



UPPSALA
UNIVERSITET

Prolaktinom, en av de vanligaste hypofystumörerna

Rebecca Holm

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Prolaktinom, en av de vanligaste hypofystumörerna

Rebecca Holm

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Hypofysen är en endokrin körtel som genom hormonerna den producerar styr vävnader och organ i vår kropp. Den är ungefär lika stor som en ärtä och placerad under hypotalamus i hjärnan. Av de registrerade patienterna med hypofystumörer världen över har cirka 40 procent prolaktinom. Prolaktinom är en av de hypofystumörer som är vanligast förekommande världen över och i Sverige drabbas ungefär 100 personer varje år av prolaktinom. I denna litteraturstudie vill jag ta reda på vad prolaktinom innebär mer i detalj och hur behandlingen ser ut. Det är mer än fyra gånger så vanligt att en kvinna har prolaktinom än en man. Prolaktinom leder till en överproduktion av prolaktin och detta kallas hyperprolaktinemi. Ju större adenom desto större är produktionen av prolaktin. Symtomen på prolaktinom och hyperprolaktinemi kan variera beroende på kön. Infertilitet, nedsatt libido och menstruationsstörningar är de vanligaste förekommande symtomen. Diagnos av prolaktinom ställs baserat på prolaktinvärdet i blodet. Patienten får lämna blodprov och om värdet är högre än gränsvärdet, cirka 150 µg/liter, utförs även en magnetisk resonanstomografi (MRT) för att fastställa om patienten har prolaktinom. Behandlingen består i första hand av läkemedel i form av en dopaminagonist som intas oralt. Denna behandling brukar ge bra resultat. I detta arbete beskrivs dopaminagonisterna bromokriptin, kabergolin, pergolid och kinagolid. Bromokriptin har varit det läkemedel som rekommenderats för behandling men numera är det allt fler som behandlas med kabergolin på grund av att det ger färre biverkningar.

Inledning

Hjärntumörer förekommer idag i ganska stor utsträckning. Varje år diagnostiseras omkring 1300 personer med hjärntumör i Sverige. Ungefär hälften av alla fall är cancertumörer (elakartade) och resten är adenom vilket innebär godartade tumörer (Malmström 2016). Att tumören sitter i hypofysen är relativt vanligt och i Sverige omfattar det ungefär 30 procent av alla hjärntumörer (Tjörnstrand *et al.* 2014). Nästan alla hypofystumörer är godartade. Det finns två olika typer av adenom, hormonutsöndrande och icke hormonutsöndrande. Dessa kallas för aktivt adenom respektive inaktivt adenom. De två typerna förekommer i nästan lika stor utsträckning, men det är lite vanligare med aktiva adenom. Bland hormonutsöndrande tumörer är de som utsöndrar prolaktin vanligast; dessa kallas för prolaktinom (Mehta & Lonser 2016). Ungefär 40 procent av alla hypofystumörer hos patienter världen över är just prolaktinom (Melmed *et al.* 2011).

Trots att prolaktinom är en av de vanligaste hypofysadenomen så är det en sjukdom som inte många känner till. Forskare vet inte heller säkert varför prolaktinom uppkommer men det finns studier som visar att det beror på en mutation i en hypofystamcell (Casanueva *et al.* 2006). Prolaktinom leder till en överproduktion av prolaktin på grund av att adenomet sitter i de prolaktinproducerande, laktotrofa delarna i hypofysen. Detta är en endokrin sjukdom och kallas hyperprolaktinemi som också kan orsakas av annat än prolaktinom som bland annat antidepressiva läkemedel, p-piller, antihistaminer och stress (Melmed *et al.* 2011). Prolaktin är involverat i många funktioner i kroppen. Dessa omfattar till exempel funktion hos könskörtlarna, amning, utveckling av bröst och hos däggdjur och andra vertebrater har det även en funktion i immunförsvaret. På grund av att prolaktin är inblandat i många processer ger det patienter med prolaktinom och hyperprolaktinemi ett flertal problem och symtom som

utebliven menstruation, infertilitet, huvudvärk och impotens. Man kan också ha problem med synen om adenomet trycker på synnerven som ligger i närheten av hypofysen.

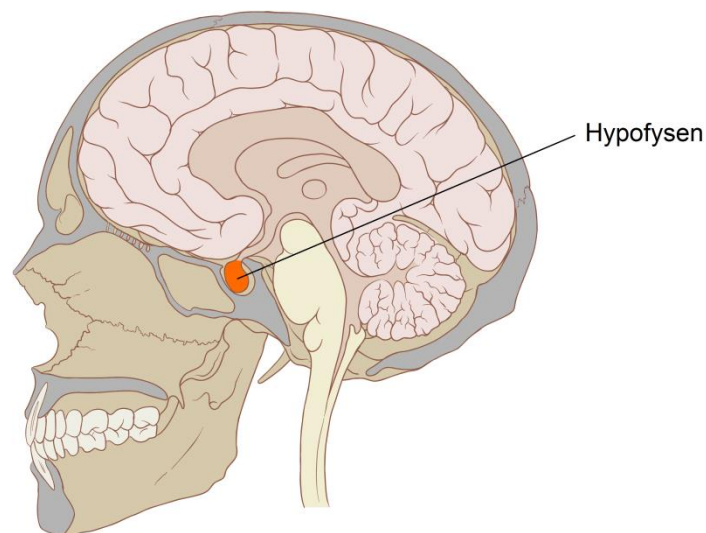
Adenomet kan antingen vara mikro- eller makroadenom; makroadenom är större än 1 cm och mikroadenom är under 1 cm. Storleken på adenomet är direkt kopplat till mängden prolaktin i kroppen. Ju större adenom desto större är produktionen av prolaktin (Klibanski 2010). Normalt ska prolaktinvärdet inte vara högre än 20 µg/liter serum hos män och 25 µg/liter serum hos kvinnor. Ett prolaktinvärde på 150 µg/liter eller högre innebär nästan alltid att personen har prolaktinom. (Webster *et al.* 1994, Casanueva *et al.* 2006).

Med den här litteraturstudien vill jag ta reda på vad prolaktinom och hyperprolaktinemi innebär mer i detalj. Både gammal och ny forskning finns om ämnet och det väcker många intressanta frågor. Hur påverkar prolaktinom en persons hälsa och hur fungerar det att leva med prolaktinom? Vilka behandlingar finns och hur ser prognosen ut för den drabbade? Kan man bli fri från symtomen och problemen som prolaktinom innebär?

Hypofysen och dess funktioner

Uppbyggnad

I hjärnan vid basen av skallen, under hypotalamus finns den lilla körteln hypofysen (figur 1). Den har en ärtformad struktur med de ungefärliga måtten 6-9 mm hög, 13 mm bred och 9 mm i diameter. Fem olika celltyper bygger upp hypofysen som utvecklas ur pluripotenta stamceller. Celltyperna är gonadotrofa, tyrotrofa, somatotrofa, kortikotrofa och laktotrofa celler. Hypofysen består av en främre lob (adenohypofysen) och neurohypofysen vilket är den bakre loben (Murray & Melmed 2006).



Figur 1. Genomsnitt av skallen som visar hypofysens placering [Lynch 2006] (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hypophyse.png>).

Funktioner

Direkt eller indirekt påverkas så gott som alla vävnader och organ av hormonerna som utsöndras av hypofysen. Även andra endokrina körtlar och deras målorgan styrs av hypofysen (Asa & Ezzat 2009). Adenohypofysen står för produktionen av sex olika hormoner och

neurohypofysen utsöndrar två hormoner som produceras i hypotalamus. Vasopressin och oxytocin är de två hormonerna som frisläpps från hypofysens baklob. De sex hormoner som framställs i adenohipofysen är adrenokortikotrop hormon (ACTH) som är ett binjurebarkstimulerande hormon, tillväxthormon (GH), luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) vilka båda är gonadotrofer, sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) och prolaktin (Murray & Melmed 2006).

Prolaktin

Prolaktin upptäcktes först hos kaniner för dess egenskaper att stimulera bröstutveckling och amning. Inte långt efter fastställdes också att prolaktin stimulerar kräv mjölkproduktionen hos duvor. De laktotrofa cellerna i adenohipofysen är de celler som främst producerar prolaktin. (Goffin *et al.* 2002). Epidermal tillväxtfaktor (EGF), östrogen, dopaminreceptorantagonister och sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) är hormoner som främjar prolaktinutsöndring och syntes (Melmed *et al.* 2011). Hypotalamus styr prolaktinutsöndringen från hypofysen genom hämmande hormoner (Goffin *et al.* 2002). Dopamin är den signalsubstansen som inhiberar produktionen av prolaktin. Det sker genom att dopamin binder till D2 dopaminreceptorer som finns hos de laktotrofa cellerna (Colao *et al.* 2000, Goffin *et al.* 2002). Typ D2 av dopaminreceptorer, som hör till de G-protein-kopplade receptorerna, är den typ som laktotrofa celler främst har (Colao *et al.* 2002). Prolaktin har många olika funktioner i kroppen men alla funktioner är inte kända. Både män och kvinnor har prolaktin. Hos kvinnor har det en roll vid mjölkutsöndring och graviditet. Det är inte fastställt vad prolaktin har för effekter men det är ett stresshormon och bidrar även till immunförsvarets funktion hos däggdjur och andra vertebrater. Prolaktin bidrar även till gulkroppens funktioner, dess bildning och könskörtelfunktion (Freeman *et al.* 2000, Murray & Melmed 2001, Casanueva *et al.* 2006).

Prolaktinom

Hur prolaktinom utvecklas vet forskare inte säkert. Det kan bero på en tidig mutation i genomet i en hypofysstamcell. Spridningen av den muterade cellen kan stimuleras av olika faktorer (Casanueva *et al.* 2006). Prolaktinutsöndrande adenom utvecklas från en cell som klonar sig (Herman *et al.* 1990). Signalvägen med kinaset "det mekaniska målet för rapamysin" (mTOR) styr utvecklingen av neurala stamceller, genuttryck, tillväxt, autofagi, homeostas, proteinsyntes och andra cellulära processer (Lipton & Sahin 2014). I en studie av Chen *et al.* (2016) kom forskarna fram till att om mTOR signaleringen aktiverades ökade förekomsten av prolaktinom hos möss och råttor. Vid försöken på råttor visades det att aktiveringen av mTOR sker via östrogen. De kunde påvisa att aktivering av mTOR leder till en kraftig uppreglering av genen hypofysära tumörtransformerande gen 1 (PTTG1) vilket i sin tur leder till prolaktinom. Tsc1 och Pten är tumörsuppressorgener och de är negativa reglerare av mTOR. Hos möss bildas det prolaktinom om Tsc1 eller Pten genen slås ut (Chen *et al.* 2016). Det är väldigt ovanligt att prolaktinom är ärftligt men det finns en variant av den ärftliga tumörtypen multipel endokrin neoplasi (MEN 1) som överproducerar prolaktin (Halperin Rabinovich *et al.* 2013).

Mikro-, makro- och jätteadenom

Om storleken på adenomet är mindre än 1 cm kallas det för ett mikroadenom. Har man mikroprolaktinom är prolaktinvärdet högre än normalt vilket innebär värden över 25 µg/liter serum hos kvinnor och 20 µg/liter serum hos män (Berinder *et al.* 2005). Ett adenom klassas som makroadenom om det är större än 1 cm och som jätteadenom om diametern är större än 4 cm. Det är inte ovanligt att makrotumörer tränger in i omkringliggande vävnad och att följsjukdomar på grund av prolaktinomet ger värre besvär än tumören i sig själv (Gruppetta

& Vassallo 2016). Vid makroadenom kan prolaktinvärdet bli så högt som 10 000 µg/liter serum men det är vanligast att värdet är kring 250 µg/liter serum vid diagnos (Klibanski 2010). Värdena är normalt ännu högre vid jätteprolaktinom, det är vanligare med synfel och de flesta som drabbas är män (Espinosa *et al.* 2016).

Förekomst

Frekvensen av alla registrerade prolaktinom är cirka 90 per 100 000 kvinnliga patienter och 20 per 100 000 manliga patienter (Melmed *et al.* 2011). Kvinnor i åldern 20-50 år är mest utsatta för prolaktinom (Colao *et al.* 1998, Halperin Rabinovich *et al.* 2013, Tjörnstrand *et al.* 2014). Män diagnostiseras ofta senare i livet och det är fler män som har makroprolaktinom (Raappana *et al.* 2010). Hos kvinnor är det vanligast med mikroadenom och hos män är 80 procent av prolaktinomen makroadenom. Det är ovanligt att barn har prolaktinom men det förekommer (Partington *et al.* 1994, Halperin Rabinovich *et al.* 2013). Förekomsten av prolaktinom varierar mellan länder i världen. Enligt en studie som genomfördes i Finland mellan åren 1992-2007 var den standardiserade förekomsten (standardised incidence rate = SRI) av prolaktinom 2,2 per 100 000 personer. Man studerade patienter med prolaktinom från de fyra nordligaste landskapen som var registrerade på Uleåborgs universitetssjukhus (Raappana *et al.* 2010). Detta SRI värde stämmer ganska bra överens med en studie utförd i Sverige där man undersökte förekomsten i Västra Götaland. Studien utgick från det Svenska Hypofysregistret och man fann att SRI var 1,6 per 100 000 personer. För kvinnor var värdet mer än dubbelt så högt som för män vilket alltså visar på en högre förekomst hos kvinnor än hos män (Tjörnstrand *et al.* 2014). Dock representerar denna siffra inte det verkliga antalet på grund av att det oftast är en endokrinolog som registrerar patienten i hypofysregistret. Prolaktinom kan behandlas av flera olika läkare, från gynekolog till endokrinolog. Därför finns inte alla fall i det Svenska Hypofysregistret. Hypofysregistret etablerades 2012 inom plattformen informationsnätverk för cancervården (INCA). Registret blev dock webbaserat redan 2001, innan dess bestod det av pappersblanketter och det startades upp 1991. Sedan 2009 klassas hypofysregistret som ett nationellt kvalitetsregister. Det är läkare som kan ladda upp information till databasen (Edén Engström *et al.* 2015). Eftersom det inte finns något krav på att registrera godartade tumörer kan det vara orsaken till att tidigare studier observerat lägre förekomst av prolaktinom. Dessa studier har utförts genom att utgå från registren och patienterna som är registrerade där. De följande två studierna har inte tagit fram ett SRI värde utan de har räknat procentuellt hur många som drabbas av prolaktinom och sedan multiplicerat det med 100 000. I Belgien genomfördes en studie där man kontaktade alla specialister och allmänläkare i tre skilda distrikt för att få tillgång till patienter med prolaktinom. Forskarna fann att 62,5 per 100 000 personer i populationen som studerades har prolaktinom (Daly *et al.* 2006). I Banbury i England undersöktes patienter på sexton olika vårdcentraler och man fann att 44,4 personer per 100 000 drabbas av prolaktinom av den studerade populationen (Fernandez *et al.* 2010). Räknas de två första studierna på samma sätt ger det att 37,7 per 100 000 personer drabbas av prolaktinom under studien i Finland och 11,7 per 100 000 personer vid studien i Sverige (Raappana *et al.* 2010, Tjörnstrand *et al.* 2014).

Symtom

Ett flertal symtom på hyperprolaktinemi och indirekt på prolaktinom finns och det innefattar huvudvärk, impotens, hypogonadism (ingen eller för låg produktion av könshormoner), galaktorré (bröstmjölksöndring utan amning eller graviditet), amenorré (utebliven menstruation), gynekomasti (förstoring av en mans bröst) och infertilitet (Mehta & Lonser 2016). Har man hyperprolaktinemi stör överproduktionen av prolaktin utsöndringen av hormonet gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) och inhiberar sekretion av FSH och LH. Hos både kvinnor och män leder detta till infertilitet och hypogonadism. Har man haft

hypogonadism en längre tid finns en risk för benskörhet (Edén Engström *et al.* 2015). Om adenomet är stort kan det orsaka tryck på närliggande områden vilket kan ge effekter som huvudvärk och synbortfall (på grund av tryck på synnerven) och även orsaka hypofysär underproduktion. Synbortfall kan vara av olika slag och innefattar bortfall i kanterna av synfältet, fläckvist synbortfall, synbortfall bestående av en kvadrat av synfältet och i sällsynta fall blindhet. (Casanueva *et al.* 2006, Halperin Rabinovich *et al.* 2013).

Symtomen hos kvinnor och män är lite olika. Kvinnor har oftast mikroprolaktinom och får symtomen galaktorré, amenorré och infertilitet på grund av utebliven ägglossning. Män som har hyperprolaktinemi har symtomen infertilitet, minskad sexlust och impotens. Makroprolaktinom förekommer ofta hos män och det kan bero på att symtomen är svåra att upptäcka och/eller känna igen. Hos barn som får prolaktinom innefattar symtomen galaktorré, primär amenorré och sen pubertet. Primär amenorré betyder att kvinnan aldrig har fått sin menstruation (Casanueva *et al.* 2006).

Diagnos

För att diagnostisera prolaktinom och hyperprolaktinemi tas först ett blodprov för att mäta prolaktinvärdet. Det är viktigt att patienten är lugn vid provtagningen. Normalt ska prolaktinhalten inte vara högre än 25 µg/L i blodserumet (Schlechte 2003). Blodprovet kan analyseras genom bland annat tvåsidigt radioimmunologisk analys (RIA) eller enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA). Dessa metoder ger oftast korrekta och snabba resultat. Vid väldigt hög koncentration av prolaktin i blodet kan analyserna dock visa fel med för låga värden jämfört med de egentliga värdena; detta kallas hook-effect (Schöfl *et al.* 2002). För att mäta prolaktinet krävs det att två olika typer av antikroppar binder till samma prolaktinmolekyl, vid hook-effect binder de till olika molekyler. För att få ett riktigt värde så späds provet ut 1:100 och testas igen. (Melmed *et al.* 2011).

Om prolaktinvärdet är för högt utesluter läkarna andra orsaker till hyperprolaktinemi som kan vara graviditet, hypotyreos (låg produktion av sköldkörtelhormon), amning, annan slags tumör i området kring eller i hypofysen, stress, njursvikt och olika mediciner som på ett eller annat sätt stör signalvägen av dopamin mellan hypotalamus och hypofysen. Exempel på mediciner som kan orsaka hyperprolaktinemi är t.ex. antihistaminer, östrogener (p-piller), antidepressiva, läkemedel för hög blodtryck, dopaminsyntes blockerare och dopaminreceptorblockerare (Melmed *et al.* 2011). Hittar man ingen orsak till det förhöjda prolaktinvärdet så genomförs en magnetisk resonanstomografi (MRT) för att se ett adenom i hypofysen. Undersökningen kan ske med och utan kontrast som sprutas in intravenöst (Schlechte 2003). Tiden till diagnos från att patienten märkt de första symtomen är alltifrån fem månader till 16 år och det är inte ovanligt att det tar omkring två år för att få en diagnos. (Daly *et al.* 2006, Espinosa *et al.* 2016).

Behandling av prolaktinom och hyperprolaktinemi

För att behandla prolaktinom använder man sig i första hand av dopaminagonister vilket det finns flera olika sorter av. En dopaminagonist stimulerar dopaminreceptorer. Dessa gör så att adenomet minskar och ofta försvinner det helt. Även symtom som uppkommer på grund av hyperprolaktinemi upphör med hjälp av dopaminagonister. I vissa fall, då adenomet är väldigt litet, krävs ingen behandling. Men om patienten har symtom som t.ex. infertilitet trots ett litet adenom behandlas symtomen med dopaminagonister. Förr användes pergolid och kinagolid för behandling men det är ovanligt idag. Bromokriptin är det billigaste alternativet och fungerar bra som behandling (Casanueva *et al.* 2006). Numera behandlas patienter med

bromokriptin eller kabergolin (Dogansen *et al.* 2016). För att minimera biverkningarna får patienten till en början en låg dos som stegvis höjs tills önskad effekt nås. Det är speciellt viktigt för patienter med makroprolaktinom att det inte bara är symtomen som behandlas hos patienterna. Att adenomet krymper av medicinen är viktigt eftersom det minskar de neurologiska komplikationerna som bland annat tryck på synnerven och huvudvärk (Klibanski 2010). Om adenomet efter minst tre år har minskat till minimal storlek kan läkaren beordra patienten att trappa ned dosen för att tillslut kunna avsluta medicineringen. Eftersom det är vanligt att tumören börjar växa igen utan medicinering (speciellt om patienten haft makroadenom) så måste nedtrappningen ske under kontinuerlig uppföljning (Casanueva *et al.* 2006). Operation som behandling för prolaktinom är ovanligt men förekommer hos patienter som inte svarar på medicin eller inte tål medicinerna (Schlechte 2003). Nedan beskrivs de olika behandlingarna som finns, både olika typer av dopaminagonister, operation och i sällsynta fall strålbehandling.

Sporsäcksvampsderivat

Dessa dopaminagonister framställs från sporsäcksvampar (släktet *Claviceps*) som växer på bland annat råg och vete. De är derivat från det tetracykliska ergolin skelettet. Ergolin är en kemisk förening som förekommer naturligt i sporsäcksvampar. Ergolin är uppbyggt av indol alkaloider vilka är kvävehaltiga aminer som innehåller den organiska föreningen indol. Både dopamin och derivaten från *Claviceps* är uppbyggda av aminer. Det finns många olika derivat från sporsäcksvampar som har olika verkningsmekanismer. Dessa fungerar för olika sjukdomar som bland annat Parkinsons sjukdom och hyperprolaktinemi (Mantegani *et al.* 1999). De derivat från sporsäcksvampar som finns för att bota hyperprolaktinemi och prolaktinom fungerar genom att när D2 dopaminreceptorerna stimuleras så minskar aktiviteten av adenylatcyklas. Det i sin tur minskar det intracellulära cykliska AMP (cAMP) i de överproducerande och normala prolaktinproducerande cellerna. Hämmandet av cAMP är ett viktigt steg i inhiberingen. Exakt hur dopamin hämmar prolaktinutsöndring är inte känt, men troligen så fungerar de olika dopaminagonisterna som är framställda från sporsäcksvampar på liknande sätt (Colao *et al.* 2002). Nedan beskrivs några derivat som fungerar för att bota hyperprolaktinemi och prolaktinom. (Mantegani *et al.* 1999).

Bromokriptin

Det första derivatet från släktet sporsäcksvampar som användes för att hämma prolaktin var 2-bromo-ergokriptin även kallat bromokriptin (Mantegani *et al.* 1999). Detta är ett semisyntetiskt derivat från peptiden α -ergokriptin som finns naturligt i sporsäcksvampar. Genom att brominera α -ergokriptin så framställs bromokriptin (Schiff 2006). Prolaktinutsöndringen från adenohipofysen hämmas genom att bromokriptin binder till dopaminreceptorer och fungerar som en dopaminagonist (Colman 2015). D2 dopaminreceptorer är de specifika receptorerna som bromokriptin binder till. Både post- och presynaptiska bindningsställen stimuleras vilket hindrar upptag av dopamin och stimulerar dopaminutsöndring (Schiff 2006).

Medicinen intas oralt i samband med mat och strax innan patienten går och lägger sig, detta för att minska biverkningar och undvika besvären som biverkningarna innebär. Första dosen är 0,625 mg och efter en vecka tas även 1,25 mg på morgonen. Dosen ökas veckovis med 1,25 mg tills en total dos på 5,0 mg/dag uppnås. Vanligtvis behövs en dosering av 5,0-7,0 mg bromokriptin om dagen för att återställa ett normalt prolaktinvärde (Schlechte 2003). Bromokriptin måste tas två eller tre gånger per dag på grund av att halveringstiden är kort (Webster *et al.* 1994).

Bromokriptin har använts för att behandla hyperprolaktinemi sedan 1975 och det finns många studier gjorda på hur det fungerar. Bromokriptin klassas som säkrare än kabergolin (beskrivet nedan) på grund av att det finns mer forskning bakom (Thorner *et al.* 1974, Lamberts & Quik 1991).

Kabergolin

Precis som bromokriptin är kabergolin en dopaminagonist och binder till dopaminreceptorer och minskar prolaktinutsöndringen (Klibanski 2010). Kabergolin intas oralt och behandlar störningar som uppkommer på grund av översekretion av prolaktin (Martin & McFerran 2014). Den fungerar effektivt för att återställa könskörtelfunktion och minska adenomet (Schlechte 2003). År 1996 blev kabergolin godkänt för användning i Sverige (Brounéus *et al.* 2007).

Effekten av kabergolin är direkt relaterat till dosen. Andreotti *et al.* (1995) beskriver att önskad effekt av kabergolin uppnås efter fyra och en halv timme vid dosen 1,5 mg, tre timmar med 1,0 mg kabergolin och efter 20 timmar om 0,5 mg intas. Hur länge kabergolin finns i tillräckligt hög nivå i kroppen för att bibehålla önskad effekt är också kopplat till hur stor dosen är. Ju högre dos desto längre bevaras den önskade effekten. I studien visades också att det tar ungefär 20 dygn, 19 dygn och 12 dygn innan en för låg halt av kabergolin uppmättes vid doserna 1,5 mg, 1,0 mg och 0,5 mg kabergolin (Andreotti *et al.* 1995). Den initiala dosen för kabergolin är 0,5 mg två gånger i veckan. Ser man inte önskad effekt så ökas dosen stegvis. När prolaktinvärdet har stabiliserats kan dosen sänkas gradvis för att erhålla så låg dos som möjligt men fortfarande bevara önskad effekt (Verhelst *et al.* 1999).

Resultatet från flera studier visar att kabergolin inte lika ofta ger biverkningar och fungerar bättre än bromokriptin. (Webster *et al.* 1994, Cannavo *et al.* 1999, Verhelst *et al.* 1999, Melmed *et al.* 2011). Kabergolin har en starkare bindingsaffinitet till dopaminreceptorer vilket kan vara anledningen till att den är effektivare än bromokriptin (Melmed *et al.* 2011).

Pergolid

Det syntetiska ergolinderivatet pergolid verkar som en agonist på både D1 och D2 dopaminreceptorer (Colao *et al.* 2002). Behandling av prolaktinemi med pergolid normalställer prolaktinvärdet och symtomen försvinner. En liten adenomminskning har också påvisats (Kendall-Taylor *et al.* 1982). Pergolid ska tas oralt i samband med måltid (Lamberts & Quik 1991). Den dagliga dosen för pergolid är mellan 25-75 µg och verkar optimalt vara 50 µg vid behandling av hyperprolaktinemi. En dos mellan 75-150 µg/dag krävs vid behandling av makroadenom. Pergolid är mindre effektivt när det gäller minskning av storlek på makroadenom. Det är vanligare att få blodkärlsvidgningar och sänkning av det undre (diastoliska) blodtrycket som biverkning om man äter pergolid jämfört med bromokriptin (Lamberts & Quik 1991). Det är godkänt som läkemedel för människor i vissa EU-länder men ej i Sverige (Brounéus *et al.* 2007).

Icke sporsäcksvampsderivat

Forskning för att hitta dopaminagonister med färre biverkningar och starkare effekt ledde fram till nya föreningar (Schultz *et al.* 2000).

Kinagolid

Fungerar på D2 receptorer som dopaminagonist. Intas oralt ihop med mat och dosen är från 10 till 450 µg per dag (Colao *et al.* 2002). I en studie bevisades det att kinagolid ger färre biverkningar än bromokriptin. Den fungerar lika effektivt för att bota hyperprolaktinemi och

för att minska adenom som bromokriptin. Dock så är den inte lika långvarande som kabergolin (Schultz *et al.* 2000). Kinagolid godkändes 1993 för användning i Sverige (Läkemedelsverket 2015).

Biverkningar av medicin

Biverkningar av dopaminagonister inkluderar yrsel, illamående, huvudvärk, trötthet eller svaghet, förstoppning och buksmärtor. Listan kan göras lång men dessa är de vanligaste förekommande biverkningarna. Kabergolin är den medicinen som ger minst biverkningar. (Webster *et al.* 1994, Cannavo *et al.* 1999, Verhelst *et al.* 1999, Melmed *et al.* 2011). Svåra biverkningar som påverkar patienten så pass mycket att vardagen inte fungerar, resulterar i att medicineringen måste avbrytas. Detta inträffar hos mer än 10 procent av de patienter som medicineras med bromokriptin. Eftersom medicinerings måste ske under flera år eller hela livet så behöver patienten få en annan dopaminagonist eller en annan behandling (Schultz *et al.* 2000). Det finns en något ökad risk för hjärtklaffsproblem vid behandling i flera år med främst kabergolin men även bromokriptin. Klaffarna stängs inte ordentligt och blod kan tryckas tillbaka åt fel håll. Detta beror på att kabergolin och bromokriptin binder till 5-HT_{2B} serotoninreceptorer som är vanligt förekommande i hjärtklaffarna. Bromokriptin binder svagare till serotoninreceptorerna än kabergolin. När dessa receptorer aktiveras gynnas en onormal förökning av fibroblaster i hjärtat. Det kan leda till läckage av tricuspidalklaffen (belägen mellan höger förmak och höger kammare) eller mitralisklaffen (sitter mellan vänster förmak och vänster kammare). En ekokardiografi, vilket är en ultraljudsundersökning av hjärtat, kan utföras för att säkerställa att hjärtklaffarna fungerar normalt (Boguszewski *et al.* 2011).

Operation

Om patienten är resistent mot dopaminagonister för behandling av prolaktinom eller om biverkningarna är för svåra kan prolaktinomet opereras bort. Det sker genom så kallad transsfenoidal kirurgi där man går in genom näsan (Casanueva *et al.* 2006). Mellan åren 1975-1978 var operation den vanligaste behandlingen för prolaktinom (Berinder *et al.* 2005). Operationen går till så att patientens huvud placeras upphöjt 20 grader och huvudet vrids något mot kirurgen. Detta underlättar insättning av endoskopet genom att näskorridoren rätas ut och trycket i skallen minskar. Sedan förs endoskopet in och man avlägsnar adenomet med kyrett och de delar man tar bort sugts ut med suginstrument (Akin *et al.* 2016).

Strålbehandling

Fungerar varken medicinerings eller operation kan patienten få strålbehandling. Det är väldigt ovanligt och ges genom extern strålbehandling eller genom en speciell strålkirurgi med en så kallad gammakniv (Berinder *et al.* 2005). Extern strålbehandling ger många biverkningar som skada på synnerven, ökad risk för en ny hjärntumör och stroke, hypofysär underproduktion och neurologiska skador (Casanueva *et al.* 2006). Strålkirurgi med gammakniv är trots namnet inte ett kirurgiskt ingrepp utan strålningen sker med utrustning utifrån. Innan behandling med gammakniven sker så lokaliserar adenomet med hjälp av datortomografi, även kallat skiktröntgen, för att strålningen ska kunna riktas in på adenomet. Narkos behövs endast i de fall som personen har svårt att ligga still eller är väldigt orolig. I de flesta fall krävs bara en behandling för att minska adenomet. Patienten kan normalt lämna sjukhuset igen direkt efter behandling. Det är dock viktigt att patienten följs upp efteråt. Komplikationer vid strålbehandlingen kan uppstå. Patienten kan uppleva försvagning av musklerna i ansiktet som går över efter en tid. Efter behandlingen kvarstår adenomet men det har krympt i storlek. Tumören kan börja växa igen om strålningsdosen varit för låg. Detta kan ske efter flera år utan att man upplevt några problem tidigare och då krävs ny strålbehandling eller annan

operationsteknik (Leksell 1983).

Graviditet och prolaktinom

När en kvinnlig patient börjar dopaminagonistbehandlas kan fertiliteten och ägglossningen återställas redan innan den första normala menses observerats. Det är därför viktigt att informera patienten om detta och föreslå preventivmedel om patienten inte önskar att bli gravid. Storleken på adenomet får inte vara för stort och prolaktinnivåerna måste vara normala när patienten börjar försöka att bli gravid. Annars kan tumören växa sig så stor under graviditeten, på grund av ökade prolaktinvärden, att den trycker på omkringliggande områden i hjärnan som till exempel synnerven och orsakar skada (Casanueva *et al.* 2006).

Dopaminagonister passerar genom placentan och in i blodet hos fostret. Därför är det viktigt att medicinen inte har negativa effekter på fostret. Studier på olika djurarter har utförts och man har inte kunnat påvisa embryotoxiska, teratogena eller mutagena egenskaper. Det finns även studier på människor där man inte kunnat påvisa någon ökad grad av missfall, avvikelser eller medfödda missbildningar på grund av bromokriptin eller kabergolin (Krupp & Monka 1987, Casanueva *et al.* 2006). En studie genomförd nyligen visar däremot att det är mer än dubbelt så vanligt med för tidig födsel och mycket vanligare med missfall om medicinering med dopaminagonister sker under graviditeten (Hurault-Delarue *et al.* 2014). Användandet av kinagolid och pergolid vid graviditet är begränsat och för få studier finns så det rekommenderas inte. Patienten ska sluta med medicineringen av kabergolin eller bromokriptin när graviditeten bekräftats av ett graviditetstest eller tidigare om menstruationen uteblivit. Om en kvinnlig patient vill skaffa barn ska hon genom hela graviditeten guidas av en endokrinolog. Detta för att hålla koll på att tumören inte växer för mycket under graviditeten. Prolaktinvärdet ökar normalt under en graviditet och hos en kvinna med prolaktinom som inte kan ta mediciner kan det ge komplikationer. Det rekommenderas att göra minst en synfältsundersökning under varje trimester om patienten har ett makroadenom. Om man hittar fel på synen eller andra symtom uppstår utförs en begränsad MRT utan kontrastlösning (Klibanski 2010). Risken för att adenomet växer vid makroprolaktinom är 20-30 procent men endast omkring 2 procent för kvinnor med mikroprolaktinom. I vissa fall kan medicinering med en dopaminagonist vara nödvändigt under graviditeten för att adenomet vuxit för mycket. Önskar kvinnan att amma sitt barn efter graviditeten kan inte medicinering sättas in eftersom det hämmar produktionen av bröstmjolk. Att amning har en växande påverkan på adenomet har inte påvisats (Casanueva *et al.* 2006).

Diskussion

På sent 70-tal var den vanligaste behandlingen av prolaktinom att man opererade bort adenomet (Berinder *et al.* 2005). Man hade då ännu inte upptäckt att dopaminagonister kunde användas för behandling av prolaktinom. Bromokriptin, som är den första dopaminagonisten som användes mot prolaktinom, kom 1975 men det tog några år innan det blev vanligare att man medicinerade patienterna istället för att operera. Numera opereras patienter bara om det inte går att behandla prolaktinomet på andra sätt. Det innebär alltid en risk vid operation och det undviker man om patienten svarar bra på behandling med någon dopaminagonist. Dopaminagonisterna används för att behandla symtomen som uppkommer av hyperprolaktinemi och för att minska och eliminera adenomet. Prolaktinom är oftast inte dödligt och kräver i en del fall inte behandling men om patienten till exempel är infertil är det viktigt att medicinera så att patienten blir fertil igen (Casanueva *et al.* 2006). I många fall medicinerar man patienten för att både minska adenomet och för att behandla andra problem som uppstår på grund av överproduktionen av prolaktin.

Forskare har hunnit genomföra flest studier med bromokriptin som behandling eftersom den dopaminagonisten har använts längst som läkemedel mot prolaktinom. Kinagolid började användas i mitten av 90-talet i Sverige och kabergolin blev godkänt först under sent 90-tal (Läkemedelsverket 2015, Brounéus *et al.* 2007). Eftersom dessa dopaminagonister utvecklades och blev godkända ungefär tjugo år efter bromokriptin så finns det färre studier gjorda på dessa läkemedel. Som en följd av detta anses det säkrast att behandla med bromokriptin och är första alternativet för behandling (Thorner *et al.* 1974, Lamberts & Quik 1991). Får patienten vid behandling med bromokriptin så pass kraftiga biverkningar att det påverkar vardagen är det vanligast att behandling sker med kabergolin istället (Webster *et al.* 1994). Forskare har ganska nyligen tagit fram kinagolid, som inte är ett sporsäcksvampsderivat och ger färre biverkningar än bromokriptin (Schultz *et al.* 2000). Kinagolid är dock inte lika effektivt som kabergolin vilket innebär att patienten måste ta mer kinagolid än kabergolin för att uppnå samma effekt. Alltså är kabergolin att föredra eftersom en lägre dos medicin ger mindre biverkningar. Pergolid används inte i Sverige. Enligt informationen som jag har hittat framstår pergolid som ett sämre alternativ till behandling och har man möjlighet att välja någon av de andra dopaminagonisterna bör detta göras i första hand. Det finns en större risk att få biverkningar som till exempel blodkärlsvidgningar av pergolid. Dessutom fungerar pergolid sämre för att minska makroadenom (Lamberts & Quik 1991). Sammanfattningsvis är bromokriptin mest testad men kabergolin ger färre biverkningar och det krävs en mindre dos kabergolin än de andra dopaminagonisterna. På grund av detta är bromokriptin eller kabergolin att föredra. Om patienten får väldigt kraftiga biverkningar av bromokriptin som stör patientens vardag är kabergolin ett bra alternativ för medicinering.

Om andra metoder misslyckats kan det vara aktuellt att strålbehandla patienten. Strålkirurgi med gammakniv är en precis och effektiv metod men det innebär alltid en större risk än vid behandling med läkemedel. Efter strålbehandling finns en risk för att adenomet börjar växa igen (Leksell 1983). Det är väldigt ovanligt att adenomet växer vid behandling med läkemedel. På grund av en mindre risk för komplikationer och eftersom det oftast fungerar bäst, behandlas patienter i första hand med medicin.

Att prolaktinom är en sjukdom som inte är allmänt känd kan bero på att symtomen inte märks utåt. Det är ingen som vet att man är sjuk om patienten själv inte berättar om det. Det är heller inte en så vanlig sjukdom. Det existerar dock ett mörkertal, alla fall av prolaktinom är inte registrerade i hypofysregistret. Det är alltså mer förekommande än vad som redovisas i registret. Symtomen kan vara svåra att upptäcka själv och detta leder ofta till att man har prolaktinom en tid innan man söker hjälp. Hos män är det vanligt att det tar många år innan prolaktinomet upptäcks och det kan även ta år innan diagnos ställs hos kvinnor (Daly *et al.* 2006, Espinosa *et al.* 2016). En av orsakerna till att det är många fler kvinnor än män som diagnostiseras kan vara att det är svårt att upptäcka prolaktinom hos män. Det kan vara så att många män med prolaktinom är odiagnostiserade och har prolaktinom utan att det har upptäckts. Även här kan det finnas ett mörkertal, när vi pratar om hur många män som har prolaktinom. Eftersom det kan dröja väldigt lång tid från att man fått symtom tills diagnos är ställd och behandling påbörjas så har prolaktinomet tid att växa sig stort. Om tiden till diagnos kan förkortas innebär det att adenomet hinner växa en kortare tid. Det innebär en minskad risk för komplikationer. När en person söker vård för prolaktinom är det inte ovanligt att hen skickas runt till flera olika läkare och att det tar lång tid till diagnos från första gången patienten upptäckte symtom. Detta är ett problem och det är viktigt att prolaktinomet upptäcks tidigt. Annars kan adenomet orsaka stora problem eftersom risken är stor att det trycker på omkringliggande delar i hjärnan. Det är också viktigt att patienten tas på allvar. Eftersom

symtomen är diffusa och svåra att koppla till just prolaktinom kan det hända att även läkare missar diagnosen eller tror att det är något annat. Ett sätt att undvika detta vore att ta blodprov från patienten i ett tidigare skede mot när det vanligen sker för att ta reda på om patienten har förhöjda prolaktinvärden. Det går smidigt och snabbt att ta blodprov och borde utan problem kunna utföras vid ett tidigare tillfälle i sjukdomsutredningen. Att det inte sker kan bero på en kostnadsfråga. Det vill säga man vill undvika kostnaden att ta blodprov från många patienter där orsaken oftast inte är prolaktinom eftersom prolaktinom inte är så vanligt förekommande. Symtomen som nedsatt libido och menstruationsrubbingar kan mer sannolikt bero på andra saker som då i första hand behandlas. Infertilitet är väldigt svårt att upptäcka och är ofta inget man söker hjälp för förrän man har problem med att få barn.

Förekomsten av prolaktinom i olika länder varierar ganska mycket. En teori för det är att de olika studierna utförts på olika sätt. Studien i Belgien fick högst antal prolaktinom och det kan vara för att de undersökte patienter hos alla allmänläkare och specialister i de tre distrikten. I studien i Sverige utgick man ifrån hypofysregistret och kan ha missat patienter med prolaktinom som inte finns med i registret. Även i studien utförd i England kan patienter med prolaktinom ha missats. Studien utfördes på vårdcentraler där allmänläkare jobbar och det kan saknas specialistläkare vilket innebär att patienter med prolaktinom kan ha skickats vidare. I Finland utfördes studien på patienter registrerade på Uleåborgs universitetssjukhus där det finns både allmänläkare och specialistläkare. Eftersom mikroprolaktinom i de flesta fall inte kräver specialistläkare kan patienter ha behandlats på ett annat sjukhus. De olika studierna hade också olika krav för vad som fick klassas som ett prolaktinom vilket kan ge stor skillnad i resultatet.

Forskare tror att prolaktinom uppkommer på grund av en mutation i genomet i hypofysens celler men vet inte exakt hur (Casanueva *et al.* 2006). Det är viktigt att forska vidare på detta så att man kan fastställa hur prolaktinom bildas. Om man hittar orsaken till att det bildas ett adenom i de laktotrofa cellerna så kan forskare ta fram mer direkta, effektiva mediciner och mediciner med färre biverkningar. I dagsläget är det inte ovanligt att patienter upplever biverkningar som påverkar vardagen negativt. Att ta fram läkemedel som ger färre biverkningar skulle bidra till en normalt fungerande vardag för patienten. Det är av stor vikt att forska vidare om hur prolaktinom uppkommer så att man kan förhindra att patienter går med oupptäckt prolaktinom i flera år. Om det upptäcks tidigt hinner inte adenomet växa sig lika stort vilket minskar komplikationer för patienten. Har man en bättre förståelse för hur prolaktinom uppkommer kan det leda till snabbare och bättre sätt att diagnostisera patienter med prolaktinom. Det finns många frågor som i dagsläget inte är besvarade vad gäller prolaktinom och hormonet prolaktin. Det finns utrymme för vidare forskning för att kartlägga vilken fullständig roll prolaktin har i kroppen och för att få bättre kunskap om prolaktinom.

Tack

Ett stort tack till Anna Engzell, Amalia Gren, Titus Carlsson, Maria Jönsson och Per Sjödin för hjälpsamma kommentarer och förslag på förbättringar på denna uppsats.

Referenser

- Akin S, Isikay I, Soylemezoglu F, Yucel T, Gurlek A, Berker M. 2016. Reasons and results of endoscopic surgery for prolactinomas: 142 surgical cases. *Acta Neurochirurgica* **158**: 933–942.
- Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontiroli AE. 1995. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **80**: 841–845.
- Asa SL, Ezzat S. 2009. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annual Review of Pathology* **4**: 97–126.
- Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting A-L. 2005. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clinical Endocrinology* **63**: 450–455.
- Boguszewski CL, Santos CMC dos, Sakamoto KS, Marini LC, Souza AM de, Azevedo M. 2011. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* **15**: 44–49.
- Brounéus F, Bergström K, Brandt C, Hambn C. 2007. Information från Läkemedelsverket. *Läkemedelsverket* **18**: 15.
- Cannavo S, Curto L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. 1999. Cabergoline: A first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *Journal of Endocrinological Investigation* **22**: 354–359.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JAH, Giustina A. 2006. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* **65**: 265–273.
- Chen R, Duan J, Li L, Ma Q, Sun Q, Ma J, Li C, Zhou X, Chen H, Jing Y, Zhao S, Wu X, Zhang H. 2016. mTOR promotes pituitary tumor development through activation of PTTG1. *Oncogene*, doi 10.1038/onc.2016.264.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. 2002. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **11**: 787–800.
- Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G. 1998. Prolactinomas in Children and Adolescents. Clinical Presentation and Long-Term Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **83**: 2777–2780.
- Colao A, Lombardi G, Annunziato L. 2000. Cabergoline. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **1**: 555–574.
- Colman AM. 2015. *A Dictionary of Psychology*, 4:e uppl. Oxford University Press
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. 2006. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91**: 4769–4775.
- Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S, Yarman S. 2016. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? *Pituitary* **19**: 303–310.
- Edén Engström B, Forsgren M, Gudjonsson O, Witt P. 2015. Regionalt vårdprogram för hypofystumörer. WWW-dokument 2015-01-: <http://www.cancercentrum.se/uppsala-orebro/cancerdiagnoser/hjarna-och-hypofys/hypofys/regionalt-varldprogram/>. Hämtad 2016-11-17.

- Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramirez C, Melgar V, Mercado M. 2016. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine* **52**: 652–659.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. 2010. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* **72**: 377–382.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews* **80**: 1523–1631.
- Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. 2002. Prolactin: The New Biology of an Old Hormone. *Annual Review of Physiology* **64**: 47–67.
- Gruppetta M, Vassallo J. 2016. Epidemiology and radiological geometric assessment of pituitary macroadenomas: population-based study. *Clinical Endocrinology* **85**: 223–231.
- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. 2013. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* **60**: 308–319.
- Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. 1990. Clonal origin of pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **71**: 1427–1433.
- Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Beau A-B, Lacroix I, Damase-Michel C. 2014. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **290**: 263–270.
- Kendall-Taylor P, Hall K, Johnston DG, Prescott RW. 1982. Reduction in size of prolactin-secreting tumours in men treated with pergolide. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)* **285**: 465–467.
- Klibanski A. 2010. Prolactinomas. *New England Journal of Medicine* **362**: 1219–1226.
- Krupp P, Monka C. 1987. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klinische Wochenschrift* **65**: 823–827.
- Lamberts SW, Quik RF. 1991. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **72**: 635–641.
- Leksell L. 1983. Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **46**: 797–803.
- Lipton JO, Sahin M. 2014. The Neurology of mTOR. *Neuron* **84**: 275–291.
- Läkemedelsverket. 2015. Norprolac 75 mikrogram tablett - Läkemedelsinformation - Läkemedelsverket / Medical Products Agency. WWW-dokument 2015-10-27: <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19931203000048>. Hämtad 2016-11-26.
- Malmström A. 2016. Hjärntumör. WWW-dokument 2016-11-09: <http://www.1177.se/Tema/Cancer/Cancerformer-och-fakta/Cancerformer/Hjarntumor/>. Hämtad 2016-11-17.
- Mantegani S, Brambilla E, Varasi M. 1999. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)* **54**: 288–296.
- Martin EA, McFerran TA (red). 2014. *A Dictionary of Nursing*, 6:e uppl. Oxford University Press
- Mehta GU, Lonser RR. 2016. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-Oncology*, doi 10.1093/neuonc/nov130.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. 2011. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **96**:

273–288.

- Murray RD, Melmed S. 2001. The Pituitary. eLS
- Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW. 1994. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Journal of Neurosurgery* **80**: 209–216.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. 2010. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**: 4268–4275.
- Schiff PL. 2006. Ergot and Its Alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education* **70**:
- Schlechte JA. 2003. Clinical practice. Prolactinoma. *The New England Journal of Medicine* **349**: 2035–2041.
- Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, Samaan N, Leavens M, Gagel RF. 2000. Quinagolide in the Management of Prolactinoma. *Pituitary* **3**: 239–249.
- Schöfl C, Schöfl-Siegert B, Karstens JH, Bremer M, Lenarz T, Cuarezma JSF, Samii M, von zur Mühlen A, Brabant G. 2002. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. *Pituitary* **5**: 261–265.
- Thorner MO, McNeilly AS, Hagan C, Besser GM. 1974. Long-term Treatment of Galactorrhoea and Hypogonadism with Bromocriptine. *British Medical Journal* **2**: 419.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Nyström HF. 2014. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *European Journal of Endocrinology* **171**: 519–526.
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. 1999. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **84**: 2518–2522.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail I, Scanlon M. 1994. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. *New England Journal of Medicine* **331**: 904–909.

[Prolaktinom, en av de vanligaste hypofystumörerna]: etisk bilaga

Rebecca Holm

Självständigt arbete i biologi 2016

Finns det tillräckliga skäl för att motivera djurförsök vid studier rörande prolaktinom?

I dagsläget finns mediciner som ger bra behandling mot symtomen som yttrar sig vid prolaktinom och den medföljande endokrina sjukdomen hyperprolaktinemi. I flera fall försvinner också adenomet tack vare medicinering med dopaminagonister. Det är dock vanligt med biverkningar som beror på de olika dopaminagonisterna. Forskare försöker komma fram till nya mediciner med mindre biverkningar genom att ta reda på exakt hur prolaktinom uppstår. Djurförsök utförs på både råttor och möss med målet att bestämma hur prolaktinom uppkommer.

Är detta goda syfte tillräckligt starkt för att motivera att studier utförs på djur? Det finns argument som talar både för och emot. Å ena sidan är det fel att utföra djurförsök. Djur har sitt eget värde och det är inte rätt att vi människor utnyttjar djur och natur för vår egen vinning. Vi borde skydda djuren som inte själva kan försvara sig eller uttrycka sitt ogillande med ord.

Samtidigt är det viktigt att patienter får bästa möjliga vård och de har rätt till ett så normalt liv som möjligt trots att de har en sjukdom. De mediciner som finns idag är utvecklade genom djurförsök och hade kanske inte existerat om det inte vore möjligt att utföra djurförsök. Om forskare även lyckas fastställa vad som orsakar prolaktinom och hur det bildas så kan mer specifika mediciner utvecklas. Det kan innebära mediciner med lindrigare biverkningar som ger patienten ett bättre vardagligt liv.

Att forskning i första hand ska ske med andra tillvägagångssätt än djurförsök är något som jag tycker bör vara självklart och starkt bör främjas. I det här fallet anser jag prolaktinom är så pass allvarligt att djurförsök kan motiveras. Där det krävs experiment på djur är det viktigt att de regelverk som finns efterföljs. Forskaren måste även göra en korrekt avvägning så att de studier som inte behöver utföras på djur genomförs på annat sätt, till exempel genom att använda cellkulturer för experimentet.

Forskningsetik

I mitt arbete har jag använt mig av artiklar från Web of Science, PubMed och andra likställda databaser. De flesta studier är tryckta i tidskrifter som är inriktade på medicin eller endokrinologi vilket innefattar mitt ämne. Därför har jag bedömt artiklarna som tillförlitliga men även lagt vikt på källkritik när jag har gått igenom materialet som jag har sökt fram. För att göra det tydligt när mina egna åsikter har uttryckts har jag genom hela texten refererat till ursprunget när jag har återberättat resultat, argument och slutsatser som forskare har publicerat.