



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Prolactinomas : clinical studies**

Kars, M.

### **Citation**

Kars, M. (2008, September 10). *Prolactinomas : clinical studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13092>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13092>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# Chapter 8

SAMENVATTING





## SAMENVATTING

Prolactinomen zijn hypofyse adenomen met een autonome produktie van prolactine, uitgaande van lactotrope cellen. De hypofyse is een klein orgaan, dat zich onderaan de hersenen bevindt, en vele soorten hormonen aanmaakt en afgeeft. Prolactine wordt normaliter aan het einde van en na de zwangerschap in grote hoeveelheden gemaakt om na de zwangerschap de borstvoeding op gang te laten komen. Mannen maken ook prolactine, maar de functie van prolactine bij hen is niet helemaal duidelijk. Hyperprolactinemie (*i.e.* een te hoog prolactine gehalte) veroorzaakt symptomen of verschijnselen zoals infertiliteit, menstruatiestoornissen, verminderd libido, of melkuitvloed uit de borsten. Daarnaast kunnen ook verschijnselen ontstaan ten gevolge van de massawerking van het adenoom, zoals gezichtsvelddefecten en verminderde produktie van hormonen door de hypofyse. Prolactinomen worden ingedeeld naar grootte: een microprolactinoom is kleiner dan 1 cm in doorsnede, een macroprolactinoom is groter dan of gelijk aan 1 cm in doorsnede, en een "giant" prolactinoom is groter dan 4 cm in doorsnede. De behandeling van een prolactinoom is gericht op normalisering van het prolactine gehalte en afname van de grootte van het adenoom in de hypofyse. Dit betekent langdurige controle en follow-up. Voorts hebben patiënten met een prolactinoom veel klachten op grond van een verminderde kwaliteit van leven, met name ten gevolge van angst en depressieve gevoelens.

Dopamine agonisten zijn sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw de eerste keus in de behandeling van prolactinoom. Dopamine agonisten, en met name cabergoline, hebben bewezen effectief te zijn in het normaliseren van het prolactine gehalte en afname van de grootte van het adenoom. Echter, onlangs bleek dat de aan ergotamine verwante dopamine agonist cabergoline geassocieerd is met het ontstaan van hartklepafwijkingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Derhalve zijn er vragen gerezen over de veiligheid van dit effectieve geneesmiddel.

In dit proefschrift worden diverse aspecten van de behandeling en lange termijn follow-up van patiënten met prolactinomen belicht.

Lange termijn uitkomsten van patiënten met macroprolactinoom, die in eerste instantie behandeld zijn met dopamine agonisten

De behandeling van macroprolactinomen bestaat primair uit dopamine agonisten, welke de prolactine secretie remmen en tumorgrootte verkleinen (1-13). Intolerantie, met klachten zoals misselijkheid en orthostatische hypotensie, belemmeren bij sommige patiënten de voortzetting van de behandeling met dopamine agonisten. Derhalve zijn andere behandelmodaliteiten nodig, zoals transspheoidale chirurgie en/of radiotherapie. De korte termijn biochemische en radiologische response van micro- en macroprolactinomen op dopamine agonisten is uitvoerig gedocumenteerd (1-13). Opmerkelijk genoeg zijn er slechts 4 studies, die de lange termijn uitkomsten van de behandeling met dopamine agonisten in patiënten met macroprolactinomen hebben gerapporteerd (14-17). Echter, deze studies zijn incompleet betreffende



diverse uitkomsten, zoals hypofyse uitval, radiologische recidief, biochemische remissie, en omvatten slechts kleine aantallen patiënten. Er zijn derhalve nog diverse onduidelijkheden met betrekking tot de lange termijn uitkomsten van medicamenteuze behandeling van patiënten met macroprolactinoom, die primair behandeld zijn met dopamine agonisten. In **hoofdstuk 2** worden de lange termijn uitkomsten van endocriene en radiologische parameters beschreven van patiënten initieel behandeld met dopamine agonisten voor een macroprolactinoom.

Tweeënzeventig opeenvolgende mannen en vrouwen met een macroprolactinoom werden in eerste instantie behandeld met dopamine agonisten. Bij 65% van deze patiënten waren dopamine agonisten alleen afdoende om de hyperprolactinemie en het hypofyse adenoom te behandelen. Aanvullende behandeling in de vorm van transssphenoidale chirurgie was nodig bij 35% van de patiënten. Dopamine resistentie en intolerantie waren de voornaamste redenen om te opereren. Postoperatieve radiotherapie was nodig bij 18% van de patiënten. Normalisatie van het prolactine gehalte ontstond uiteindelijk bij 85% van de patiënten, hoewel volledige biochemische remissie (*i.e.* normaal prolactine gehalte na het staken van de dopamine agonisten) slechts bestond bij 22% van alle patiënten na langdurige follow-up, en slechts bij 33% van de patiënten die naast de dopamine agonisten tevens behandeld zijn met transssphenoidale chirurgie en/of radiotherapie. Hypofyse uitval trad op bij 39% van alle patiënten. Additionele behandelingen deed het percentage hypofyse uitval oplopen van 21% bij patiënten die enkel behandeld werden met dopamine agonisten, tot 67% bij patiënten die behandeld waren met transssphenoidale chirurgie, en tot 77% bij patiënten die tevens behandeld waren met postoperatieve radiotherapie. Radiologische beeldvorming liet tumor groei zien bij 7% van de patiënten, terwijl een recidief van het adenoom bij 4% van de patiënten optrad. Bij 57% van de patiënten trad een afname van het adenoom op.

Deze studie bevestigt de effectiviteit van dopamine agonisten bij macroprolactinomen wat betreft de controle van de hyperprolactinemie en tumorgrootte op korte termijn van vorige studies (14-19). Hamilton *et al.* rapporteerde remissie bij 27% van de 45 patiënten met een macroprolactinoom behandeld met chirurgie in verband met resistentie voor dopamine agonisten (18). Losa *et al.* documenteerde remissie bij ~45% van 61 patiënten met een macroprolactinoom behandeld met chirurgie (19). In diverse andere studies was chirurgische behandeling nodig bij 14-38% van de patiënten wegens falen van of resistentie voor dopamine agonisten (14-17), met een remissie van 8%, gerapporteerd door slechts 1 studie (14). Berinder *et al.* en Wu *et al.* presenteerden data betreffende aanvullende behandeling met radiotherapie, welke in respectievelijk 14 en 50% van de patiënten nodig was (16;17). Hieruit blijkt al dat een relevant deel van de patiënten met een macroprolactinoom aanvullende behandeling nodig heeft.

Lange termijn data betreffende hypofyse uitval na diverse behandelmodaliteiten zijn schaars. Enkel Chattopadhyay en zijn collega's hebben de resultaten na behandeling met bromocriptine bij alle patiënten en chirurgie in eenderde van de patiënten beschreven (15). Zij vonden dat 55% van de 29 patiënten met een macroprolactinomen uitval van een van de hypofyse assen had na 2,6 jaar follow-up. Het optreden van een recidief adenoom trad slechts

zelden op. Bij 14 patiënten behandeld met bromocriptine en/of chirurgie en aanvullende radiotherapie voor een "giant" prolactinoom kreeg geen van de patiënten een recidief tijdens een mediane follow-up duur van 9 jaar (17).

Onze studie heeft enkele beperkingen welke inherent zijn aan de retrospectieve opzet van de studie. In de initiële fase van de studie periode was slechts bromocriptine beschikbaar als enige dopamine agonist voor de behandeling van prolactinomen. Bromocriptine heeft, echter, vergeleken met bijvoorbeeld cabergoline, enkele nadelen, zoals een korte halfwaardetijd waardoor het meerdere keren per dag dient te worden ingenomen, en het frequente optreden van bijwerkingen. De therapietrouw van patiënten behandeld met bromocriptine is dientengevolge minder ten opzichte van patiënten behandeld met cabergoline. Dit kan leiden tot recidief van de hyperprolactinemie na het (vroegtijdig) staken van bromocriptine, en maakt aanvullende behandeling met bijvoorbeeld transssphenoidale chirurgie noodzakelijk. Het is zeer waarschijnlijk dat de resultaten beter zouden zijn geweest als alle patiënten behandeld waren geweest met cabergoline, wat effectiever is en minder bijwerkingen geeft (5;6;20). Echter, ook cabergoline gaat gepaard met optreden van falen van de behandeling van macroprolactinomen. Dit treedt op bij ongeveer 10-20% van de patiënten (21;22). Alhoewel niet alle patiënten cabergoline gebruikten, blijft de huidige studie een unieke beschrijving van de lange termijn follow-up van patiënten met een macroprolactinoom initieel behandeld met dopamine agonisten, en van de effecten op lange termijn op endocriene en radiologische uitkomstmaten.

Binnen de afdeling Endocrinologie van het Leiden Universitair Medisch Centrum zijn alle patiënten met een hypofyse adenoom geanalyseerd wat betreft de lange termijn follow-up na diverse soorten behandelingen (23;24). Een overzicht van de gegevens in deze studies, betreffende patiënten met acromegalie, ziekte van Cushing, en niet-functionerend hypofyse adenomen, en van de huidige studie over macroprolactinomen wordt gegeven in tabel 1. Patiënten gediagnosticeerd met acromegalie, ziekte van Cushing, of niet-functionerend hypofyse adenomen werden allen primair behandeld middels transssphenoidale chirurgie. Postoperatieve radiotherapie werd toegepast om recidieven te voorkomen, persisterende ziekte te behandelen, of om recidieven te behandelen. Primair medicamenteuze behandeling met somatostatine analogen kan tegenwoordig overwogen worden in de behandeling van patiënten met acromegalie, en is succesvol bij ongeveer 60% van de patiënten (25). Patiënten met een prolactinoom worden, in tegenstelling tot patiënten met andere hypofyse adenomen, primair behandeld met dopamine agonisten. Behandeling middels transssphenoidale chirurgie en postoperatieve radiotherapie worden gereserveerd als respectievelijk secundaire en tertiaire behandelingsstrategieën. Er zijn indrukwekkende en belangrijke verschillen in endocriene en radiologische uitkomsten op de lange termijn tussen de verschillende hypofyse adenomen. Patiënten met een niet-functionerend hypofyse adenoom hebben vaker hypofyse uitval (93%) vergeleken met patiënten met acromegalie (32%), terwijl ongeveer een gelijke proportie van de patiënten bestraald is geweest (respectievelijk 36 en 34%). Dit zou verklaard kunnen

Tabel 1. Lange termijn follow-up van verschillende hypofyse adenomen na behandeling met diverse modaliteiten in een centrum

	<b>Acromegalie</b>	<b>Ziekte van Cushing</b>	<b>Niet-functionerend macroadenoom</b>	<b>Macroprolactinoom</b>
Aantal patiënten	164	74	174	72
Studie periode	1977-2002	1977-2005	1977-2005	1980-2004
M/V, No.	91/73	18/56	98/76	33/39
Leeftijd*, jr	47	39	55	39
Follow-up duur, jr	12	13	9	10
<b>Behandeling</b>				
Medicatie†, %	13	-	-	100
Chirurgie, %	100	100	100	35
Radiotherapie, %	34	19	36	18
<b>Uitkomst</b>				
Hypofyse uitval, %	32	44	93	39
Recidief, %	9	16	16	4
Remissie, %	88	93	84	22
SMR	1.33	2.39	1.24	niet beschikbaar

Data zijn uitgedrukt als gemiddelde, tenzij anders vermeld. Definitie van hypofyse uitval: uitval van 1 of meer as. Definitie van recidief: biochemisch recidief met stijging van het groeihormoon boven 2,5 µg/L (5 mU/L) in patiënten met acromegalie; biochemisch recidief van hypercortisolisme in patiënten met ziekte van Cushing (*i.e.* onvoldoende suppressie van plasma cortisol na 1 mg orale dexamethason (cortisol > 100 nmol/L de volgende ochtend) en/of abnormale 24-uurs urine vrije cortisol excretie in twee opeenvolgende monsters); radiologisch recidief met het ontstaan van een tumor massa in de afwezigheid van tumor massa op een voorafgaande MRI in patiënten met niet-functionerend macroadenoom en macroprolactinoom. Definitie van remissie: groeihormoon waarde < 2,5 µg/L in patiënten met acromegalie; normale suppressie na 1 mg orale dexamethason (cortisol < 100 nmol/L de volgende ochtend) en normale 24-uurs urine vrije cortisol excretie in twee opeenvolgende monsters in patiënten met de ziekte van Cushing; afwezigheid van recidief in niet-functionerend macroadenoom; normale prolactine waarden na staken van dopamine agonist in macroprolactinomen. M, man; V, vrouw; jr, jaar; SMR, standardized mortality ratio. \* Gemiddelde leeftijd tijdens operatie bij patiënten met acromegalie, ziekte van Cushing, en niet-functionerende macroadenomen; gemiddelde leeftijd bij diagnose bij patiënten met macroprolactinomen.

† Medicatie: behandeling met octreotide bij patiënten met acromegalie; behandeling met dopamine agonisten bij patiënten met macroprolactinomen.

Referenties: (23;24)

worden door de pre-operatieve tumor grootte. Patiënten met een niet-functionerend hypofyse adenoom hadden in 30% van de gevallen een invasief macroadenoom, terwijl slechts 21% van de patiënten met acromegalie een invasief macroadenoom had. Bij 85% van de patiënten met de ziekte van Cushing was er sprake van een microadenoom, waarbij slechts bij 44% van de patiënten uitval van de hypofyse assen optrad. Een andere verklaring zou gelegen kunnen zijn in de hoeveelheid patiënten die hypofyse uitval hadden voor de behandeling: bij 85% van de patiënten met een niet-functionerend hypofyse adenoom, vergeleken met respectievelijk 3% en 6% bij patiënten met acromegalie of macroprolactinoom.

Een andere opmerkelijke uitkomst is het verschil in remissie tussen de diverse hypofyse adenomen. Patiënten met acromegalie, ziekte van Cushing, of een niet-functionerend hypofyse adenoom hebben allen een vergelijkbare uitkomst wat betreft remissie, gelegen tussen de 84 en 93% na behandeling met diverse modaliteiten. Echter, bij patiënten met een macroprolactinoom wordt na langdurige follow-up een remissie (*i.e.* normaal prolactine gehalte na staken van dopamine agonisten) bij slechts 22% van de patiënten bereikt, waarbij overigens wel 85% van de patiënten een normaal prolactine gehalte heeft tijdens langdurige follow-up met of zonder dopamine agonisten. Blijkbaar zijn patiënten met macroprolactinomen initieel behandeld met dopamine agonisten niet vergelijkbaar met patiënten met andere hypofyse adenomen wat betreft remissie. De lange termijn gevolgen van behandeling van macroprolactinomen zijn dientengevolge beduidend slechter dan die van de andere hypofyse adenomen. Dit wordt onvoldoende gerealiseerd door de meeste artsen die macroprolactinomen behandelen.

**Klinische implicaties.** Dopamine agonisten zijn eerste keus van behandeling van macroprolactinomen, resulterend in normalisering van het prolactine gehalte bij 85%, verkleining van de tumor bij 57%, en remissie bij slechts 22% van de patiënten op de lange termijn. Additionele behandeling met transssphenoidale chirurgie blijft nodig voor patiënten met resistentie of intolerantie voor dopamine agonisten. Gezien de hoge prevalentie van het optreden van hypofyse uitval na radiotherapie, dient deze behandeling zeer zorgvuldig te worden overwogen, en is voornamelijk geïndiceerd voor de behandeling van tumor massa, dan voor het bereiken van daling van het prolactine gehalte.

Prevalentie van hartklepafwijkingen bij patiënten die vanwege een prolactinoom behandeld zijn met dopamine agonisten

De aan ergotamine verwante dopamine agonisten cabergoline en pergolide zijn potente agonisten van de 5-HT<sub>2b</sub>-receptoren met een hoge bindingsaffiniteit voor deze serotonine receptoren, vergeleken met bromocriptine en lisuride. Stimulatie van de 5-HT<sub>2b</sub>-receptoren, welke in hoge mate aanwezig zijn op hartkleppen, activeert de mitogenese van fibroblasten, leidend tot fibrose en verdikking van hartkleppen. Uiteindelijk leidt dit tot ernstige klep regurgitatie met de noodzaak tot operatieve klepvervanging. Diverse studies hebben een verhoogde prevalentie van klinisch relevante klep regurgitatie tijdens of na de behandeling met cabergoline of pergolide bij patiënten met ziekte van Parkinson laten zien (26-32). De afwijkingen aan de hartkleppen bij deze patiënten komen overeen met de afwijkingen gezien bij patiënten behandeld met vermagerings- of anti-migraine medicatie, en patiënten met het serotonine secernerende carcinoid syndroom (33-37). Echter, er zijn geen gegevens bekend betreffende het gebruik van cabergoline in patiënten behandeld voor prolactinoom. Cabergoline is bij de behandeling voor prolactinoom lager gedoseerd vergeleken met de behandeling voor ziekte van Parkinson, maar wordt wel veel langer voorgeschreven bij prolactinomen. Voorts verschillen patiënten behandeld voor een prolactinoom van patiënten behandeld voor de ziekte van Parkinson wat betreft de verdeling van geslacht en leeftijd. Er is dus onduidelijkheid over de

veiligheid van cabergoline bij de behandeling van prolactinoom, en opheldering is derhalve zeer gewenst.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de uitkomsten van echocardiografische evaluatie van de hartkleppen bij 78 patiënten, die langdurig met dopamine agonisten worden behandeld voor een prolactinoom. Middels dit onderzoek hebben we de prevalentie van klep regurgitatie en de klepmorfologie vastgesteld. We hebben deze uitkomsten vergeleken met 78 controle personen, overeenkomend wat betreft leeftijd, geslacht, lichaamsoppervlakte, en systolische functie van de linker ventrikel. De data van deze controle personen zijn afkomstig uit een database met echografie gegevens. De patiënten behandeld voor een prolactinoom konden worden verdeeld in twee groepen: 47 patiënten die cabergoline gebruikte (gemiddelde duur 5,2 jaar, gemiddelde cumulatieve dosis van 363 mg) en 31 patiënten die geen cabergoline gebruikten (*i.e.* zij waren behandeld met bromocriptine, terguride, quinagolide, of geen dopamine agonisten). De uitkomsten van de echocardiografische analyse werden vergeleken tussen beide groepen om na te gaan of er wellicht medicatiespecifieke aspecten van invloed op de uitkomsten waren.

Er was bij de patiënten behandeld voor prolactinoom geen hogere prevalentie van klinisch relevante klep regurgitatie vergeleken met controle personen. Echter, er was wel sprake van een verhoogde prevalentie van milde tricuspidalis regurgitatie en calcificaties van de aorta klep bij patiënten behandeld met prolactinomen, vergeleken met controle personen.

Het voornaamste probleem van deze studie was dat een groot deel van patiënten die behandeld werden met cabergoline, in het verleden ook behandeld waren met andere dopamine agonisten. Studies met een beter onderscheid tussen patiënten die cabergoline gebruikt hebben en patiënten die geen cabergoline gebruikt hebben zijn daarom wenselijk. Bovendien is het noodzakelijk te bestuderen wat de implicaties op klepfuncties en klepmorfologie zijn bij een langere behandelingsduur.

Twee patiënten, behandeld met cabergoline, hadden bij toeval een bicuspide aortaklep. Een van deze patiënten had een ernstige aortaklep regurgitatie, waardoor er een indicatie was voor hartklepchirurgie. Er werd bij deze patiënt een aortawortel vervanging met plaatsing van een aorta bioklep prothese verricht. De thoraxchirurg constateerde tijdens de operatie macroscopische veranderingen aan de aortaklepbladen, bestaande uit calcificaties en verdikking. Pathologisch anatomisch onderzoek van de aorta ascendens toonde geringe fibrotische verdikkingen van de intima. Deze 46-jarige mannelijke patiënt werd gedurende 8,5 jaar behandeld met cabergoline, met een cumulatieve dosis van 362 mg (gemiddelde dosis per week van 0,8 mg). Hij was 13 jaar voor de echografie gediagnosticeerd met macroprolactinoom, en in eerste instantie behandeld met quinagolide. Hij rookte, had een BMI van 23 kg/m<sup>2</sup>, zijn bloeddruk was 111/69 mmHg, en hij had een normaal prolactine gehalte en normale lipiden waarden op het moment van de echocardiografie.

Het is voornamelijk onduidelijk wat de **klinische implicaties** zijn van de verhoogde prevalentie van milde tricuspidalis regurgitatie en van calcificaties van de aortaklep voor de dagelijkse

praktijk. Cabergoline lijkt vooralsnog veilig bij de behandeling van patiënten met een prolactinoom, en er lijkt, met de huidige onderzoeksgegevens, geen indicatie te zijn om cabergoline te vervangen door een andere dopamine agonist. Echter, het is niet uitgesloten dat langduriger gebruik van lage doseringen cabergoline fibrotische veranderingen van de hartkleppen kan induceren, waarvan de momenteel gevonden verdikkingen en verkalkingen een vroeg teken zouden kunnen zijn. Aanvullende studies bij meer patiënten met langer gebruik van cabergoline zijn nodig om hier helderheid over te verkrijgen.

Kwaliteit van leven bij patiënten behandeld voor een prolactinoom en andere hypofyse adenomen

De evaluatie van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven heeft recentelijk veel aandacht gekregen. De impact van endocriene ziekten op psychologisch en sociaal welzijn is veel moeilijker te documenteren, dan fysieke klachten en symptomen. Alhoewel chronische ziekten in het algemeen geassocieerd zijn met een beperking in de kwaliteit van leven, onderscheiden hypofyse adenomen zich van andere aandoeningen door de directe invloeden van hormonale overproductie of deficiënties op het limbische-hypothalamische systeem. Subtiele veranderingen van psychologisch of sociaal welzijn worden in de dagelijkse praktijk door de dokter over het hoofd gezien, hoewel ze een enorme impact hebben op het leven van de patiënt. Dit heeft op zich weer invloed op de arts-patiënt relatie, met name als deze beperkingen door de arts niet in het juiste perspectief worden geschat. Parameters voor de kwaliteit van leven werden derhalve geëvalueerd in grote cohorten van opeenvolgende patiënten behandeld voor een hypofyse adenoom in het Leiden Universitair Medisch Centrum.

Vier gevalideerde, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijsten werden gebruikt om de kwaliteit van leven te evalueren in alle patiënten met een hypofyse adenoom: Short-Form-36 (SF-36), Nottingham Health Profile (NHP), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), en de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). De uitkomsten van de patiënten werden vergeleken met de resultaten van een controle groep, met overeenkomstige spreiding van geslacht en leeftijd, afkomstig uit hetzelfde geografische gebied, en met een vergelijkbare sociaal-economische achtergrond. Het doel van deze studies, beschreven in **hoofdstuk 4 en 5**, was om de verschillende fysieke en psychologische aspecten van de kwaliteit van leven te evalueren bij patiënten met een prolactinoom en om te bestuderen of er ziektespecifieke beperkingen in kwaliteit van leven zijn bij patiënten met verschillende hypofyse adenomen.

We includeerden patiënten met een langdurige curatie dan wel biochemische controle van acromegalie, de ziekte van Cushing, als ook patiënten behandeld voor niet-functionerend hypofyse macroadenomen. Onze onderzoeksgroep heeft in het verleden gedocumenteerd dat de kwaliteit van leven parameters beperkt zijn bij deze patiënten vergeleken met controle personen. Irreversibele effecten van hormonale overproductie, radiotherapie en hypofyse uitval bleken een negatief effect te hebben op het fysieke en psychologische welzijn bij patiënten met deze aandoeningen (38-40). Omdat we geïnteresseerd waren in de gevolgen van de behandeling en langdurige follow-up van een hypofyse adenoom bij patiënten zonder de versturende



invloeden van chirurgie en radiotherapie, hebben we een groep patiënten geselecteerd die niet behandeld is met chirurgie of radiotherapie, en geen hypofyse uitval heeft: patiënten met microprolactinoom. Tevens is de kwaliteit van leven in patiënten met een prolactinoom niet eerder geëvalueerd, alhoewel prolactinomen, en met name microprolactinomen, de meest prevalentente hypofyse adenomen zijn (41;42).

In **hoofdstuk 4** wordt de evaluatie van kwaliteit van leven bij 55 opeenvolgende vrouwelijke patiënten met een microprolactinoom die ten tijde van de studie of in het verleden behandeld zijn met dopamine agonisten vergeleken met de resultaten van 183 vrouwelijk controle personen met een vergelijkbare leeftijd, weergegeven.

Angst en depressie scores gemeten met de HADS waren verhoogd bij patiënten met een microprolactinoom vergeleken met controle personen voor alle subschalen. Patiënten hadden tevens een hogere score voor moeheid voor alle subschalen, behoudens een, gemeten met de MFI-20. Vergeleken met controle personen was de kwaliteit van leven verminderd volgens bepaalde subschalen van de SF-36 (sociaal functioneren, rolbeperkingen t.g.v. fysieke problemen) en de NHP (energie, emotionele reactie, sociale isolatie). Onafhankelijke voorspellers van kwaliteit van leven waren de aan- of afwezigheid van een regelmatige menstruatie, en angst en depressie volgens de HADS. Het al dan niet gebruiken van dopamine agonisten evenals het prolactine gehalte gemeten ten tijde van de studie, hadden geen invloed op de scores van kwaliteit van leven.

De huidige data geven aan dat vrouwen, behandeld voor een prolactinoom, beperkingen in hun kwaliteit van leven ervaren, voornamelijk in mentaal functioneren ten gevolge verhoogde angst en depressieve gevoelens. De cross-sectionele studie opzet staat het niet toe om onderliggende causale mechanismen te duiden die ten grondslag liggen aan de emotionele beperkingen bij deze patiënten. Men kan enkele hypotheses postuleren over de invloeden van hoge prolactine gehaltes of de effecten van dopamine agonisten op bepaalde structuren in het centrale zenuwstelsel betrokken bij het limbische systeem. Sobrinho heeft de emotionele aspecten van hyperprolactinemie en de neurale veranderingen door prolactine beschreven (43). Prolactine moduleert de activiteit van dopamine en de densiteit van dopamine receptoren. Hyperprolactinemie verhoogt de inhiberende dopaminerge actie vanuit de hypothalamus, welke ook wel de "short loop feedback" genoemd wordt. Het dopaminerge systeem is niet beperkt tot de hypothalamus, maar is wijd verspreid door de hersenen. De mesolimbische, mesocorticale, nigrostratiale en tuberoinfundibulaire systemen zijn het meest bestudeerd (44;45). Ze zijn betrokken bij emotie, gevoelens van waardering en verlangen, cognitie, motivatie, beweging, en remming van afgifte en productie van prolactine. Tuberoinfundibulaire dopaminerge neuronen hebben een overheersende rol in de regulatie van hypofysaire prolactine afgifte, en hun activiteit is verhoogd in fysiologische omstandigheden met verhoogd prolactine gehalte. De dopaminerge neuronen worden resistent voor de autonoom verhoogde prolactine gehaltes bij prolactinomen. Dopamine agonisten activeren de dopamine D2 receptor op lactotrope cellen, waardoor prolactine afgifte wordt geremd en genexpressie van het prolactine gen wordt

onderdrukt. Als gevolg hiervan daalt het prolactine gehalte, met vervolgens weer een lagere activiteit van de tuberoinfundibulaire dopaminerge neuronen. De activiteit van dopaminerge neuronen van het meso-limbische systeem beïnvloedt emotie, en gevoelens van waardering en verlangen. De invloed van dopamine agonisten op dit dopaminerge systeem kan enkel worden verondersteld, en is niet gebaseerd op neurobiologische of klinische bewijsvoering.

De vragenlijsten zijn ontwikkeld om algemene fysieke, sociale en psychologische gezondheidsgerelateerde aspecten te meten. Ziektespecifieke vragen over de gevolgen van een prolactinoom en de behandeling met dopamine agonisten werden dus niet betrokken in deze analyse. Vragen met betrekking tot de gevolgen van hyperprolactinemie hebben betrekking op de effecten van hypogonadotroop hypogonadisme, zoals ongewenste onvruchtbaarheid, menstruatiestoornissen, en verminderde libido. Vragen over de effecten van het gebruik van dopamine agonisten bevatten onderwerpen zoals de last van het gebruik van medicijnen, therapietrouw, en bijwerkingen. Er bestaan vragenlijsten over deze specifieke onderwerpen, welke aanvullende informatie zouden kunnen verschaffen over de onderliggende oorzaken van de verminderde kwaliteit in leven in patiënten met prolactinoom.

Samenvattend kunnen we stellen dat de kwaliteit van leven, en met name het emotionele welzijn, verminderd is bij vrouwelijke patiënten met een microprolactinoom vergeleken met controle personen. Behandelende artsen zouden meer rekening moeten houden met deze gezondheidsgerelateerde aspecten van angst en depressie. We kunnen slechts speculeren over de onderliggende mechanismen van de relatie tussen hyperprolactinemie en/of het gebruik van dopamine agonisten enerzijds en de effecten hiervan op de hersenen, die betrokken zijn bij de verminderde kwaliteit van leven, anderzijds.

In **hoofdstuk 5** worden de beperkingen in kwaliteit van leven vergeleken tussen patiënten die behandeld zijn voor verschillende hypofyse adenomen geëvalueerd.

Hypofyse adenomen verschillen niet alleen in specifieke hormonale excessieve productie (e.g. acromegalie, ziekte van Cushing, en prolactinoom), behandelmodaliteiten en hypofyse uitval, maar ook in de verdeling van leeftijd en geslacht van de verschillende patiënten groepen. Leeftijd en geslacht op zich hebben een belangrijke invloed op kwaliteit van leven parameters. De vergelijking van de kwaliteit van leven tussen patiënten met verschillende hypofyse adenomen wordt derhalve niet alleen beïnvloed door de ziektes, maar ook door verschillen in leeftijd en geslacht. We hebben voor deze confounders gecorrigeerd door geslacht- en leeftijdspecifieke standaard deviatie scores (Z-scores) voor alle kwaliteit van leven subschalen vast te stellen.

De patiënten werden geëvalueerd na langdurige biochemische curatie van acromegalie (n=118), of van de ziekte van Cushing (n=58), of gedurende langdurige follow-up na behandeling van niet-functionerend hypofyse macroadenoom (n=99) of prolactinoom (n=128). Acromegalie ontstaat door een hypofyse adenoom die excessieve hoeveelheden groeihormoon produceert, waardoor geleidelijke veranderingen optreden van gezicht, handen en voeten en interne organen. Voorts heeft het groeihormoon invloed op cognitie, stemming, en welzijn. Na

een succesvolle behandeling van de autonome groeihormoon productie neemt de zwelling van de weke delen vrij snel af, en verminderen de klachten van zweeten en tintelingen. Echter, andere eigenschappen, zoals veranderingen aan bot en kraakbeen, persisteren en veroorzaken invaliderende klachten zoals ernstige gewrichtsklachten. Medische of chirurgische behandeling is weliswaar in staat om het groeihormoon te doen dalen bij 50-70% van de patiënten. Bij de overige patiënten, is een combinatiebehandeling in staat tot langdurige biochemische controle van groeihormoon exces bij vrijwel alle patiënten. Biermasz *et al.* hebben aangetoond dat de kwaliteit van leven behoorlijk beperkt is bij patiënten na langdurige biochemische controle van de ziekteactiviteit vergeleken met controle personen (38). Voorts bleek dat met name de patiënten behandeld met radiotherapie de slechtste algemene gezondheid en de meeste moeheidklachten hadden. Zelfs de patiënten die door chirurgische behandeling genezen zijn, hadden een verminderde kwaliteit van leven, wat aangeeft dat er irreversibele effecten zijn van de voorheen actieve ziekte acromegalie.

Tweederde van de patiënten met de ziekte van Cushing is genezen na een initiële behandeling met transspheoidale chirurgie, waarbij de overige patiënten door middel van radiotherapie en/of bilaterale adrenalectomie als nog normalisatie van cortisol waarden krijgen. Echter, de blootstelling aan suprafysiologische cortisol waarden induceert tijdelijke of waarschijnlijk ook permanente gevolgen, zoals overgewicht, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, en cardio-vasculaire aandoeningen. Het herstel van deze beperkingen na een operatie is incompleet en erg traag. Tevens is hypercortisolisme geassocieerd met een afname van volume van de hippocampus en beperkingen in hippocampus gerelateerde geheugentaken. Van Aken *et al.* hebben de verminderde kwaliteit van leven bij patiënten behandeld voor ziekte van Cushing ten opzichte van controle personen aangetoond, waarbij met name hypofyse uitval de kwaliteit van leven negatief beïnvloed heeft (39).

In ons ziekenhuis is de aanwezigheid van gezichtsvelddefecten bij patiënten met niet-functionerend hypofyse macroadenoom de belangrijkste indicatie voor transspheoidale chirurgie. Als er geen gezichtsvelddefecten aanwezig zijn, is observatie naar onze mening een veilig alternatief voor operatie. Er is bij meer dan tweederde van de patiënten, geopereerd aan niet-functionerend hypofyse macroadenoom, adequate controle van de ziekte na langdurige follow-up, met verbetering van de gezichtsvelddefecten en gezichtsscherpte bij ongeveer 80% van de patiënten. Dekkers en collega's vonden een substantiële beperking van de kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met transspheoidale chirurgie voor een niet-functionerend hypofyse macroadenoom vergeleken met controle personen (40). De aanwezigheid van hypofyse uitval was de meest overheersende voorspeller voor verminderde kwaliteit van leven, alhoewel 93% van de patiënten wel enige vorm van hypofyse uitval had.

In de onderhavige studie vergeleken we groepen patiënten die in het verleden voor verschillende hypofyse adenomen zijn behandeld met controle personen en met elkaar. De studie toont aan, dat er een significant verminderde kwaliteit van leven is voor alle subschalen van de vier gezondheidsgerelateerde vragenlijsten bij alle patiënten vergeleken met 440 controle

personen met een vergelijkbare leeftijd en geslacht. Bovendien was de ervaren kwaliteit van leven gemeten met de totale kwaliteit van leven Z-score significant verschillend tussen de diverse patiënten groepen met verschillende hypofyse adenomen. Deze was het slechtste bij patiënten behandeld voor acromegalie vergeleken met patiënten behandeld voor niet-functionerend hypofyse macroadenoom of prolactinoom. De Z-scores over de onderdelen fysieke mogelijkheden en fysiek functioneren van de NHP en SF-36 vragenlijsten, werden negatief beïnvloed bij patiënten met acromegalie, vergeleken met patiënten met niet-functionerend hypofyse macroadenomen en prolactinomen. De patiënten met acromegalie hadden meer pijn vergeleken met patiënten met niet-functionerend hypofyse macroadenomen (SF-36). De Z-scores voor fysiek functioneren verschilde tevens tussen patiënten behandeld voor ziekte van Cushing en voor niet-functionerend hypofyse macroadenoom, met de grootste beperkingen bij patiënten met de ziekte van Cushing. Verder hadden patiënten, die behandeld waren voor de ziekte van Cushing, meer angst.

Het persisteren van fysieke en psychologische beperkingen beïnvloedt de kwaliteit van leven in alle patiënten met hypofyse adenoom, ondanks langdurige controle of biochemische curatie. Het vrouwelijke geslacht en uitval van hypofyse hormonen waren geassocieerd met slechtere kwaliteit van leven. Patiënten met acromegalie ervaren de grootste verminderde kwaliteit van leven, voornamelijk ten gevolge van beperkingen in fysieke prestaties en toegenomen pijn. De langdurige blootstelling aan verhoogd groeihormoon gehalten in het verleden liggen zeer waarschijnlijk ten grondslag aan de irreversibele veranderingen in gewrichten.

**Klinische implicaties.** Patiënten met hypofyse adenomen hebben, ondanks langdurige biochemische controle c.q. curatie en adequate hormoonsubstitutie, beperkingen van de zelfgerapporteerde kwaliteit van leven. Het probleem is dat de uitingen van deze verminderde kwaliteit van leven niet eenvoudig zijn vast te stellen met klinimetrische methoden of endocrinologische bepalingen in plasma. Dit maakt het lastig om de uitingen van dit belangrijke onderwerp in de dagelijkse praktijk vast te stellen, terwijl juist door het miskennen van deze associatie de gevolgen van de ziekte op het leven van de patiënt over het hoofd gezien wordt. Dit kan natuurlijk nadelige gevolgen hebben voor de arts-patiënt relatie. De behandeling zou dan ook gericht moeten zijn op zowel biochemische controle c.q. curatie, als op verbetering van de sociale, psychologische en emotionele gevolgen voor de patiënt. Hierbij is het op dit moment het belangrijkste om zorgvuldige voorlichting aan patiënten te geven over deze lange termijn gevolgen van de behandeling van hypofyse adenomen, teneinde geen verkeerde verwachtingen bij de patiënten te wekken ten aanzien van de resultaten van de behandeling.

#### Maligne prolactinoom

Hypofyse adenomen zijn over het algemeen benigne aandoeningen zonder enige neiging om te metastaseren, ondanks het feit dat ze soms wel lokaal invasief zijn. Echter, in zeldzame gevallen presenteren patiënten zich met een maligne transformatie van een hypofyse adenoom. In **hoofdstuk 6** wordt de presentatie, het klinische beloop en de histopathologische

karakteristieken van een patiënte met een zeldzame manifestatie van een maligne prolactinoom beschreven. De patiënte presenteerde zich in eerste instantie met dubbelzien, een afhankelijk rechter ooglid, en een verlamming van de n. abducens. Ondanks sequentiële behandeling met diverse soorten dopamine agonisten trad er een voortgaande stijging op van het prolactine gehalte, en was er invasieve groei van het macroadenoom te zien op de beeldvorming. Operatie middels craniotomie en aanvullende radiotherapie resulteerden in een daling van het prolactine gehalte. Echter na 14 maanden trad er wederom een stijging op van het prolactine gehalte. Een epidepride (dopamine D2 receptor) scintigrafie toonde intracraniale en extracraniale (spinale) pathologische stapeling, als uiting van metastasen. Deze spinale metastasen werden bevestigd middels histopathologisch onderzoek van het weefsel verkregen tijdens een laminectomie. Adjuvante behandeling met radiotherapie kon progressie van ziekte niet voorkomen met uitbreiding van de primaire hypofysaire tumor en de metastasen. Patiënte overleed 5 jaar na presentatie.

Een aantal kenmerkende eigenschappen van een maligne prolactinoom komen voort uit een gedetailleerde analyse van alle 47 casussen beschreven in de literatuur en deze huidige casus, waardoor een onderscheid met een "gewoon" prolactinoom mogelijk is. Ten eerste, het agressieve beloop met symptomen van compressie van hersenzenuwen, de aanwezigheid van een invasief adenoom op de MRI, en resistentie van adenoom en prolactine gehalte op dopamine agonisten bij presentatie. Ten tweede, de histopathologische bevindingen kunnen aanwijzingen bevatten voor maligne conversie. In retrospectie bleken de histopathologische bevindingen van de tumor verkregen bij de craniotomie en laminectomie een hoge proliferatie index te hebben met een Ki-67 labeling index van 10-15%. Histopathologische kenmerken die geassocieerd zijn met weefsel met een hogere proliferatie en agressief beloop zijn cellulaire atypie, nucleaire pleiomorfismen, meer dan twee mitosen per tien "high-powered fields", een Ki-67 index van 3% of meer, positieve p53 immunoreactiviteit, en perifere invasie (46;47). Deze parameters zijn weliswaar indicatief voor een eventueel agressief type adenoom, maar ze zijn niet conclusief voor de diagnose maligne prolactinoom. De diagnose maligne prolactinoom kan, helaas, alleen gesteld worden als de derde eigenschap optreedt, namelijk metastasering.

Een maligne prolactinoom heeft een slechte prognose met een gemiddelde overleving van slechts bijna twee jaar na het optreden van metastasen. Voorts blijkt dat aanvullende behandeling (chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, octreotide, en/of dopamine agonisten) eigenlijk weinig invloed hebben op het natuurlijke agressieve beloop van de ziekte.

Voor wat betreft de **klinische implicaties** kan gesteld worden, dat het ontstaan van resistentie voor dopamine agonisten en/of groei van een prolactine producerend adenoom tijdens gebruik van dopaminergica, de clinicus alert zou moeten maken op de mogelijkheid van een maligne prolactinoom. Histopathologisch onderzoek van het tumor weefsel kan aanwijzingen hiervoor geven. Met name een hoge K-67 labeling index, p53 immunoreactiviteit en een hoge mitose index zijn geassocieerd met atypisch en agressief gedrag van de tumor, en kunnen de differentiaal diagnose maligne prolactinoom onderbouwen. Aanvullend onderzoek middels

beeldvorming van het gehele lichaam is aangewezen, alhoewel metastases zich meestal openbaren door gerichte beeldvorming op grond van lokale klachten veroorzaakt door metastasen.

## CONCLUDERENDE OPMERKINGEN

Dopamine agonisten waren de eerste effectieve medicamenteuze behandeling voor hypofyse adenomen. De algemene effectiviteit van deze behandeling was geassocieerd met het algemene denkbeeld van de behandelend arts dat de behandeling van prolactinomen louter bestond uit het voorschrijven van dopamine agonisten. Deze patiënten worden tegenwoordig dan ook door allerlei specialisten behandeld, zoals internisten, endocrinologen, kinderartsen en gynaecologen. Echter, de studies beschreven in dit proefschrift geven aan dat de behandeling van deze ziekte in alle opzichten verre van simpel is.

Zelfs patiënten met microprolactinomen en een adequate reactie op dopamine agonisten zijn vaak ontevreden over de behandeling, doordat ze een aanzienlijke verminderde kwaliteit van leven hebben. Deze ontevredenheid over de behandeling beïnvloedt dan ook vaak de arts-patiënt relatie negatief.

Langdurige controle van macroprolactinomen is ook geen rechttoe rechtaan behandeling, indien er sprake is van resistentie of intolerantie voor dopamine agonisten. In deze situaties kan het voorschrijven van een andere dopamine agonist noodzakelijk zijn. Indien dit niet afdoende is, kan chirurgische behandeling als tweedelijns behandeling worden toegepast. In enkele situaties zal een additionele behandeling met postoperatieve radiotherapie nodig zijn. Echter, deze tweede- en derdelijns behandelingen gaan gepaard met een veel hogere incidentie van hypofyse uitval. Daardoor zullen deze behandelstrategieën de kwaliteit van leven verder negatief beïnvloeden.

Langdurige behandeling van prolactinomen is geassocieerd met een verhoogde kans op milde tricuspidalis regurgitatie en calcificaties van de aortaklep, hoewel dit niet gepaard gaat met klinisch relevante klepafwijkingen. Alhoewel de klinische relevantie van deze observatie momenteel nog onduidelijk is, moet er niet te licht over gedacht worden. Gedurende langdurige follow-up is slechts 22% van de patiënten met macroprolactinoom genezen, dat wil zeggen zonder het gebruik van dopamine agonisten. Bij de overige patiënten is voortgezette behandeling met dopamine agonisten noodzakelijk. Het kan bij aanvullende studies mogelijk blijken dat dit uiteindelijk schadelijke effecten heeft op hartklep functies.

Ten slotte, in extreem zeldzame situaties kan het klinisch beloop van een prolactinoom zich gecompliceerd en agressief gedragen, welke de clinicus alert zouden moeten maken op het mogelijk bestaan van een maligne prolactinoom.

De studies gepresenteerd in dit proefschrift geven aan dat patiënten met een prolactinoom behoefte hebben aan langdurige toegewijde zorg.

## REFERENTIES

1. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(4):698-705.
2. Van 't Verlaat JW, Croughs RJ, Hendriks MJ, Bosma NJ. Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. *Can J Neurol Sci* 1990; 17(1):71-73.
3. Van 't Verlaat JW, Croughs RJ, Brownell J. Treatment of macroprolactinomas with a new non-ergot, long-acting dopaminergic drug, CV 205-502. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(5):619-624.
4. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, de VS, D'Alberon A, Crosignani P. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(6):489-494.
5. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(14):904-909.
6. Verhelst J, Abs R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2518-2522.
7. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1):23-32.
8. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, Samaan N, Leavens M, Gagel RF. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary* 2000; 3(4):239-249.
9. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(1):53-60.
10. Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F et al. Chronic treatment with CV 205-502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1996; 135(5):548-552.
11. Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11):3574-3579.
12. Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2247-2252.
13. Colao A, Vitale G, Cappabianca P et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1704-1711.
14. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3578-3582.
15. Chattopadhyay A, Bhansali A, Masoodi SR. Long-term efficacy of bromocriptine in macroprolactinomas and giant prolactinomas in men. *Pituitary* 2005; 8(2):147-154.
16. Berinder K, Stackenas I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(4):450-455.
17. Wu ZB, Yu CJ, Su ZP, Zhuge QC, Wu JS, Zheng WM. Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: results of a long-term follow up. *J Neurosurg* 2006; 104(1):54-61.
18. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005; 8(1):53-60.
19. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3180-3186.
20. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996; 14(4):228-238.

21. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5256-5261.
22. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8(1):43-52.
23. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2789-2796.
24. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):976-981.
25. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4465-4473.
26. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(12):1280-1286.
27. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003; 61(6):859-861.
28. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363(9416):1179-1183.
29. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB, Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63(2):301-304.
30. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67(7):1225-1229.
31. 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(1):39-46.
32. 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(1):29-38.
33. Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1992; 117(1):50-52.
34. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337(9):581-588.
35. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102(23):2836-2841.
36. Jollis JG, Landolfo CK, Kisslo J, Constantine GD, Davis KD, Ryan T. Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation* 2000; 101(17):2071-2077.
37. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(2):139-147.
38. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5369-5376.
39. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3279-3286.
40. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3364-3369.
41. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8(1):3-6.
42. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4769-4775.
43. Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 1998; 67(3):133-139.

44. Zhang A, Neumeier JL, Baldessarini RJ. Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. *Chem Rev* 2007; 107(1):274-302.
45. Ben Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22(6):724-763.
46. Kaltsas GA, Grossman AB. Malignant pituitary tumours. *Pituitary* 1998; 1(1):69-81.
47. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):3089-3099.