

GENEESMIDDELENBULLETTIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337, telex 32362

Jaargang 11, nr 1

4 maart 1977

BROMOCRIPTINE

Bromocriptine (2-broomergocryptine), is een semisynthetisch bereid derivaat van een alkaloid uit moederkoorn. Het wordt oraal toegepast (Parlodel® tabletten à 2,5 mg).

Bromocriptine oefent een veelheid van werkingen uit. De eigenschap die het meest naar voren is gekomen, is het remmen van de afgifte van het hypofysehormoon prolactine. Bromocriptine is evenwel ook van invloed op de productie van groeihormoon; in zoverre dat het bij gezonden de afgifte van groeihormoon doet toenemen, maar dat bij patiënten met acromegalie de afgifte meestal blijkt te worden geremd. Bij dierexperimenteel onderzoek bleek dat bromocriptine parkinsonachtige verschijnselen doet afnemen; een vermindering van de verschijnselen werd ook geconstateerd bij lijdende aan de ziekte van Parkinson. Dit effect zou tot stand komen doordat bromocriptine de dopaminereceptoren activeert in de hersenen, met name het neostriatum.

PROLACTINE, HYPERPROLACTINEMIE

Prolactine wordt gevormd in de hypofyse; de afgifte wordt gereguleerd vanuit de hypothalamus. Waarschijnlijk speelt bij de afgifte een remmende stof (prolactin inhibiting factor) een belangrijke rol; deze stof is mogelijk dopamine.

Prolactine heeft onder meer een functie bij de lactatie.

Bij dieren bleek prolactine de groei van mammacarcinomen te bevorderen; het is onzeker of dit ook bij de mens

het geval is.

Als normale waarden voor de prolactinespiegel in het serum gelden: 2-15 nanogram/ml (methode: 'radio immuno assay'); de concentratie wisselt in de loop van de dag. Van *hyperprolactinemie* wordt gesproken bij waarden boven 20-30 ng/ml; de concentratie is dan constant verhoogd.

Tijdens de slaap stijgt de prolactinespiegel. Hoge prolactinespiegels worden gevonden gedurende de zwangerschap; na de partus daalt de concentratie in de loop van enkele weken tot de norm.

In de eerste twee tot drie maanden van de lactatie treden tijdens de borstvoeding kortdurende stijgingen op.

Hyperprolactinemie kan het gevolg zijn van de toepassing van stoffen zoals fenothiazinen, reserpine, methyldopa, tricyclische antidepressiva, metoclopramide*, sulpiride**, oestrogenen en TRH (thyreotropin releasing hormone); bij sommige farmaca houdt de verhoging nog aan nadat de toediening is gestaakt.

Hyperprolactinemie komt voor bij hypofysetumoren en bij afwijkingen van de hypothalamus (tumoren, sarcoidosis), bij (primaire) hypothyreoidie en bij niet behandelde acromegalie.

VERSCHIJNSELEN VAN HYPERPROLACTINEMIE

Hyperprolactinemie gaat veelal samen

* Primperan®

** Dogmatil®

met stoornissen in de functie van de gonaden. Deze uiteten zich bij vrouwen in menstruatiestoornissen, zoals *amenorroe, oligomenorroe of anovulatorie cycli en steriliteit*.

Bij ongeveer 20% van de vrouwen met secundaire amenorroe blijkt de prolactinespiegel te zijn verhoogd. Tevens komen dan verschijnselen van oestrogentekort voor, bij voorbeeld atrofie van het vaginaslijmvlies. Op welke wijze prolactine de gonaden beïnvloedt, is niet duidelijk. Het is mogelijk dat prolactine op de hypothalamus of op de hypofyse werkt waardoor de gonadotrofinenproductie wordt beïnvloed, of wel dat prolactine de ovaria minder gevoelig maakt voor gonadotrofinen zodat de vorming van ovariumsteroiden afneemt. Ook bij mannen komt hyperprolactinemie voor; dit kan gepaard gaan met een verminderde functie van de testes en met infertiliteit.

Hyperprolactinemie gaat bovendien veelal - maar niet steeds - samen met een pathologische melkafscheiding (*galactorroe*); deze treedt op bij 20 à 40% van de vrouwen met hyperprolactinemie en amenorroe. Ook bij mannen met hyperprolactinemie komt galactorroe voor.

Hyperprolactinemie gepaard gaande met galactorroe, amenorroe en steriliteit, komt voor:

- bij een hypofysetumor (syndroom van Forbes-Albright);
- na de partus; hyperprolactinemie gaat dan samen met secundaire amenorroe en een pathologisch lang aanhoudende lactatie (syndroom van Chiari-Frommel);
- na het staken van het gebruik van anticonceptiva. (Niet iedere 'postpil-amenorroe' duidt op hyperprolactinemie!);
- zonder bekende aanleiding (syndroom van Argonz-del Castillo).

Steeds dient men waar hyperprolactinemie met amenorroe, al dan niet met galactorroe voorkomen, bedacht te blijven op een hypofysetumor, ook wanneer deze aanvankelijk niet kon worden aangetoond.

toepassing van bromocriptine

TOEPASSING OP GROND VAN HET EFFECT OP DE PROLACTINESPIEGEL

De belangrijkste aanleiding voor het gaan toepassen van bromocriptine is de

eigenschap dat het de prolactinespiegel doet dalen.

Op grond van dit effect wordt bromocriptine gebruikt bij hyperprolactinemie met *verschijnselen*, zoals galactorroe, aanhoudende - langer dan zes maanden durende - amenorroe en/of infertiliteit.

Steeds dient allereerst de oorzaak van hyperprolactinemie te worden opgespoord.

Het staken van het gebruik van farmaca zoals fenothiazinen of het corrigeren van hypothyreoïdie leidt meestal tot daling van de prolactinespiegel. Wordt bij patiënten bij wie de fenothiazinebehandeling moet worden voortgezet, bromocriptine toegepast, dan heeft dit slechts weinig invloed op de verschijnselen zoals galactorroe of amenorroe. Berust de hyperprolactinemie op een hypofysetumor, dan wordt in de eerste plaats de tumor behandeld; bromocriptine heeft alleen invloed op de prolactinespiegel in het bloed.

Uit een aantal (niet 'dubbelblind' uitgevoerde) onderzoeken is gebleken dat bromocriptine bij patiënten de verschijnselen van hyperprolactinemie zoals *galactorroe en amenorroe* doet verdwijnen. In de meeste gevallen trad herstel in van de ovariumfunctie, keerden de menses terug en bleek ook zwangerschap weer mogelijk te zijn geworden. Ook bij mannen werd een herstel van de functie van de gonaden gezien.

Werd de toepassing van bromocriptine gestaakt, dan keerden de hyperprolactinemie en verschijnselen zoals amenorroe en galactorroe vrijwel altijd terug.

De bevindingen bij de genoemde onderzoeken zijn aanleiding geweest tot het toepassen van bromocriptine niet alleen bij *galactorroe* maar ook voor herstel van de mogelijkheid tot *zwangerschap* bij vrouwen met amenorroe, bij wie hyperprolactinemie was aangetoond.

Toepassing bij steriliteit

Bij naar schatting een derde van het aantal vrouwen met hyperprolactinemie en secundaire amenorroe is een hypofysetumor aanwezig. Deze tumor kan zich bij zwangerschap en tijdens lactatie uitbreiden en tot - soms onherstelbare - gezichtsvelddefecten aan-

leiding geven.

Alvorens de toepassing van bromocriptine wordt overwogen met het doel zwangerschap mogelijk te maken, dient hyperprolactinemie te zijn aangetoond en moet een hypofysetumor zijn uitgesloten.

Omdat niet alle tumoren - met name de micro-adenomen - met de beschikbare middelen kunnen worden aangetoond, dient ook bij negatieve bevindingen, zeker tijdens de zwangerschap, herhaald onderzoek plaats te vinden, vooral van de gezichtsvelden.

Het opwekken van ovulatie bij patiënten met hyperprolactinemie en amenorroe vergde doorgaans een toepassing van bromocriptine gedurende zes weken, soms echter was toediening gedurende zes maanden of langer nodig. Omdat niet bekend is of bromocriptine een ongunstige invloed heeft op het verloop van de zwangerschap, of zelfs aanleiding kan geven tot vruchtbeschadiging, dient gedurende de toepassing maandelijks (of frequenter) te worden nagegaan of het aanhouden van de amenorroe wellicht voortkomt uit zwangerschap. Na de partus dient opnieuw te worden onderzocht of er een hypofysetumor aanwezig is, ten einde uit te maken of lactatie wel is toegestaan; lactatie kan immers de groei van de tumor bevorderen.

Toepassing bij galactorroe

Ook in het geval dat bromocriptine bij galactorroe zal worden toegepast geldt de voorwaarde dat zorgvuldig is nagegaan of er wellicht een hypofysetumor valt te constateren.

De toepassing van bromocriptine bij patiënten met galactorroe moet worden voortgezet tot de pathologische melkafscheiding geheel is verdwenen. Na het staken van de toediening treedt veelal recidief op.

Toepassing ter remming van lactatie

Tijdens lactatie is de prolactinespiegel in het bloed hoger dan normaal. In de loop van enkele weken daalt de concentratie geleidelijk; tijdens het zogen stijgt de spiegel als reactie op zuigprikkel.

Omdat bromocriptine de prolactinespiegels doet dalen, is het ook toegepast ten einde de lactatie post partum tegen te gaan, hoewel dan zowel de hoge

prolactinespiegels als de melkafscheiding een *fysiologisch* gebeuren is. Bij dubbelblind uitgevoerde onderzoeken bleek dat het effect van bromocriptine minstens gelijk was aan dat van oestrogenen. Bromocriptine was ook werkzaam als de lactatie al op gang was gekomen; de stuwning van de mammae was geringer dan bij het gebruik van oestrogenen.

Bromocriptine werd gedurende minstens twee weken toegepast. Ingeval de toepassing eerder werd gestaakt, keerde de lactatie terug en steeg de prolactinespiegel weer. Soms trad een 'rebound'-stuwning op; de toepassing werd dan nog gedurende één week hervat. De onderzoeken hielden zich echter niet bezig met de vraag of het ongemak van de stuwning tijdens de eerste dagen kon worden verlicht met eenvoudige maatregelen zoals het opbinden van de mammae of het toepassen van een ijszak.

TOEPASSING OP GROND VAN HET EFFECT OP HET GROEIHORMOON

Ofschoon de gegevens over de werkzaamheid van bromocriptine bij *acromegalie* nog schaars zijn, is gebleken dat bromocriptine bij de meeste patiënten met acromegalie de groeihormoonspiegels doet dalen. Dit ging veelal gepaard met een afnemen van verschijnselen zoals overmatige transpiratie en zwelling van handen, voeten en lippen. Bij 20-40% van de acromegaliepatiënten is tevens de prolactinespiegel verhoogd; bij deze patiënten had de toediening van bromocriptine ook een daling van de prolactineconcentratie ten gevolge.

Niet is bekend of bromocriptine invloed uitoefent op de groei van de hypofysetumor die als regel aan de acromegalie ten grondslag ligt.

TOEPASSING OP GROND VAN HET EFFECT OP DOPAMINERECEPTOREN

Bromocriptine zou functioneren als dopamine-agonist, d.w.z. een rechtstreeks activerende invloed op dopaminereceptoren hebben.

Enkele onderzoekers zagen goede resultaten bij de toepassing van bromocriptine bij patiënten met de *ziekte van Parkinson* (het ging dus niet om door

geneesmiddelen veroorzaakt zogenoemd parkinsonisme).

In de meeste gevallen werd bromocriptine toegevoegd aan levodopa, veelal omdat levodopa niet, of niet meer voldoende, werkzaam was. Bij een aantal patiënten namen de rigiditeit, de hypokinesie en de tremor af.

Uit de verschillende onderzoeken blijkt niet dat bromocriptine enige verbetering gaf waar levodopa geen resultaat had.

Het is nog niet duidelijk of de werking van bromocriptine na verloop van tijd afneemt, zoals dat bij levodopa voorkomt.

bezwaren van de toepassing van bromocriptine

BIJWERKINGEN

Maagdarmstoornissen zoals misselijkheid en braken treden vaak op.

Deze bezwaren kunnen grotendeels worden ondervangen door te beginnen met een lage dosering (2,5 mg per dag), deze geleidelijk te verhogen en door bromocriptine tijdens de maaltijden toe te dienen.

Het toepassen van anti-emetica zoals fenothiazinen of metoclopramide komt niet in aanmerking, omdat deze stoffen de prolactinespiegel in het bloed kunnen doen stijgen en daarmee de werking van bromocriptine kunnen belemmeren.

Orthostatische bloeddrukdaling met duizeligheid en 'syncope' is voorgekomen na toediening van 5 mg bromocriptine. Een enkele keer is ook een niet-orthostatische bloeddrukdaling waargenomen.

Bij de toepassing van doses van meer dan 20 mg per dag zijn voorgekomen: obstipatie, neusverstopping, droge mond, vermoeidheid, sufheid, hoofdpijn, duizeligheid (zonder hypotensie), pijn in de nekspieren, krampen van de beenspieren, urticaria en bradykinesie.

Bij enkele patiënten die 20-60 mg bromocriptine gebruikten zijn vaatspasmen in de vingers bij koude (zoals bij de ziekte van Raynaud) voorgekomen.

Bij sommige acromegaliepatiënten die met 10 à 60 mg bromocriptine per dag waren behandeld, waren ulcera in maag

of dunne darm ontstaan, in enkele gevallen trad een maagbloeding op. Uit de onderzoeken valt niet op te maken of bromocriptine hierbij een rol heeft gespeeld.

Bij doses van (meer dan) 100 mg per dag zijn opgetreden: hartaritmieën, pijnlijk gezwollen erythemateuze enkels en dubbelzien.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson, die zowel levodopa als bromocriptine gebruikten, is het optreden of het toenemen van dyskinesieën waargenomen. Verwardheid, hallucinaties en soms ook paranoïde verschijnselen kwamen eveneens voor. Het aandeel van bromocriptine hierbij valt nog niet te beoordelen.

WAARSCHUWINGEN

In verband met het risico van bloeddrukdaling is het noodzakelijk dat bij patiënten die bromocriptine gebruiken geregeld de bloeddruk in staande en in liggende houding wordt gemeten.

Omdat de toepassing van bromocriptine meestal is gericht op het bestrijden van verschijnselen zoals galactorroe en amenorroe, die kunnen zijn veroorzaakt door een hypofysetumor, moet het bestaan van een tumor worden uitgesloten vóórdat bromocriptine wordt toegediend.

Omdat een tumor die aanvankelijk niet kon worden opgespoord, tot ontwikkeling kan komen, is herhalen van het onderzoek noodzakelijk.

Ingeval van zwangerschap dient de toediening van bromocriptine direct te worden gestaakt. Overigens noodzaakt een zwangerschap die in aansluiting op de toepassing van bromocriptine tot stand is gekomen, eveneens tot een hernieuwd onderzoek naar het mogelijk bestaan van een hypofysetumor, omdat zwangerschap (en de lactatie na de partus!) de groei van een hypofysetumor bevorderen.

De toepassing van bromocriptine bij verschijnselen zoals galactorroe en amenorroe kan leiden tot herstel van de ovariële functies; het remmen van ongewenste lactatie kan een vervroegd terugkeren van de ovulaties tot gevolg hebben. Ingeval de patiënte, na het opheffen van amenorroe en galactorroe, zwangerschap niet wenst, dient het gebruik

van hormonale anticonceptiva te worden afgewezen omdat de oestrogenen in deze preparaten de prolactinespiegels in het bloed kunnen doen stijgen en de werkzaamheid van bromocriptine benadelen.

CONTRA-INDICATIES

Bromocriptine mag niet worden toegediend aan zwangeren of aan patiënten met manifeste hart- en vaatafwijkingen.

conclusie

Bromocriptine heeft een veelzijdig werkingspatroon. Het patroon komt in veel opzichten overeen met dat van enkele andere moederkoornalkaloiden en met dat van stoffen zoals levodopa en apomorfine ('dopamine-agonisten'). Toediening van bromocriptine leidt meestal tot het verdwijnen van galactorroe en tot opheffen van amenorroe* indien deze verschijnselen samenhangen met hyperprolactinemie. Ook wordt veelal de bij hyperprolactinemie voorkomende infertiliteit (bij vrouwen zowel als mannen) opgeheven. Hyperprolactinemie en de daarbij optredende verschijnselen kunnen echter berusten op een hypofysetumor; niet alleen is een zorgvuldig onderzoek van de patiënt vereist alvorens bromocriptine bij de genoemde verschijnselen wordt toegepast, maar eveneens tijdens en na de toediening, omdat men bedacht dient te zijn op de groei van tevoren niet herkende tumoren (micro-adenomen). De uitwerking van bromocriptine blijft niet beperkt tot het dalen van de pro-

lactineconcentratie in het bloed, remmen van de melksecretie en herstel van de functie van de gonaden, maar omvat bovendien een wisselend effect op de groeihormoonspiegel en waarschijnlijk ook een effect op de impulsoverdracht bij zogenoemde dopaminereceptoren. Het ligt dan ook voor de hand dat het beoogde effect vaak samengaat met een aantal ongewenste reacties die, afhankelijk van het belang van de toepassing, al dan niet aanvaardbaar zijn. Aan het kunnen afwegen van de voordelen van het gebruik van bromocriptine tegen de risico's is men voorshands nog geenszins toe; de veelzijdigheid van de werking van bromocriptine dwingt tot terughoudendheid bij het toepassen.

Vooralsnog lijkt de toepassing op grond van het effect bij hyperprolactinemie met pathologische melkafscheiding (galactorroe) en/of amenorroe nog het best gefundeerd, mits aan de hierbij geldend voorwaarden is voldaan. Over de toepassing voor het remmen van de fysiologische melkafscheiding (lactatie) bestaat verschil van mening; in Nederland is de toepassing niet aanvaard. Het is niet duidelijk in welke gevallen aan bromocriptine of aan welk farmacon ook, de voorkeur kan worden gegeven boven de gebruikelijke maatregelen ter verlichting van de klachten die met de stuwung in de mammae samenhangen.

* Doses die zijn toegepast bij galactorroe en/of amenorroe: 3 dd 1,25 mg, zo nodig geleidelijk verhoogd tot 2 à 3 maal 2,5 mg per dag.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam

S. Flikwèert, Nijkerk
Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Drenthe)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden

Dr. H. Mattie, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Rotterdam
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiestaf: Dr. M.N.G. Dukes, H.H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis, Dr. N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgever: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne