A C Brockhaus<sup>3</sup>, A Yassouridis<sup>3</sup>, G K Stalla<sup>1,†</sup> and M Uhr<sup>4,†</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, Endocrinology and Clinical Chemistry and <sup>2</sup>Molecular Psychology, Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse 2-10, 80804 Munich, Germany, <sup>3</sup>Division of Biostatistics, Kraepelinstrasse 2-10, 80804 Munich, Germany and <sup>4</sup>Division of Pharmacokinetics and CSF Analysis, Kraepelinstrasse 2-10, 80804 Munich, Germany

Eine von uns durchgeführte Studie zeigte, dass bestimmte Erbgutvariationen eines Transporters in der Blut-Hirn-Schranke zur Entwicklung von manchen Nebenwirkungen unter Cabergolin prädisponieren. Daher bleibt es weiter zu forschen, ob auch diese Erbgutvariationen zu zentralen psychiatrischen Nebenwirkungen führen.



[Neuroendocrinology](#). 2012

Distinct dopaminergic personality patterns in patients with prolactinomas: a comparison with nonfunctioning pituitary adenoma patients and age- and gender-matched controls.

[Athanasoulia AP](#), [Ising M](#), [Pfister H](#), [Mantzoros CS](#), [Stalla GK](#), [Sievers C](#).

- Im Vergleich zu Gesunden, durchschnittlich zurückhaltender und weniger experimentierfreudig
- Mehr Zukunftssorgen, Pessimismus, Angst vor dem Ungewissen, Schüchternheit, Ermüdbarkeit und Schwäche

**+ Lebensqualität, Schlaf, Schmerz.....**



[Pituitary](#). 2014 Jun;17(3):240-5. doi: 10.1007/s11102-013-0496-y.

The effect of the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism on weight changes of dopaminergic treatment in prolactinomas.

[Athanasoulia AP](#), [Sievers C](#), [Uhr M](#), [Ising M](#), [Stalla GK](#), [Schneider HJ](#).

- Genetische Prädisposition für Gewichtsabnahme unter Cabergolin
- Bisher Test nicht kommerziell erhältlich



# THERAPIE - ZUKUNFT

- Neue therapeutische Möglichkeiten für aggressive Prolaktinome  
(Pasireotid, Temozolomid, andere?)
- Cabergolin als neues Medikament für Übergewicht?
- Individualisierte Therapie für psychische Probleme bei Prolaktinompatienten?



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Dr. med. Anastasia Athanasoulia  
[anastasia.athanasoulia@med.uni-muenchen.de](mailto:anastasia.athanasoulia@med.uni-muenchen.de)  
Medizinische Klinik IV  
Ziemssenstrasse 1  
80336 München



## ZUSAMMENFASSUNG

- Die Prolaktinome sind die häufigste Hypophysenadenome
- Die Symptome sind vielfältig
- Diagnose: Bestimmung von Prolaktin, Kernspintomographie & Ausschluss von anderen Ursachen
- Dopaminagonisten meist gut verträglich
- Cabergolin ist das Medikament der Wahl
- Bei >90% der Fälle ist eine medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten erfolgreich, Operation selten nötig

