

Hiperprolaktinemi Tedavisinde Yeni Bir Alternatif: Cabergolin*

Doç. Dr. Aytekin OĞUZ (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2)

ÖZET

Hiperprolaktinemi kadınlarda amenore, infertilite ve galaktorenin, erkeklerde de libido azalması ve empotansın sık görülen bir nedenidir. İdiopatik hiperprolaktinemi ilaçla, prolaktinoma da ilaç, cerrahi veya radyasyon ile tedavi edilebilir. Bromokriptin, hiperprolaktineminin standart ilacı olarak kabul edilmektedir. Ancak hastaların %5-10'u yan etkileri nedeniyle ilacı tolere edememektedir. Cabergolin, haftada sadece iki defa alınması, daha iyi tolere edilmesi ve en az bromokriptin kadar etkili olması nedeniyle hiperprolaktineminin tedavisinde önemli bir gelişmedir.

Bu yazıda prolaktinomaya bağlı hiperprolaktinemisi olan ve standart bromokriptin tedavisine cevapsız olup yüksek dozlardaki ilacı tolere edemeyen ve cabergolin ile tedavi edilen bir kadın hasta takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı, Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme.

SUMMARY

A New Alternative in The Treatment of Hyperprolactinemia: Cabergoline

Hyperprolactinemia is a frequent cause of amenorrhea, infertility, and galactorrhoea in women and decreased libido and impotence in men. Idiopathic hyperprolactinemia can be treated with drugs, and prolactinomas can be treated by drug therapy, surgery, or radiation therapy. Bromocriptine has been standard drug for hyperprolactinemia. However 5 to 10 percent of patients cannot tolerate the drug because of side effects. Cabergoline is an important advance in the treatment of hyperprolactinemia, because it need be taken only twice weekly and is better tolerated and at least as effective as bromocriptine.

A female patient with hyperprolactinemia due to prolactinoma who was unresponsive to standard bromocriptine therapy, and could not tolerate higher doses of the drug, treated with cabergoline has been presented in this case report.

Key Words: Cabergoline, Hyperprolactinemia

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi ön hipofiz hastalıklarının en sık görülenidir. Hipotalamik, hipofizer hastalıklar, çeşitli ilaçlar, primer hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, siroz, nörojen etkenler ve stress başlıca hiperprolaktinemi sebepleridir. En sık görülen sekretuar hipofiz tümörü olan prolaktinoma da bu sebepler arasında yer alır (1). Bromokriptin tedavisi prolaktinomalı hastaların %82-90'ında prolaktin düzeylerini

normale getirir ve reproduktif disfonksiyonu düzelterek fertilitiyi sağlar (2). 1976'dan beri başarıyla kullanılan bu ilaca bugün iki yeni dopaminerjik agonist (cabergolin ve quinagolid) daha eklenmiştir (3).

Cabergolin, dopamin D2 reseptörüne yüksek spesifite ve afinite gösteren bir sentetik ergolindir. Prolaktin düşürücü etkisi tek bir dozdan sonra hemen başlar ve 14 gün kadar sürer. Hiperprolaktinematik amenore tedavisinde karşılaştırmalı bir çalışmada haftada 2 kez 0.5, 1.0 mg dozlarda cabergolin ile hastaların %72'sinde ovulatuvar siklus, %83'ünde plazma prolaktin düzeyleri normalleşirken, günde 2.5 mg bromokriptin ile bu oranlar sırasıyla %52 ve %58 bulunmuştur (4).

Webster ve ark. prospektif, randomize, plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında hiperprolaktinemi tedavisinde haftada 2 kez 0.125-1.0 mg cabergolin ile

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, (1) 5. Dahiliye Kliniği Şefi, (2) 6. Dahiliye Kliniği Şefi

* 28-31 Mayıs 1996'da, İstanbul'da yapılan 19. Ulusal Endokrinoloji-Diyabetoloji ve Endokrin Cerrahisi Kongresinde Poster olarak sunulmuştur.

lineer bir doz-cevap ilişkisi göstermişler, hastaların %95'inde prolaktin düzeylerinin normalleştiğini ve ilaca toleransın iyi olduğunu bildirmişlerdir (5).

Dopamin agonisti rezistansı uzun süreli tedavide nadirdir. İlacın kesilmesi ise birkaç yıl süren tedavilerden sonra bile erken tümör reekspansiyonu olmasa bile hemen daima hiperprolaktineminin geri dönüşüyle sonuçlanır. Gerçek makroprolaktinomaların %10'u bromokriptin ile küçülmez, bu direncin moleküler mekanizması bilinmemektedir (6).

Oral bromokriptini tolere edemeyen az sayıdaki hastada yeni dopamin agonistleri faydalıdır fakat genel tümör küçülme oranında çok daha fazla bir avantaj sağlamaz (6). Haftada 2 kez uygulanan 0.2-3.5 mg cabergolin tedavisi ile hastaların %92'sinde tümörde küçülme sağlandığı bildirilmiştir (2).

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi dopaminerjik ergo derivelerinin karakteristik yan etkileridir. Çalışmalarda cabergolin bromokriptine göre daha iyi tolere edilmiştir. Diğer ergo derivelerine intoleransı olan pek çok hasta cabergolini tolere edebilir (4).

OLGU

Yirmibeş yaşındaki kadın hasta 7 yıldan beri amenore-galaktore nedeniyle takip edildiğini, bu süre zarfında bromokriptin kullanılmasına rağmen yakınmalarının geçmediğini, bromokriptin dozu artırıldığında şiddetli bulantı, kusma ve baş ağrıları nedeniyle ilacı kullanmadığını belirterek başvurdu. Öyküsünden 1980 yılından beri çeşitli hastanelerde prolaktinoma, vaskülit, FMF ve Behçet hastalığı tanılarıyla izlendiği, düzensiz olarak kolşisin, kortikosteroid ve azatioprin kullandığı öğrenildi.

Hastanın 1987 yılında yapılan sella tomografisinde; sella içinde 3 mm çapında kontrast tutan mikroadenom tespit edilmiş, 1993 yılında yapılan tomografisinde lezyonun çapı 3.5 mm olarak rapor edilmişti. 1993 ve 1995 yıllarında yapılan sella manyetik rezonans görüntülemesinde hipofizdeki mikroadenom çapında bir küçülme olmadığı görüldü. Serum prolaktin düzeyi 2233 uIU/ml (normali: 130-660) olan hasta günlük maksimum tolere edebildiği doz olan 2.5 tablet (6.25 mg) bromokriptin almasına rağmen 2 aylık tedavi sonrası prolaktin düzeyi 3098'e yükseldi. Bunun üzerine temmuz 1995'de cabergolin haftada 2 gün 0.5 mg oral olarak başlandı. Prolaktin düzeyi tedavinin 3. ayında 1173 uIU/ml'ye indi. Aralık 1995'de serum prolaktin düzeyi 5ng/ml (normali: 3.6-20)'ye düşen hasta mart 1996'da 1.3 ng/ml prolaktin düzeyi ile ve 1 aylık gebelik tanısı almış olarak geldi. Cabergolin kullanıldığı süre içinde yan etkilere bağlı yakınmalarının bromokriptin kullanırken olandan çok daha az olduğunu belirten hastanın ilacı gebelik

nedeniyle kesildi. En son 23 mayıs 1996'da irtibat sağlanan hastanın ve fütusundan sağlığında bir sorun olmadığı öğrenildi.

Hastanın 1987 yılında yapılan sella tomografisinde; sella içinde 3mm çapında kontrast tutan mikroadenom tespit edilmiş, 1993 ve 1995 yıllarında yapılan sella manyetik rezonans görüntülemesinde hipofizdeki mikroadenom çapında bir küçülme olmadığı görüldü. Serum prolaktin düzeyi 2233 uIU/ml (6.25 mg) bromokriptin almasına rağmen 2 aylık tedavi sonrası prolaktin düzeyi 3098'e yükseldi. Bunun üzerine temmuz 1995'de cabergolin haftada 2 gün 0.5 mg oral olarak başlandı. Prolaktin düzeyi tedavinin 3. ayında 1173 uIU/ml'ye indi. Aralık 1995'de serum prolaktin düzeyi 5ng/ml (normali:3.6-20)'ye düşen hasta mar 1996'da 1.3 ng/ml prolaktin düzeyi ile ve 1 aylık gebelik tanısı almış olarak geldi. Cabergolin kullandığı süre içinde yan etkileri bağlı yakınmalarının bromokriptin kullanırken olandan çok daha az olduğunu belirten hastanın ilacı gebelik nedeniyle kesildi. En son 23 mayıs 1996'da irtibat sağlanan hastanın ve fütusun sağlığında bir sorun olmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Bu yazıda orta doz bromokriptine cevap vermeyen, yüksek dozu ise tolere edemeyen, prolaktinomaya bağlı bir hiperprolaktinematik hastada cabergolin tedavisiyle alınan klinik ve biyokimyasal sonuçlar sunulmuştur.

Dopamin agonisti ilaçlar hiperprolaktinematik hastalarda tercih edilen tedavidir. Bromokriptin referans üründür ve prolaktin sekresyonunu baskılayarak gonadotropin fonksiyonu düzeltir ve prolaktinomaları küçültür. Ancak bromokriptinin bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi bir seri yan etkisi vardır. Bunlar ilacın dozunu sınırlar, hatta tedavinin kesilmesini de gerektirebilir (5). Bizim hastamız bunun tipik bir örneğini temsil etmektedir.

Cabergolin yeni, selektif, potent ve uzun etkili bir dopamin agonistidir. Kısa ve uzun süreli çalışmalarda ilacın iyi tolere edildiği, yan etkilerinin bromokriptine benzediği bildirilmiştir. (4).

Webster ve ark nın 459 hiperprolaktinematik amenoreli hastayla yaptığı 24 haftalık, çok merkezli randomize çalışma (7) sonunda cabergolinin bromokriptinden daha etkili olduğu (tablo 1) ve daha iyi tolere edildiği (tablo 2) bildirilmiştir. Özellikle gastrointestinal semptomlar daha az görülmüştür.

Serum prolaktini normale dönen hastaların %90'ında ilaçların etkili dozu; bromokriptin içinde günde 2 kez 2.5 mg, cabergolin için haftada 2 kez 0.5 mg olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları

bize hastamızın cabergolin tedavisi için iyi bir aday olduğunu düşündürdü. Çünkü hastamız tolere edemediği dozlarda bromokriptine cevap vermiyordu; daha yüksek dozlara çıkılmak istendiğinde ise şiddetli gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edemiyordu. Biz de cabergolin tedavisine haftada 2 gün 0.5 mg dozuyla başladık. Gerçekten de bu dozla tedavi ile serum prolaktin düzeyi hızla normale dönerken, hastanın tolere edebildiği hafif bir bulantı dışında önemli bir yan etki de görülmedi.

Çalışmalarda cabergolin tedavisinin fertilité üzerine etkisi amaçlanmamış da olsa bromokriptine oranla daha fazla gebeliğe rastlanılmış, gebelikleri süresince cabergolin kullanmalarına izin verilmeyen bu annelerin doğan bütün çocuklarının da normal olduğu görülmüştür (7). Bizim olgumuzda da gebeliğin ortaya çıkışıyla birlikte cabergolin kesilmiş, ilk 4 aylık takipte herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır.

Sonuç olarak cabergolin hiperprolaktinemide etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Bromokriptine hem etkinlik hem de tolerabilite açısından üstün oluşu hiperprolaktinemi tedavisinde önemli bir aşama olarak kabul edilmekte olan bu ilaç, en azından bromokriptine direnç ve/veya intolerans görülen olgularda değerli bir alternatif olarak kabul edilebilir. Bu olgu kliniğimizde bu uygulamanın ilk örneği olarak sunulmuştur.

	Bromokriptin (n: 236)	Cabergolin (n: 223)
Klinik etkinlik	%	%
Tam başarı	52	72
Kısmi başarı	12	7
Yetersizlik	11	7
Uygulanmayanlar*	25	14
Biyokimyasal etkinlik		
Tam başarı	58	83
Kısmi başarı	12	8
Yetersizlik	8	2
Uygulanmayanlar*	22	7

*Bu grup, çalışmaya alınmış ancak tamamlayamamış olan hastaları içermektedir.

Tablo 1. Hiperprolaktinematik Kadınlarda Bromokriptin ve Cabergolin Etkilerinin Karşılaştırılması (Webster J et al. N Engl J Med 331: 904-9, 1994)

	Bromokriptin (n: 236)	Cabergolin (n: 223)
Yan etki	%	%
Bulantı	50	31
Kusma	10	4
Kabızlık	9	7
Baş ağrısı	29	30
Baş dönmesi	26	25
Karın ağrısı, dispepsi veya gastrit	20	15
Halsizlik	18	13
Meme ağrısı	5	4
Depresyon	2	3
Flushing	2	3

Tablo 2. Hiperprolaktinematik Kadınlarda Bromokriptin ve Cabergolinin Yan Etkileri (Webster J et al. N Engl J Med 331: 904-9, 1994)

KAYNAKLAR

- Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K.** The anterior pituitary., in: Williams Textbook of Endocrinology. Eds.: Wilson JD., Foster DW., WB. Saunders Company Philadelphia, 1992; 221-310.
- Jaquet P. Medical therapy of prolactinomas.** Acta Endocrinol 1993; 129 (Suppl 1): 31-3.
- Anonymous.,** New drugs for hyperprolactinemia. Drug Ther Bull 1995; 33 (9): 65-7.
- Rains CP, Bryson HM, Fitton A.** Cabergoline. Drugs 1995; 49(2): 255-79.
- Webster J., Piscitelli G., Polli A., et al.** Dose dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicenter study. European Multicentre Cabergoline Dose Finding Study Group., Clin Endocrinol 1992; 37(6): 534-41.
- Bevan JS., Webster J., Burke CW., Scanlon MF.** Dopamen agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocr Rev 1992; 13 (2): 220-40.
- Webster J., Piscitelli G., Polli A., et al.** for the Cabergoline Comperative Study Group A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994; 331 (14): 904-9.